



COMISIÓN REVISORA

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

ACTA No. 03 DE 2023 Segunda parte

SESIÓN ORDINARIA 09 Y 10 DE FEBRERO DE 2023

ORDEN DEL DÍA

- 1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM**
- 2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR**
- 3. TEMAS A TRATAR**
 - 3.1. MOLÉCULAS NUEVAS**
 - 3.1.1. Medicamentos de síntesis**
 - 3.1.2. Medicamentos biológicos**
 - 3.6. RENOVACIONES DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS**
 - 3.8. ACLARACIONES**

DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

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 presencial/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

Acta No. 03 de 2023 SEMNNIMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Dr. José Julián López Gutiérrez
Dra. Jenny Patricia Clavijo Rojas
Dr. Manuel Javier Torres Sánchez
Dr. Andrey Forero Espinosa
Dr. Edwin Leonardo Lopez Ortega
Dra. Judith Del Carmen Mestre Arellano

Invitados:

Secretario:
Dr. Hugo Armando Badillo Arguelles

REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR

Acta No. 01 de 2023 SEMNNIMB

TEMAS A TRATAR

3.1 MOLÉCULAS NUEVAS

3.1.1 Medicamentos de síntesis

3.1.1.1. RETSEVMO® 40 MG

Expediente : 20232107
Radicado : 20221137360
Fecha : 7/07/2022
Interesado : ELI LILLY AND COMPANY

Composición:

- Cada cápsula dura contiene 40 mg de Selpercatinib

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Indicaciones:

- Cáncer de pulmón no microcítico metastásico con fusión del gen RET positiva RETSEVMO® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPCNP) metastásico con fusión del gen RET positiva.
- Cáncer de tiroides medular con RET mutante RETSEVMO® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos de 12 años de edad y mayores con cáncer de tiroides medular (CTM) avanzado o metastásico con RET mutante que requieren terapia sistémica.

Acta No. 03 de 2023 SEMNNIMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



•Cáncer de tiroides con fusión del gen RET positiva
RETSEVMO® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos de 12 años de edad y mayores con cáncer de tiroides avanzado o metastásico con fusión del gen RET positiva que requieren sistémica y que son resistentes al tratamiento con yodo radiactivo (si el yodo radiactivo estuviese indicado).

Contraindicaciones:

Ninguna.

Precauciones y advertencias:

Hepatotoxicidad

Se produjeron reacciones adversas hepáticas serias en el 2,6 % de los pacientes tratados con RETSEVMO®. Se produjo un aumento de AST en el 51 % de los pacientes, incluidos los eventos de grado 3 o 4 en 8 % y se produjo un aumento de ALT en el 45 % de los pacientes, incluidos los eventos de grado 3 o 4 en el 9 % (ver sección 6.1 de Reacciones Adversas). La mediana del tiempo hasta el primer inicio para aumento de AST fue de 4,1 semanas (rango: 5 días a 2 años) y el aumento de ALT fue de 4,1 semanas (rango: 6 días a 1,5 años).

Monitorear ALT y AST antes de iniciar RETSEVMO®, cada 2 semanas durante los primeros 3 meses; luego mensualmente a partir de entonces y según esté clínicamente indicado. Suspender, reducir la dosis o discontinuar RETSEVMO® de forma permanente según la gravedad.

Hipertensión

Se presentó hipertensión en el 35 % de los pacientes, incluida la hipertensión de grado 3 en el 17 % y de grado 4 en un paciente (0,1 %) (ver sección 6.1 de Reacciones Adversas). En general, el 4,6 % interrumpió su dosis y el 1,3 % redujo su dosis por la hipertensión. La hipertensión emergente del tratamiento se manejó con mayor frecuencia con medicamentos contra la hipertensión.

No iniciar RETSEVMO® en pacientes con hipertensión no controlada. Optimizar la presión arterial antes de iniciar RETSEVMO®. Monitorear la presión arterial después de la semana 1, al menos cada mes a partir de entonces y según esté clínicamente indicado. Iniciar o ajustar la terapia antihipertensiva según corresponda. Suspender, reducir la dosis o discontinuar RETSEVMO® de forma permanente según la gravedad (ver sección 2.5 de Dosificación y Administración).

Prolongación del intervalo QT

RETSEVMO® puede causar prolongación del intervalo QT dependiente de la concentración. Se midió un aumento en el intervalo QTcF a > 500 ms en 6 % de los pacientes y se midió un aumento en el intervalo QTcF de al menos 60 ms sobre el valor

Acta No. 03 de 2023 SEMNNIMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



basal en 15 % de pacientes. RETSEVMO® no se ha estudiado en pacientes con enfermedad cardiovascular activa clínicamente significativa o infarto de miocardio reciente. Monitorear a los pacientes que tienen un riesgo significativo de desarrollar prolongación de QTc, incluidos los pacientes con síndromes de QT largos conocidos, bradiarritmias clínicamente significativas e insuficiencia cardíaca grave o no controlada. Evaluar el intervalo QT, los electrolitos y TSH en la visita basal y periódicamente durante el tratamiento, ajustando la frecuencia en función de los factores de riesgo, incluida la diarrea. Corregir la hipocalcemia, la hipomagnesemia y la hipocalcemia antes de iniciar RETSEVMO® y durante el tratamiento.

Monitorear el intervalo QT con más frecuencia cuando RETSEVMO® se administra de forma concomitante con inhibidores o fármacos de CYP3A fuertes y moderados que se sabe que prolongan el intervalo QTc. Suspender y reducir la dosis o discontinuar permanentemente RETSEVMO® con base en la gravedad.

Eventos hemorrágicos

Se pueden producir eventos hemorrágicos serios, incluidos eventos hemorrágicos mortales con RETSEVMO®. Se produjeron eventos hemorrágicos de grado ≥ 3 en el 2,3 % de los pacientes tratados con RETSEVMO®, incluidos 3 pacientes (0,4 %) con eventos hemorrágicos mortales, incluido un caso de hemorragia cerebral, hemorragia en el lugar de la traqueotomía y hemoptisis.

Descontinuar RETSEVMO® de forma permanente en pacientes con hemorragia grave o potencialmente mortal (ver sección 2.5 de Dosificación y Administración).

Hipersensibilidad

Se presentó hipersensibilidad en el 4,3 % de los pacientes que recibieron RETSEVMO®, incluida la hipersensibilidad de grado 3 en 1,6 %. La mediana del tiempo hasta el inicio fue de 1,7 semanas (rango: 6 días a 1,5 años). Los signos y síntomas de hipersensibilidad incluyeron fiebre, erupción cutánea y artralgias o mialgias con disminución concurrente de plaquetas o transaminitis.

Si se presenta hipersensibilidad, suspender RETSEVMO® y comenzar los corticosteroides a una dosis de 1 mg/kg de prednisona (o equivalente). Al resolver el evento, reanudar RETSEVMO® a una dosis reducida y aumentar la dosis de RETSEVMO® en 1 nivel de dosis cada semana según lo tolerado hasta alcanzar la dosis tomada antes del inicio de la hipersensibilidad (ver sección 2.5 de Dosificación y Administración). Continuar con los esteroides hasta que el paciente alcance la dosis objetivo y luego disminuir gradualmente. Descontinuar RETSEVMO® de forma permanente para la hipersensibilidad recurrente.

Síndrome de lisis tumoral

El síndrome de lisis tumoral (SLT) se presentó en 1 % de los pacientes con carcinoma de tiroides medular que recibieron RETSEVMO® (ver sección 6.1 de Reacciones Adversas). Los pacientes pueden estar en riesgo de SLT si tienen tumores de rápido crecimiento, una carga tumoral alta, disfunción renal o deshidratación. Monitorear de cerca a los pacientes

Acta No. 03 de 2023 SEMNNIMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



en riesgo, considerar la profilaxis adecuada, incluida la hidratación, y tratar según esté clínicamente indicado.

Riesgo de problemas de cicatrización

Pueden presentarse problemas de cicatrización en pacientes que reciben medicamentos que inhiben la vía de señalización del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). Por lo tanto, RETSEVMO® tiene el potencial de afectar negativamente la cicatrización de las heridas.

Suspender RETSEVMO® durante al menos 7 días antes de la cirugía electiva. No administrar durante al menos 2 semanas después de una cirugía mayor y hasta una adecuada cicatrización de la herida. No se ha establecido la seguridad de la reanudación de RETSEVMO® después de la resolución de complicaciones de cicatrización de heridas.

Toxicidad embrifetal

Según los datos de los estudios de reproducción animal y su mecanismo de acción, RETSEVMO® puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. La administración de selpercatinib a ratas preñadas durante la organogénesis a exposiciones maternas que fueron aproximadamente iguales a las observadas a la dosis humana recomendada de 160 mg dos veces al día dio lugar a mortalidad embrionaria y malformaciones.

Asesorar a las mujeres embarazadas sobre el riesgo potencial para el feto. Aconsejar a las mujeres en edad reproductiva que usen métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con RETSEVMO® y durante al menos 1 semana después de la dosis final. Aconsejar a los hombres con parejas en edad reproductiva que usen métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con RETSEVMO® y la dosis final.

Reacciones adversas:

Experiencia de los estudios clínicos

Debido a que los estudios clínicos se realizan en condiciones muy diversas, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un medicamento no se pueden comparar directamente con las tasas de los estudios clínicos para otro medicamento; por esto puede que no reflejen las tasas observadas en la práctica.

Tumores sólidos de fusión de gen RET positiva o mutación del gen RET positiva

La población de seguridad agrupada descrita en la sección de Advertencias y Precauciones y a continuación refleja la exposición a RETSEVMO® como agente único a 160 mg por vía oral dos veces al día evaluado en 702 pacientes en LIBRETTO-001. Entre los 702 pacientes que recibieron RETSEVMO®, el 65% estuvieron expuestos durante 6 meses o más y el 34 % estuvieron expuestos durante más de un año. Entre estos pacientes, el 95 % recibió al menos una dosis de RETSEVMO® a la dosis recomendada de 160 mg por vía oral dos veces al día.

Acta No. 03 de 2023 SEMNNIMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La mediana de la edad fue de 59 años (rango: 15 a 92 años); el 0.3 % eran pacientes pediátricos de 12 a 16 años de edad; el 52 % eran hombres; y el 69 % eran blancos, el 22 % eran asiáticos, el 5 % eran hispanos/latinos, y el 3 % eran negros. Los tumores más comunes fueron CPCNP (47 %), CTM (44 %) y carcinoma de tiroides no medular (5 %).

Se produjeron reacciones adversas serias en el 33 % de los pacientes que recibieron RETSEVMO®. La reacción adversa sería más frecuente (en ≥ 2 % de los pacientes) fue la neumonía. Se produjeron reacciones adversas mortales en el 3 % de los pacientes; las reacciones adversas mortales que ocurrieron en > 1 paciente incluyó sepsis (n = 3), paro cardíaco (n = 3) e insuficiencia respiratoria (n = 3).

Se produjo una discontinuación permanente debido a una reacción adversa en el 5 % de los pacientes que recibieron RETSEVMO®. Las reacciones adversas que dieron lugar a la discontinuación permanente incluyeron aumento de ALT (0,4 %), sepsis (0,4 %), aumento de AST (0,3 %), hipersensibilidad al medicamento (0,3 %), fatiga (0,3 %) y trombocitopenia (0,3 %).

Se produjeron interrupciones de la dosificación debido a una reacción adversa en el 42 % de los pacientes que recibieron RETSEVMO®. Las reacciones adversas que requieren la interrupción de la dosificación en ≥ 2 % de los pacientes incluyeron aumento de ALT, aumento de AST, hipertensión, diarrea, pirexia y prolongación del intervalo QT.

Se produjeron reducciones de la dosis debido a una reacción adversa en el 31 % de los pacientes que recibieron RETSEVMO®. Las reacciones adversas que requieren reducciones de la dosis en ≥ 2 % de los pacientes incluyeron aumento de ALT, aumento de AST, prolongación del intervalo QT y fatiga.

Las reacciones adversas más frecuentes, incluidas las anomalías de laboratorio (≥ 25 %) fueron aumento de aspartato aminotransferasa (AST), aumento de alanina aminotransferasa (ALT), aumento de glucosa, disminución de leucocitos, disminución de albúmina, disminución de calcio, boca seca, diarrea, aumento de creatinina, aumento de fosfatasa alcalina, hipertensión, fatiga, edema, disminución de plaquetas, aumento de colesterol total, erupción cutánea, disminución de sodio y estreñimiento. En la tabla 5 se resumen las reacciones adversas en LIBRETTO-001.

Tabla 5. Reacciones adversas (≥ 15 %) en pacientes que recibieron RETSEVMO® en LIBRETTO-001



Reacción Adversa	RETSEVMO® (n = 702)	
	Grado 1-4 (%)	Grado 3-4 (%)
Gastrointestinal		
Boca seca	39	0
Diarrea ¹	37	3,4*
Estreñimiento	25	0,6*
Náuseas	23	0,6*
Dolor abdominal ²	23	1,9*
Vómito	15	0,3*
Vascular		
Hipertensión	35	18
General		
Fatiga ³	35	2*
Edema ⁴	35	0,3*
Piel		
Erupción cutánea ⁵	27	0,7*
Sistema nervioso		
Dolor de cabeza ⁶	23	1,4*
Respiratorio		
Tos ⁷	18	0
Disnea ⁸	16	2,3
Investigaciones		
Intervalo QT prolongado	17	4*
Sistema sanguíneos y linfático		
Hemorragia ⁹	15	1,9

Acta No. 03 de 2023 SEMNNIMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- ¹ La diarrea incluye diarrea, urgencia de defecación, deposiciones frecuentes e incontinencia anal.
 - ² El dolor abdominal incluye dolor abdominal, dolor abdominal superior, dolor abdominal inferior, molestias abdominales, dolor gastrointestinal.
 - ³ La fatiga incluye fatiga, astenia, malestar general.
 - ⁴ El edema incluye edema, edema periférico, edema facial, edema periorbital, edema ocular, edema del párpado, edema orbital, edema localizado, linfedema, edema escrotal, hinchazón escrotal, hinchazón de la cara, hinchazón ocular.
 - ⁵ Incluye erupción cutánea, erupción eritematosa, erupción macular, erupción maculopapular, erupción morbiliforme, erupción pruriginosa.
 - ⁶ El dolor de cabeza incluye dolor de cabeza, dolor de cabeza sinusal, dolor de cabeza por tensión.
 - ⁷ Incluye tos, tos con expectoración.
 - ⁸ Incluye disnea, disnea de esfuerzo, disnea en reposo.
 - ⁹ La hemorragia incluye epistaxis, hematuria, hemoptisis, contusión, hemorragia rectal, hemorragia vaginal, equimosis, hematoquecia, petequias, hematoma traumático, hemorragia anal, ampolla sanguínea, presencia de sangre en la orina, hemorragia cerebral, hemorragia gástrica, hemorragia intracraneal, hematoma espontáneo, hematoma de la pared abdominal, angina bulosa hemorrágica, divertículo intestinal hemorrágico, hemorragia ocular, hemorragia gastrointestinal, hemorragia gingival, hematemesis, anemia hemorrágica, hemorragia intraabdominal, hemorragia gastrointestinal inferior, melena, hemorragia bucal, sangre oculta positiva, hematoma pélvico, hematoma periorbital, hemorragia faríngea, contusión pulmonar, púrpura, hematoma retroperitoneal, hemorragia subaracnoidea, hemorragia subdural, hemorragia gastrointestinal superior, hematoma en el lugar de la punción del vaso.
- * Solo incluye una reacción adversa de grado 3.

Reacciones adversas de interés clínico en $\leq 15\%$ de los pacientes que recibieron RETSEVMO® incluyen hipotiroidismo y síndrome de lisis tumoral.

En la tabla 6 se resumen las anomalías de laboratorio en LIBRETTO-001.

Tabla 6. Anomalías de laboratorio ($\geq 20\%$) que empeoraron a partir de la visita basal en pacientes que recibieron RETSEVMO® en LIBRETTO-001

Acta No. 03 de 2023 SEMNNIMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Anomalía de Laboratorio	RETSEVMO® ¹	
	Grado 1-4 (%)	Grado 3-4 (%)
Química		
Aumento de AST	51	8
Aumento de ALT	45	9
Aumento de glucosa	44	2,2
Disminución de la albúmina	42	0,7
Disminución del calcio	41	3,8
Aumento de la creatinina	37	1,0
Aumento de la fosfatasa alcalina	36	2,3
Aumento del colesterol total	31	0,1
Disminución del sodio	27	7
Disminución del magnesio	24	0,6
Aumento del potasio	24	1,2
Aumento de la bilirrubina	23	2,0
Disminución de la glucosa	22	0,7
Hematología		
Disminución de los leucocitos	43	1,6
Disminución de las plaquetas	33	2,7

¹ El denominador para cada parámetro de laboratorio se basa en el número de pacientes con un valor de laboratorio basal y posterior al tratamiento disponible, que osciló entre 675 y 692 pacientes.

Aumento de la creatinina

En sujetos sanos que recibieron RETSEVMO® 160 mg por vía oral dos veces al día, la creatinina sérica aumentó un 18 % después de 10 días. Considerar marcadores alternativos de la función renal si se observan elevaciones persistentes en la creatinina.

Interacciones:

Efectos de otros medicamentos en RETSEVMO®

Agentes reductores de ácidos

El uso concomitante de RETSEVMO® con agentes reductores de ácidos disminuye las concentraciones plasmáticas de selpercatinib, que puede reducir la actividad antitumoral de RETSEVMO®.

Evitar el uso concomitante de IBP, antagonistas de los receptores H₂ y antiácidos de acción local con RETSEVMO®. Si no se puede evitar la administración conjunta, tomar RETSEVMO® con alimentos (con un IBP) o modificar su tiempo de administración (con un

Acta No. 03 de 2023 SEMNNIMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



antagonista del receptor H2 o un antiácido de acción local) (ver sección 2.4 de Dosificación y Administración).

Inhibidores de CYP3A fuertes y moderados

El uso concomitante de RETSEVMO® con un inhibidor de CYP3A fuerte o moderado aumenta las concentraciones plasmáticas de selpercatinib, lo que puede aumentar el riesgo de reacciones adversas de RETSEVMO®, incluida la prolongación del intervalo QTc. Evitar el uso concomitante de inhibidores de CYP3A fuertes y moderados con RETSEVMO®. Si no se puede evitar el uso concomitante de inhibidores de CYP3A fuertes y moderados, reducir la dosificación de RETSEVMO® y monitorear el intervalo QT con ECG con mayor frecuencia.

Inductores de CYP3A fuertes y moderados

El uso concomitante de RETSEVMO® con un inductor de CYP3A fuerte o moderado disminuye las concentraciones plasmáticas de selpercatinib, que puede reducir la actividad antitumoral de RETSEVMO®.

Evitar la administración conjunta de inductores de CYP3A fuertes y moderados con RETSEVMO®.

Efectos de RETSEVMO® sobre otros medicamentos

Sustratos de CYP2C8 y CYP3A

RETSEVMO® es un inhibidor de CYP2C8 moderado y un inhibidor de CYP3A débil. El uso concomitante de RETSEVMO® con sustratos de CYP2C8 y CYP3A aumenta sus concentraciones plasmáticas (ver sección 10.3 de Farmacología Clínica), lo que puede aumentar el riesgo de reacciones adversas relacionadas con estos sustratos. Evitar la administración conjunta de RETSEVMO® con sustratos de CYP2C8 y CYP3A donde los cambios mínimos de concentración pueden conducir a un aumento de las reacciones adversas. Si no se puede evitar la administración conjunta, seguir las recomendaciones para los sustratos de CYP2C8 y CYP3A que figuran en su etiquetado de producto aprobado.

Medicamentos que prolongan el intervalo QT

RETSEVMO® está asociado con la prolongación del intervalo QTc. Monitorear el intervalo QT con ECG con mayor frecuencia en pacientes que requieren tratamiento con medicamentos concomitantes que se sabe que prolongan el intervalo QT.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Selección de los pacientes

Acta No. 03 de 2023 SEMNINMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Seleccionar pacientes para tratamiento con RETSEVMO® con base en la presencia de una fusión del gen RET (CPCNP o cáncer de tiroides) o mutación del gen RET específica (CTM) en muestras tumorales o plasma.

Instrucciones importantes de administración

RETSEVMO® puede tomarse con o sin alimentos a menos que se administre conjuntamente con un inhibidor de la bomba de protones (IBP).

Dosificación recomendada

- La dosificación recomendada de RETSEVMO® según el peso corporal es:
Menos de 50 kg: 120 mg
- 50 kg o más: 160 mg

Tomar RETSEVMO® por vía oral dos veces al día (aproximadamente cada 12 horas) hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Tragar las cápsulas enteras. No triturar ni masticar las cápsulas. No tomar una dosis omitida a menos que haya más de 6 horas hasta la próxima dosis programada.

Si se presenta vómito después de la administración de RETSEVMO®, no tomar una dosis adicional y continuar hasta la próxima hora programada para la próxima dosis.

Modificaciones de la dosis para uso concomitante de agentes reductores de ácidos

Evitar el uso concomitante de un IBP, un antagonista del receptor de histamina 2 (H2) o un antiácido de acción local con RETSEVMO®. Si no se puede evitar el uso concomitante:

- Tomar RETSEVMO® con los alimentos cuando se administre conjuntamente con un IBP.
- Tomar RETSEVMO® 2 horas antes o 10 horas después de la administración de un antagonista del receptor H2.
- Tomar RETSEVMO® 2 horas antes o 2 horas después de la administración de un antiácido de acción local.

Modificaciones de la dosificación para reacciones adversas

En la tabla 1 se proporcionan las reducciones de dosis recomendadas para reacciones adversas.

Reducción de la dosis	Pacientes que pesan menos de 50 kg	Pacientes que pesan 50 kg o más
Primera	80 mg por vía oral dos veces al día	120 mg por vía oral dos veces al día
Segunda	40 mg por vía oral dos veces al día	80 mg por vía oral dos veces al día
Tercera	40 mg por vía oral una vez al día	40 mg por vía oral dos veces al día

Descontinuar RETSEVMO® de forma permanente en pacientes incapaces de tolerar tres reducciones de dosis.

Acta No. 03 de 2023 SEMNNIMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En la tabla 2 se proporcionan las modificaciones de dosificación recomendadas para reacciones adversas.

Tabla 2. Modificaciones de la dosificación recomendadas de RETSEVMO® para reacciones adversas

Reacción adversa	Gravedad	Modificación de la dosificación
Hepatotoxicidad (ver sección 5.1 de Advertencias y Precauciones)	Grado 3 o grado 4	- Suspender RETSEVMO® y monitorear AST/ALT una vez por semana hasta que se resuelva a grado 1 o valor basal. - Reanudar a dosis reducidas en 2 niveles de dosis y monitorear AST y ALT una vez por semana hasta 4 semanas después de alcanzar la dosis tomada antes del inicio del aumento de AST o ALT de grado 3 o 4. - Aumentar la dosis en 1 nivel de dosis después de un mínimo de 2 semanas sin recurrencia y luego aumentar a la dosis tomada antes del inicio del aumento de AST o ALT de grado 3 o 4 después de un mínimo de 4 semanas sin recurrencia.
Hipertensión (ver sección 5.2 de Advertencias y Precauciones)	Grado 3	Suspender RETSEVMO® para hipertensión de grado 3 que persiste a pesar de la terapia antihipertensiva óptima. Reanudar a una dosis reducida cuando se controle la hipertensión.
	Grado 4	Descontinuar RETSEVMO®
Prolongación del intervalo QT (ver sección 5.3 de Advertencias y Precauciones)	Grado 3	- Suspender RETSEVMO® hasta la recuperación al valor basal o al grado 0 o 1. - Reanudar a una dosis reducida.
	Grado 4	Descontinuar RETSEVMO®.
Eventos hemorrágicos (ver sección 5.4 de Advertencias y Precauciones)	Grado 3 o grado 4	- Suspender RETSEVMO® hasta la recuperación al valor basal o al grado 0 o 1. - Descontinuar RETSEVMO® en eventos hemorrágicos graves o potencialmente mortales.
Reacciones de hipersensibilidad (ver sección 5.5 de Advertencias y Precauciones)	Todos los grados	- Suspender RETSEVMO® hasta la resolución del evento. Iniciar corticosteroides. - Reanudar a una dosis reducida en 3 niveles de dosis mientras se continúa con los corticosteroides. - Aumentar la dosis en 1 nivel de dosis cada semana hasta la dosis tomada antes de alcanzar el inicio de la hipersensibilidad; luego disminuir progresivamente los corticosteroides.
Otras reacciones hipersensibilidad (ver sección 6.1 de Reacciones Adversas)	Grado 3 o grado 4	- Suspender RETSEVMO® hasta la recuperación al valor basal o al grado 0 o 1. - Reanudar a una dosis reducida.

Acta No. 03 de 2023 SEMNNIMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Modificaciones de dosificación para el uso concomitante de inhibidores de CYP3A fuertes y moderados

Evitar el uso concomitante de inhibidores de CYP3A fuertes y moderados con RETSEVMO®. Si no se puede evitar el uso concomitante de un inhibidor de CYP3A fuerte o moderado, reducir la dosis de RETSEVMO® como se recomienda en la tabla 3. Después de que el inhibidor haya sido discontinuado por 3 a 5 semividas de eliminación, reanudar RETSEVMO® a la iniciar el inhibidor de CYP3A.

Tabla 3. Dosificación recomendada de RETSEVMO® para uso concomitante de inhibidores de CYP3A fuertes y moderados

Dosificación actual de RETSEVMO®	Dosificación recomendada de RETSEVMO®	
	Inhibidor de CYP3A moderado	Inhibidor de CYP3A fuerte
120 mg por vía oral dos veces al día	80 mg por vía oral dos veces al día	40 mg por vía oral dos veces al día
160 mg por vía oral dos veces al día	120 mg por vía oral dos veces al día	80 mg por vía oral dos veces al día

Modificación de la dosificación por insuficiencia hepática grave

Reducir la dosis recomendada de RETSEVMO® en pacientes con insuficiencia hepática grave como se recomienda en la tabla 4.

Tabla 4. Dosificación recomendada de RETSEVMO® para insuficiencia hepática grave

Dosificación actual de RETSEVMO®	Dosificación recomendada de RETSEVMO®
120 mg por vía oral dos veces al día	80 mg por vía oral dos veces al día
160 mg por vía oral dos veces al día	80 mg por vía oral dos veces al día

Uso en poblaciones específicas

Embarazo

Resumen de riesgos

Según las conclusiones de los estudios en animales y su mecanismo de acción, RETSEVMO® puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. No hay datos disponibles sobre el uso de RETSEVMO® en mujeres embarazadas para informar cualquier riesgo asociado al medicamento. La administración de selpercatinib a ratas preñadas durante el período de organogénesis dio lugar a mortalidad embrionaria y malformaciones a exposiciones maternas que fueron aproximadamente iguales a la exposición humana a la dosis clínica de 160 mg dos veces al día. Asesorar a las mujeres embarazadas sobre el riesgo potencial para el feto.

Acta No. 03 de 2023 SEMNNIMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En la población general de EE. UU., el riesgo de fondo estimado de defectos de nacimiento y abortos espontáneos en embarazos clínicamente reconocidos es del 2 % al 4 % y del 15 % al 20 %, respectivamente.

Datos

Datos con animales

Administración de selpercatinib a ratas preñadas durante el período de organogénesis a dosis orales ≥ 100 mg/kg [aproximadamente 3,6 veces la exposición humana con base en el área bajo la curva (AUC) a la dosis clínica de 160 mg dos veces al día] dio lugar a una pérdida del 100 % posterior a la implantación. A la dosis de 50 mg/kg [aproximadamente igual a la exposición humana (AUC) a la dosis clínica de 160 mg dos veces al día], 6 de 8 hembras tuvieron resorciones tempranas del 100 %; las 2 hembras restantes tuvieron altos niveles de resorciones tempranas con solo 3 fetos viables en las 2 camadas. Todos los fetos viables tenían disminución del peso corporal fetal y malformaciones (2 con cola corta y uno con hocico pequeño y edema localizado del cuello y el tórax).

Lactancia

Resumen de riesgos

No hay datos sobre la presencia de selpercatinib o sus metabolitos en la leche humana o sobre sus efectos en el niño amamantado o en la producción de leche. Debido a la posibilidad de reacciones adversas serias en niños amamantados, aconsejar a las mujeres que no amamenten durante el tratamiento con RETSEVMO® y durante 1 semana después de la dosis final.

Hembras y machos en capacidad reproductiva

Con base en datos con animales, RETSEVMO® puede causar mortalidad embrionaria y malformaciones a dosis que dan lugar a exposiciones menores o iguales a la exposición humana a la dosis clínica de 160 mg dos veces al día.

Pruebas de embarazo

Verificar el estado del embarazo en mujeres en edad reproductiva antes de iniciar RETSEVMO®.

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 de nueva concentración
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto e IPP CDS03DEC20 V2.0 (20May22) allegados mediante radicado No. 2022110

Acta No. 03 de 2023 SEMNNIMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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 información para el producto selpercatinib cápsula dura 40 mg, para las siguientes tres indicaciones:

1. “Tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPCNP) metastásico con fusión del gen RET positiva”.
2. “Tratamiento de pacientes adultos y pediátricos de 12 años de edad y mayores con cáncer de tiroides medular (CTM) avanzado o metastásico con RET mutante que requieren terapia sistémica”.
3. “Tratamiento de pacientes adultos y pediátricos de 12 años de edad y mayores con cáncer de tiroides avanzado o metastásico con fusión del gen RET positiva que requieren terapia sistémica y que son resistentes al tratamiento con yodo radiactivo (si el yodo radiactivo estuviese indicado)”.

Como soporte clínico allega estudio fase 1 / 2 (LOXO-RET-17001 / LIBRETTO-001), multicéntrico, abierto, que incluyó pacientes con tumores sólidos avanzados, entre ellos cáncer de pulmón de células no microcíticas metastásico con la expresión fusión del gen RET positiva, cáncer de tiroides medular con mutación de RET y otros tumores con activación de RET (p. ej., mutaciones en otros tipos de tumores u otras evidencias de activación de RET). Este estudio está en curso e incluye dos partes: Fase 1 (aumento de la dosis) y Fase 2 (expansión de la dosis). Uno de los principales criterios de inclusión fue la selección de pacientes con un tumor sólido localmente avanzado o metastásico que progresaron o no toleraron la terapia estándar, o no existe terapia estándar, o en opinión del investigador, no eran candidatos o era improbable que toleraran u obtuvieran un beneficio clínico significativo de la terapia estándar, o rechazaron la terapia estándar.

En la primera fase los pacientes recibieron selpercatinib desde 40 mg hasta 240 mg dos veces al día, estableciéndose la dosis de 160 mg dos veces al día como la posología más segura. La fase dos incluyó 531 pacientes con tumores sólidos distribuidos en cinco cohortes, así:

Cohorte 1 (186 pacientes): Tumor sólido con fusión RET positiva que ha progresado o es intolerante a ≥ 1 terapia estándar de primera línea previa (para las terapias estándar de primera línea).

Cohorte 2 (40 pacientes): Tumor sólido con fusión RET positiva sin tratamiento estándar de primera línea previo.

Cohorte 3 (118 pacientes): CMT con mutación de RET con progresión o intolerancia a ≥ 1 cabozantinib y/o vandetanib estándar de primera línea previos.

Acta No. 03 de 2023 SEMNNIMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Cohorte 4 (72 pacientes): CMT con mutación de RET sin cabozantinib o vandetanib de primera línea estándar previos u otros inhibidores de la cinasa con actividad antiRET.

Cohorte 5 (115 pacientes): Con enfermedad no medible o cáncer de tiroides medular que no cumplan los requisitos de las Cohortes 3 o 4 o los cánceres del espectro MEN2 (por ejemplo, MTC, feocromocitoma), o los cánceres de tiroides poco diferenciados con otra alteración/activación de RET podrían permitirse con la aprobación previa del patrocinador o cfADN positivo para una alteración del gen RET que no se sabe que está presente en una muestra tumoral.

Dentro de las patologías tumorales evaluadas, el 48.2% (256) correspondió a cáncer de pulmón de células no pequeñas, 43.7 % (232) a cáncer de tiroides medular, 5.3% (28) cáncer de tiroides y otros con casuísticas de 0.2 a 0.8%.

En la fecha de corte a junio 2019, fueron evaluados los desenlaces principales: Tasa de respuesta objetiva (ORR) según criterio RECIST 1.1 o RANO y mejor respuesta global (BOR), después de un seguimiento de 6 meses.

La ORR en la cohorte 1 fue de 62.4% (68/109; 95% CI = 52.6, 71.5) incluidas la mejor respuesta objetiva con respuesta completa en dos (1.8%) pacientes y la respuesta parcial en 66 (60.6%) pacientes.

La ORR en la cohorte 2 fue 76.5% (13/17; 95% CI = 50.1, 93.2), incluidas la mejor respuesta global con respuesta completa en un (5.9%) paciente y la respuesta parcial en 12 (70.6%) pacientes.

La ORR en la cohorte 3 fue 46.8% (36/77; 95% CI = 35.3, 58.5), incluidas la mejor respuesta global con respuesta completa en dos (29.6%) pacientes y la respuesta parcial en 34 (44.2%) pacientes.

La ORR en la cohorte 4 fue 70.6% (24/34; 95% CI = 52.5, 84.9), incluidas la mejor respuesta global de respuesta completa en un (2.9%) paciente, y la respuesta parcial en 23 (67.6%) pacientes.

La ORR en la cohorte 5 fue 47.8% (32/67; 95% CI = 35.4, 60.3), incluidas la mejor respuesta global en respuesta completa en un (1.5%) paciente, y la respuesta parcial en 31 (46.3%) pacientes.

A pesar de no tener grupo control, para otros desenlaces secundarios como la tasa de beneficio clínico, tiempo de respuesta, duración de respuesta también presenta resultados. La mediana de la sobrevida libre de progresión (SLP) para los pacientes de la cohorte 1 (tumores sólidos con fusión RET positiva y tratamiento estándar) fue

Acta No. 03 de 2023 SEMNIMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



de 17,48 meses, con 142 (76,3%) de los 186 pacientes libres de progresión en una mediana de seguimiento de 5,55 meses. La mediana de la SLP no se alcanzó en los pacientes de la Cohorte 2 con 35 (87,5%) de los 40 pacientes que permanecieron libres de progresión en una mediana de seguimiento de 3,71 meses. La mediana de la SLP no se alcanzó para los pacientes de la Cohorte 3 con 98 (83,1%) de los 118 pacientes que permanecían libres de progresión en una mediana de seguimiento de 7,39 meses. La mediana de la SLP no se alcanzó para los pacientes de la Cohorte 4 con 71 (98,6%) de los 72 pacientes que permanecieron libres de progresión en una mediana de seguimiento de 4,11 meses. La mediana de la SLP para los pacientes de la Cohorte 5 fue de 22,28 meses, y 95 (82,6%) de los 115 pacientes permanecieron libres de progresión en una mediana de seguimiento de 5,68 meses. La mediana de sobrevida global (SG) no fue alcanzada en las cohortes 1, 2, 4 y 5. La mediana de SG fue 22.3 meses (95% CI: 14.65, NE) para la cohorte 5.

De igual manera presenta datos de calidad de vida usando el instrumento QLQ-C30, encontraron resultados aparentemente favorables en las diferentes mediciones.

Los eventos adversos fueron en general de bajo grado, entre ellos diarrea, sequedad de boca, hipertensión, aumento de ALT/AST, edema periférico y fatiga. Las reacciones adversas graves más frecuentes fueron la hipertensión (0.9%), incremento de la aspartato aminotransferasa (AST) (1.6%) y de la alanina aminotransferasa (ALT) (1.6%); todas ellas fueron reversibles con ajustes de dosis. La prolongación del QT grado 3-4 se observó en el 4% de los pacientes, no se encontraron casos de *torsades de pointes*, muerte súbita ni arritmias cardíacas. Hemorragias grado 3 se notificaron en un 2.4%.

La sala considera que el estudio clínico fase1/2 allegado no es suficiente para sustentar las indicaciones propuestas, teniendo en cuenta que presenta limitaciones metodológicas que implican un alto riesgo de sesgo, como la ausencia del grupo comparador, variables de desenlace subrogadas y bajo poder por el número de pacientes y tiempo de seguimiento, lo cual implica una alta incertidumbre sobre la eficacia y la seguridad para establecer un balance beneficio-riesgo favorable; por lo anterior, la Sala recomienda requerir al interesado en el sentido de:

1. Enviar estudios adicionales con mayor fase de desarrollo clínico con metodología comparativa y mayor tiempo de seguimiento.
2. Allegar datos con mayor tiempo de seguimiento del estudio evaluado (LOXO-RET-17001 / LIBRETTO-001).
3. Explicar la relevancia clínica de los resultados del desenlace subrogado ORR en los diferentes grupos de tratamiento y su correlación con sobrevida global.
4. Explicar si a la fecha de corte del análisis primario la sobrevida global presenta una tendencia sostenida y favorable en cada cohorte de tratamiento.

Acta No. 03 de 2023 SEMNNIMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



5. Presentar análisis estratificado por el tipo de alteración de RET.
6. Explicar cuál es el significado clínico de los resultados obtenidos en la evaluación de calidad de vida, que en el estudio es una variable exploratoria.
7. Justificar el uso del medicamento en pacientes desde los 12 años, teniendo en cuenta la reducida muestra de pacientes incluidos del grupo etario de 12 a 18 años.

La Sala solicita al interesado aportar elementos para demostrar la no similaridad del principio activo selpercatinib con respecto a otros inhibidores multicinasa, teniendo en cuenta que la no similaridad farmacológica se debe traducir en diferencias en el perfil de eficacia clínica.

3.1.1.2. RETSEVMO® 80 MG

Expediente : 20232108
Radicado : 20221137382
Fecha : 7/07/2022
Interesado : ELI LILLY AND COMPANY

Composición:

Cada cápsula dura contiene 80 mg de Selpercatinib

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Indicaciones:

•Cáncer de pulmón no microcítico metastásico con fusión del gen RET positiva
RETSEVMO® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPCNP) metastásico con fusión del gen RET positiva.

•Cáncer de tiroides medular con RET mutante
RETSEVMO® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos de 12 años de edad y mayores con cáncer de tiroides medular (CTM) avanzado o metastásico con RET mutante que requieren terapia sistémica.

•Cáncer de tiroides con fusión del gen RET positiva
RETSEVMO® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos de 12 años de edad y mayores con cáncer de tiroides avanzado o metastásico con fusión del gen RET positiva que requieren sistémica y que son resistentes al tratamiento con yodo radiactivo (si el yodo radiactivo estuviese indicado).

Contraindicaciones:

Acta No. 03 de 2023 SEMNINMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Ninguna.

Precauciones y advertencias:

Hepatotoxicidad

Se produjeron reacciones adversas hepáticas serias en el 2,6 % de los pacientes tratados con RETSEVMO®. Se produjo un aumento de AST en el 51 % de los pacientes, incluidos los eventos de grado 3 o 4 en 8 % y se produjo un aumento de ALT en el 45 % de los pacientes, incluidos los eventos de grado 3 o 4 en el 9 % (ver sección 6.1 de Reacciones Adversas). La mediana del tiempo hasta el primer inicio para aumento de AST fue de 4,1 semanas (rango: 5 días a 2 años) y el aumento de ALT fue de 4,1 semanas (rango: 6 días a 1,5 años).

Monitorear ALT y AST antes de iniciar RETSEVMO®, cada 2 semanas durante los primeros 3 meses; luego mensualmente a partir de entonces y según esté clínicamente indicado. Suspender, reducir la dosis o discontinuar RETSEVMO® de forma permanente según la gravedad.

Hipertensión

Se presentó hipertensión en el 35 % de los pacientes, incluida la hipertensión de grado 3 en el 17 % y de grado 4 en un paciente (0,1 %) (ver sección 6.1 de Reacciones Adversas). En general, el 4,6 % interrumpió su dosis y el 1,3 % redujo su dosis por la hipertensión. La hipertensión emergente del tratamiento se manejó con mayor frecuencia con medicamentos contra la hipertensión.

No iniciar RETSEVMO® en pacientes con hipertensión no controlada. Optimizar la presión arterial antes de iniciar RETSEVMO®. Monitorear la presión arterial después de la semana 1, al menos cada mes a partir de entonces y según esté clínicamente indicado. Iniciar o ajustar la terapia antihipertensiva según corresponda. Suspender, reducir la dosis o discontinuar RETSEVMO® de forma permanente según la gravedad (ver sección 2.5 de Dosificación y Administración).

Prolongación del intervalo QT

RETSEVMO® puede causar prolongación del intervalo QT dependiente de la concentración. Se midió un aumento en el intervalo QTcF a > 500 ms en 6 % de los pacientes y se midió un aumento en el intervalo QTcF de al menos 60 ms sobre el valor basal en 15 % de pacientes. RETSEVMO® no se ha estudiado en pacientes con enfermedad cardiovascular activa clínicamente significativa o infarto de miocardio reciente. Monitorear a los pacientes que tienen un riesgo significativo de desarrollar prolongación de QTc, incluidos los pacientes con síndromes de QT largos conocidos, bradiarritmias clínicamente significativas e insuficiencia cardíaca grave o no controlada. Evaluar el intervalo QT, los electrolitos y TSH en la visita basal y periódicamente durante el tratamiento, ajustando la frecuencia en función de los factores de riesgo, incluida la diarrea. Corregir la hipocalcemia, la hipomagnesemia y la hipocalcemia antes de iniciar RETSEVMO® y durante el tratamiento.

Acta No. 03 de 2023 SEMNNIMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Monitorear el intervalo QT con más frecuencia cuando RETSEVMO® se administra de forma concomitante con inhibidores o fármacos de CYP3A fuertes y moderados que se sabe que prolongan el intervalo QTc. Suspender y reducir la dosis o discontinuar permanentemente RETSEVMO® con base en la gravedad.

Eventos hemorrágicos

Se pueden producir eventos hemorrágicos serios, incluidos eventos hemorrágicos mortales con RETSEVMO®. Se produjeron eventos hemorrágicos de grado ≥ 3 en el 2,3 % de los pacientes tratados con RETSEVMO®, incluidos 3 pacientes (0,4 %) con eventos hemorrágicos mortales, incluido un caso de hemorragia cerebral, hemorragia en el lugar de la traqueotomía y hemoptisis.

Descontinuar RETSEVMO® de forma permanente en pacientes con hemorragia grave o potencialmente mortal (ver sección 2.5 de Dosificación y Administración).

Hipersensibilidad

Se presentó hipersensibilidad en el 4,3 % de los pacientes que recibieron RETSEVMO®, incluida la hipersensibilidad de grado 3 en 1,6 %. La mediana del tiempo hasta el inicio fue de 1,7 semanas (rango: 6 días a 1,5 años). Los signos y síntomas de hipersensibilidad incluyeron fiebre, erupción cutánea y artralgias o mialgias con disminución concurrente de plaquetas o transaminitis.

Si se presenta hipersensibilidad, suspender RETSEVMO® y comenzar los corticosteroides a una dosis de 1 mg/kg de prednisona (o equivalente). Al resolver el evento, reanudar RETSEVMO® a una dosis reducida y aumentar la dosis de RETSEVMO® en 1 nivel de dosis cada semana según lo tolerado hasta alcanzar la dosis tomada antes del inicio de la hipersensibilidad (ver sección 2.5 de Dosificación y Administración). Continuar con los esteroides hasta que el paciente alcance la dosis objetivo y luego disminuir gradualmente. Descontinuar RETSEVMO® de forma permanente para la hipersensibilidad recurrente.

Síndrome de lisis tumoral

El síndrome de lisis tumoral (SLT) se presentó en 1 % de los pacientes con carcinoma de tiroides medular que recibieron RETSEVMO® (ver sección 6.1 de Reacciones Adversas). Los pacientes pueden estar en riesgo de SLT si tienen tumores de rápido crecimiento, una carga tumoral alta, disfunción renal o deshidratación. Monitorear de cerca a los pacientes en riesgo, considerar la profilaxis adecuada, incluida la hidratación, y tratar según esté clínicamente indicado.

Riesgo de problemas de cicatrización

Pueden presentarse problemas de cicatrización en pacientes que reciben medicamentos que inhiben la vía de señalización del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). Por lo tanto, RETSEVMO® tiene el potencial de afectar negativamente la cicatrización de las heridas.

Suspender RETSEVMO® durante al menos 7 días antes de la cirugía electiva. No administrar durante al menos 2 semanas después de una cirugía mayor y hasta una

Acta No. 03 de 2023 SEMNINMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



adecuada cicatrización de la herida. No se ha establecido la seguridad de la reanudación de RETSEVMO® después de la resolución de complicaciones de cicatrización de heridas.

Toxicidad embriofetal

Según los datos de los estudios de reproducción animal y su mecanismo de acción, RETSEVMO® puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. La administración de selpercatinib a ratas preñadas durante la organogénesis a exposiciones maternas que fueron aproximadamente iguales a las observadas a la dosis humana recomendada de 160 mg dos veces al día dio lugar a mortalidad embrionaria y malformaciones.

Asesorar a las mujeres embarazadas sobre el riesgo potencial para el feto. Aconsejar a las mujeres en edad reproductiva que usen métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con RETSEVMO® y durante al menos 1 semana después de la dosis final. Aconsejar a los hombres con parejas en edad reproductiva que usen métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con RETSEVMO® y la dosis final.

Reacciones adversas:

Experiencia de los estudios clínicos

Debido a que los estudios clínicos se realizan en condiciones muy diversas, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un medicamento no se pueden comparar directamente con las tasas de los estudios clínicos para otro medicamento; por esto puede que no reflejen las tasas observadas en la práctica.

Tumores sólidos de fusión de gen RET positiva o mutación del gen RET positiva

La población de seguridad agrupada descrita en la sección de Advertencias y Precauciones y a continuación refleja la exposición a RETSEVMO® como agente único a 160 mg por vía oral dos veces al día evaluado en 702 pacientes en LIBRETTO-001. Entre los 702 pacientes que recibieron RETSEVMO®, el 65% estuvieron expuestos durante 6 meses o más y el 34 % estuvieron expuestos durante más de un año. Entre estos pacientes, el 95 % recibió al menos una dosis de RETSEVMO® a la dosis recomendada de 160 mg por vía oral dos veces al día.

La mediana de la edad fue de 59 años (rango: 15 a 92 años); el 0.3 % eran pacientes pediátricos de 12 a 16 años de edad; el 52 % eran hombres; y el 69 % eran blancos, el 22 % eran asiáticos, el 5 % eran hispanos/latinos, y el 3 % eran negros. Los tumores más comunes fueron CPCNP (47 %), CTM (44 %) y carcinoma de tiroides no medular (5 %). Se produjeron reacciones adversas serias en el 33 % de los pacientes que recibieron RETSEVMO®. La reacción adversa sería más frecuente (en ≥ 2 % de los pacientes) fue la neumonía. Se produjeron reacciones adversas mortales en el 3 % de los pacientes; las reacciones adversas mortales que ocurrieron en > 1 paciente incluyó sepsis (n = 3), paro cardíaco (n = 3) e insuficiencia respiratoria (n = 3).

Acta No. 03 de 2023 SEMNNIMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Se produjo una discontinuación permanente debido a una reacción adversa en el 5 % de los pacientes que recibieron RETSEVMO®. Las reacciones adversas que dieron lugar a la discontinuación permanente incluyeron aumento de ALT (0,4 %), sepsis (0,4 %), aumento de AST (0,3 %), hipersensibilidad al medicamento (0,3 %), fatiga (0,3 %) y trombocitopenia (0,3 %).

Se produjeron interrupciones de la dosificación debido a una reacción adversa en el 42 % de los pacientes que recibieron RETSEVMO®. Las reacciones adversas que requieren la interrupción de la dosificación en ≥ 2 % de los pacientes incluyeron aumento de ALT, aumento de AST, hipertensión, diarrea, pirexia y prolongación del intervalo QT.

Se produjeron reducciones de la dosis debido a una reacción adversa en el 31 % de los pacientes que recibieron RETSEVMO®. Las reacciones adversas que requieren reducciones de la dosis en ≥ 2 % de los pacientes incluyeron aumento de ALT, aumento de AST, prolongación del intervalo QT y fatiga.

Las reacciones adversas más frecuentes, incluidas las anomalías de laboratorio (≥ 25 %) fueron aumento de aspartato aminotransferasa (AST), aumento de alanina aminotransferasa (ALT), aumento de glucosa, disminución de leucocitos, disminución de albúmina, disminución de calcio, boca seca, diarrea, aumento de creatinina, aumento de fosfatasa alcalina, hipertensión, fatiga, edema, disminución de plaquetas, aumento de colesterol total, erupción cutánea, disminución de sodio y estreñimiento. En la tabla 5 se resumen las reacciones adversas en LIBRETTO-001.

Tabla 5. Reacciones adversas (≥ 15 %) en pacientes que recibieron RETSEVMO® en LIBRETTO-001

Acta No. 03 de 2023 SEMNNIMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Reacción Adversa	RETSEVMO® (n = 702)	
	Grado 1-4 (%)	Grado 3-4 (%)
Gastrointestinal		
Boca seca	39	0
Diarrea ¹	37	3,4*
Estreñimiento	25	0,6*
Náuseas	23	0,6*
Dolor abdominal ²	23	1,9*
Vómito	15	0,3*
Vascular		
Hipertensión	35	18
General		
Fatiga ³	35	2*
Edema ⁴	35	0,3*
Piel		
Erupción cutánea ⁵	27	0,7*
Sistema nervioso		
Dolor de cabeza ⁶	23	1,4*
Respiratorio		
Tos ⁷	18	0
Disnea ⁸	16	2,3
Investigaciones		
Intervalo QT prolongado	17	4*
Sistema sanguíneos y linfático		
Hemorragia ⁹	15	1,9

Acta No. 03 de 2023 SEMNNIMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- ¹ La diarrea incluye diarrea, urgencia de defecación, deposiciones frecuentes e incontinencia anal.
 - ² El dolor abdominal incluye dolor abdominal, dolor abdominal superior, dolor abdominal inferior, molestias abdominales, dolor gastrointestinal.
 - ³ La fatiga incluye fatiga, astenia, malestar general.
 - ⁴ El edema incluye edema, edema periférico, edema facial, edema periorbital, edema ocular, edema del párpado, edema orbital, edema localizado, linfedema, edema escrotal, hinchazón escrotal, hinchazón de la cara, hinchazón ocular.
 - ⁵ Incluye erupción cutánea, erupción eritematosa, erupción macular, erupción maculopapular, erupción morbiliforme, erupción pruriginosa.
 - ⁶ El dolor de cabeza incluye dolor de cabeza, dolor de cabeza sinusal, dolor de cabeza por tensión.
 - ⁷ Incluye tos, tos con expectoración.
 - ⁸ Incluye disnea, disnea de esfuerzo, disnea en reposo.
 - ⁹ La hemorragia incluye epistaxis, hematuria, hemoptisis, contusión, hemorragia rectal, hemorragia vaginal, equimosis, hematoquecia, petequias, hematoma traumático, hemorragia anal, ampolla sanguínea, presencia de sangre en la orina, hemorragia cerebral, hemorragia gástrica, hemorragia intracraneal, hematoma espontáneo, hematoma de la pared abdominal, angina bulosa hemorrágica, divertículo intestinal hemorrágico, hemorragia ocular, hemorragia gastrointestinal, hemorragia gingival, hematemesis, anemia hemorrágica, hemorragia intraabdominal, hemorragia gastrointestinal inferior, melena, hemorragia bucal, sangre oculta positiva, hematoma pélvico, hematoma periorbital, hemorragia faríngea, contusión pulmonar, púrpura, hematoma retroperitoneal, hemorragia subaracnoidea, hemorragia subdural, hemorragia gastrointestinal superior, hematoma en el lugar de la punción del vaso.
- * Solo incluye una reacción adversa de grado 3.

Reacciones adversas de interés clínico en $\leq 15\%$ de los pacientes que recibieron RETSEVMO® incluyen hipotiroidismo y síndrome de lisis tumoral.

En la tabla 6 se resumen las anomalías de laboratorio en LIBRETTO-001.

Tabla 6. Anomalías de laboratorio ($\geq 20\%$) que empeoraron a partir de la visita basal en pacientes que recibieron RETSEVMO® en LIBRETTO-001

Acta No. 03 de 2023 SEMNNIMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Anomalía de Laboratorio	RETSEVMO® ¹	
	Grado 1-4 (%)	Grado 3-4 (%)
Química		
Aumento de AST	51	8
Aumento de ALT	45	9
Aumento de glucosa	44	2,2
Disminución de la albúmina	42	0,7
Disminución del calcio	41	3,8
Aumento de la creatinina	37	1,0
Aumento de la fosfatasa alcalina	36	2,3
Aumento del colesterol total	31	0,1
Disminución del sodio	27	7
Disminución del magnesio	24	0,6
Aumento del potasio	24	1,2
Aumento de la bilirrubina	23	2,0
Disminución de la glucosa	22	0,7
Hematología		
Disminución de los leucocitos	43	1,6
Disminución de las plaquetas	33	2,7

¹ El denominador para cada parámetro de laboratorio se basa en el número de pacientes con un valor de laboratorio basal y posterior al tratamiento disponible, que osciló entre 675 y 692 pacientes.

Aumento de la creatinina

En sujetos sanos que recibieron RETSEVMO® 160 mg por vía oral dos veces al día, la creatinina sérica aumentó un 18 % después de 10 días. Considerar marcadores alternativos de la función renal si se observan elevaciones persistentes en la creatinina.

Interacciones:

Efectos de otros medicamentos en RETSEVMO®

Agentes reductores de ácidos

El uso concomitante de RETSEVMO® con agentes reductores de ácidos disminuye las concentraciones plasmáticas de selpercatinib, que puede reducir la actividad antitumoral de RETSEVMO®.

Evitar el uso concomitante de IBP, antagonistas de los receptores H₂ y antiácidos de acción local con RETSEVMO®. Si no se puede evitar la administración conjunta, tomar RETSEVMO® con alimentos (con un IBP) o modificar su tiempo de administración (con un

Acta No. 03 de 2023 SEMNNIMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



antagonista del receptor H2 o un antiácido de acción local) (ver sección 2.4 de Dosificación y Administración).

Inhibidores de CYP3A fuertes y moderados

El uso concomitante de RETSEVMO® con un inhibidor de CYP3A fuerte o moderado aumenta las concentraciones plasmáticas de selpercatinib, lo que puede aumentar el riesgo de reacciones adversas de RETSEVMO®, incluida la prolongación del intervalo QTc. Evitar el uso concomitante de inhibidores de CYP3A fuertes y moderados con RETSEVMO®. Si no se puede evitar el uso concomitante de inhibidores de CYP3A fuertes y moderados, reducir la dosificación de RETSEVMO® y monitorear el intervalo QT con ECG con mayor frecuencia.

Inductores de CYP3A fuertes y moderados

El uso concomitante de RETSEVMO® con un inductor de CYP3A fuerte o moderado disminuye las concentraciones plasmáticas de selpercatinib, que puede reducir la actividad antitumoral de RETSEVMO®.

Evitar la administración conjunta de inductores de CYP3A fuertes y moderados con RETSEVMO®.

Efectos de RETSEVMO® sobre otros medicamentos

Sustratos de CYP2C8 y CYP3A

RETSEVMO® es un inhibidor de CYP2C8 moderado y un inhibidor de CYP3A débil. El uso concomitante de RETSEVMO® con sustratos de CYP2C8 y CYP3A aumenta sus concentraciones plasmáticas (ver sección 10.3 de Farmacología Clínica), lo que puede aumentar el riesgo de reacciones adversas relacionadas con estos sustratos. Evitar la administración conjunta de RETSEVMO® con sustratos de CYP2C8 y CYP3A donde los cambios mínimos de concentración pueden conducir a un aumento de las reacciones adversas. Si no se puede evitar la administración conjunta, seguir las recomendaciones para los sustratos de CYP2C8 y CYP3A que figuran en su etiquetado de producto aprobado.

Medicamentos que prolongan el intervalo QT

RETSEVMO® está asociado con la prolongación del intervalo QTc. Monitorear el intervalo QT con ECG con mayor frecuencia en pacientes que requieren tratamiento con medicamentos concomitantes que se sabe que prolongan el intervalo QT.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Selección de los pacientes

Acta No. 03 de 2023 SEMNINMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Seleccionar pacientes para tratamiento con RETSEVMO® con base en la presencia de una fusión del gen RET (CPCNP o cáncer de tiroides) o mutación del gen RET específica (CTM) en muestras tumorales o plasma.

Instrucciones importantes de administración

RETSEVMO® puede tomarse con o sin alimentos a menos que se administre conjuntamente con un inhibidor de la bomba de protones (IBP).

Dosificación recomendada

- La dosificación recomendada de RETSEVMO® según el peso corporal es:
Menos de 50 kg: 120 mg
- 50 kg o más: 160 mg

Tomar RETSEVMO® por vía oral dos veces al día (aproximadamente cada 12 horas) hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Tragar las cápsulas enteras. No triturar ni masticar las cápsulas. No tomar una dosis omitida a menos que haya más de 6 horas hasta la próxima dosis programada.

Si se presenta vómito después de la administración de RETSEVMO®, no tomar una dosis adicional y continuar hasta la próxima hora programada para la próxima dosis.

Modificaciones de la dosis para uso concomitante de agentes reductores de ácidos

Evitar el uso concomitante de un IBP, un antagonista del receptor de histamina 2 (H2) o un antiácido de acción local con RETSEVMO®. Si no se puede evitar el uso concomitante:

- Tomar RETSEVMO® con los alimentos cuando se administre conjuntamente con un IBP.
- Tomar RETSEVMO® 2 horas antes o 10 horas después de la administración de un antagonista del receptor H2.
- Tomar RETSEVMO® 2 horas antes o 2 horas después de la administración de un antiácido de acción local.

Modificaciones de la dosificación para reacciones adversas

En la tabla 1 se proporcionan las reducciones de dosis recomendadas para reacciones adversas.

Reducción de la dosis	Pacientes que pesan menos de 50 kg	Pacientes que pesan 50 kg o más
Primera	80 mg por vía oral dos veces al día	120 mg por vía oral dos veces al día
Segunda	40 mg por vía oral dos veces al día	80 mg por vía oral dos veces al día
Tercera	40 mg por vía oral una vez al día	40 mg por vía oral dos veces al día

Descontinuar RETSEVMO® de forma permanente en pacientes incapaces de tolerar tres reducciones de dosis.

Acta No. 03 de 2023 SEMNNIMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En la tabla 2 se proporcionan las modificaciones de dosificación recomendadas para reacciones adversas.

Tabla 2. Modificaciones de la dosificación recomendadas de RETSEVMO® para reacciones adversas

Reacción adversa	Gravedad	Modificación de la dosificación
Hepatotoxicidad (ver sección 5.1 de Advertencias y Precauciones)	Grado 3 o grado 4	- Suspender RETSEVMO® y monitorear AST/ALT una vez por semana hasta que se resuelva a grado 1 o valor basal. - Reanudar a dosis reducidas en 2 niveles de dosis y monitorear AST y ALT una vez por semana hasta 4 semanas después de alcanzar la dosis tomada antes del inicio del aumento de AST o ALT de grado 3 o 4. - Aumentar la dosis en 1 nivel de dosis después de un mínimo de 2 semanas sin recurrencia y luego aumentar a la dosis tomada antes del inicio del aumento de AST o ALT de grado 3 o 4 después de un mínimo de 4 semanas sin recurrencia.
Hipertensión (ver sección 5.2 de Advertencias y Precauciones)	Grado 3	Suspender RETSEVMO® para hipertensión de grado 3 que persiste a pesar de la terapia antihipertensiva óptima. Reanudar a una dosis reducida cuando se controle la hipertensión.
	Grado 4	Descontinuar RETSEVMO®
Prolongación del intervalo QT (ver sección 5.3 de Advertencias y Precauciones)	Grado 3	- Suspender RETSEVMO® hasta la recuperación al valor basal o al grado 0 o 1. - Reanudar a una dosis reducida.
	Grado 4	Descontinuar RETSEVMO®.
Eventos hemorrágicos (ver sección 5.4 de Advertencias y Precauciones)	Grado 3 o grado 4	- Suspender RETSEVMO® hasta la recuperación al valor basal o al grado 0 o 1. - Descontinuar RETSEVMO® en eventos hemorrágicos graves o potencialmente mortales.
Reacciones de hipersensibilidad (ver sección 5.5 de Advertencias y Precauciones)	Todos los grados	- Suspender RETSEVMO® hasta la resolución del evento. Iniciar corticosteroides. - Reanudar a una dosis reducida en 3 niveles de dosis mientras se continúa con los corticosteroides. - Aumentar la dosis en 1 nivel de dosis cada semana hasta la dosis tomada antes de alcanzar el inicio de la hipersensibilidad; luego disminuir progresivamente los corticosteroides.
Otras reacciones hipersensibilidad (ver sección 6.1 de Reacciones Adversas)	Grado 3 o grado 4	- Suspender RETSEVMO® hasta la recuperación al valor basal o al grado 0 o 1. - Reanudar a una dosis reducida.

Acta No. 03 de 2023 SEMNNIMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Modificaciones de dosificación para el uso concomitante de inhibidores de CYP3A fuertes y moderados

Evitar el uso concomitante de inhibidores de CYP3A fuertes y moderados con RETSEVMO®. Si no se puede evitar el uso concomitante de un inhibidor de CYP3A fuerte o moderado, reducir la dosis de RETSEVMO® como se recomienda en la tabla 3. Después de que el inhibidor haya sido discontinuado por 3 a 5 semividas de eliminación, reanudar RETSEVMO® a la iniciar el inhibidor de CYP3A.

Tabla 3. Dosificación recomendada de RETSEVMO® para uso concomitante de inhibidores de CYP3A fuertes y moderados

Dosificación actual de RETSEVMO®	Dosificación recomendada de RETSEVMO®	
	Inhibidor de CYP3A moderado	Inhibidor de CYP3A fuerte
120 mg por vía oral dos veces al día	80 mg por vía oral dos veces al día	40 mg por vía oral dos veces al día
160 mg por vía oral dos veces al día	120 mg por vía oral dos veces al día	80 mg por vía oral dos veces al día

Modificación de la dosificación por insuficiencia hepática grave
Reducir la dosis recomendada de RETSEVMO® en pacientes con insuficiencia hepática grave como se recomienda en la tabla 4.

Tabla 4. Dosificación recomendada de RETSEVMO® para insuficiencia hepática grave

Dosificación actual de RETSEVMO®	Dosificación recomendada de RETSEVMO®
120 mg por vía oral dos veces al día	80 mg por vía oral dos veces al día
160 mg por vía oral dos veces al día	80 mg por vía oral dos veces al día

Uso en poblaciones específicas

Embarazo

Resumen de riesgos

Según las conclusiones de los estudios en animales y su mecanismo de acción, RETSEVMO® puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. No hay datos disponibles sobre el uso de RETSEVMO® en mujeres embarazadas para informar cualquier riesgo asociado al medicamento. La administración de selpercatinib a ratas preñadas durante el período de organogénesis dio lugar a mortalidad embrionaria y malformaciones a exposiciones maternas que fueron aproximadamente iguales a la



exposición humana a la dosis clínica de 160 mg dos veces al día. Asesorar a las mujeres embarazadas sobre el riesgo potencial para el feto.

En la población general de EE. UU., el riesgo de fondo estimado de defectos de nacimiento y abortos espontáneos en embarazos clínicamente reconocidos es del 2 % al 4 % y del 15 % al 20 %, respectivamente.

Datos

Datos con animales

Administración de selpercatinib a ratas preñadas durante el período de organogénesis a dosis orales ≥ 100 mg/kg [aproximadamente 3,6 veces la exposición humana con base en el área bajo la curva (AUC) a la dosis clínica de 160 mg dos veces al día] dio lugar a una pérdida del 100 % posterior a la implantación. A la dosis de 50 mg/kg [aproximadamente igual a la exposición humana (AUC) a la dosis clínica de 160 mg dos veces al día], 6 de 8 hembras tuvieron resorciones tempranas del 100 %; las 2 hembras restantes tuvieron altos niveles de resorciones tempranas con solo 3 fetos viables en las 2 camadas. Todos los fetos viables tenían disminución del peso corporal fetal y malformaciones (2 con cola corta y uno con hocico pequeño y edema localizado del cuello y el tórax).

Lactancia

Resumen de riesgos

No hay datos sobre la presencia de selpercatinib o sus metabolitos en la leche humana o sobre sus efectos en el niño amamantado o en la producción de leche. Debido a la posibilidad de reacciones adversas serias en niños amamantados, aconsejar a las mujeres que no amamenten durante el tratamiento con RETSEVMO® y durante 1 semana después de la dosis final.

Hembras y machos en capacidad reproductiva

Con base en datos con animales, RETSEVMO® puede causar mortalidad embrionaria y malformaciones a dosis que dan lugar a exposiciones menores o iguales a la exposición humana a la dosis clínica de 160 mg dos veces al día.

Pruebas de embarazo

Verificar el estado del embarazo en mujeres en edad reproductiva antes de iniciar RETSEVMO®.

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 de nueva concentración
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.

Acta No. 03 de 2023 SEMNNIMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Inserto e IPP CDS03DEC20 V2.0 (20May22) allegados mediante radicado No. 20221137382

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 información para el producto selpercatinib cápsula dura 80 mg, para las siguientes tres indicaciones:

1. “Tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPCNP) metastásico con fusión del gen RET positiva”.
2. “Tratamiento de pacientes adultos y pediátricos de 12 años de edad y mayores con cáncer de tiroides medular (CTM) avanzado o metastásico con RET mutante que requieren terapia sistémica”.
3. “Tratamiento de pacientes adultos y pediátricos de 12 años de edad y mayores con cáncer de tiroides avanzado o metastásico con fusión del gen RET positiva que requieren terapia sistémica y que son resistentes al tratamiento con yodo radiactivo (si el yodo radiactivo estuviese indicado)”.

Como soporte clínico allega estudio fase 1 / 2 (LOXO-RET-17001 / LIBRETTO-001), multicéntrico, abierto, que incluyó pacientes con tumores sólidos avanzados, entre ellos cáncer de pulmón de células no microcíticas metastásico con la expresión fusión del gen RET positiva, cáncer de tiroides medular con mutación de RET y otros tumores con activación de RET (p. ej., mutaciones en otros tipos de tumores u otras evidencias de activación de RET). Este estudio está en curso e incluye dos partes: Fase 1 (aumento de la dosis) y Fase 2 (expansión de la dosis). Uno de los principales criterios de inclusión fue la selección de pacientes con un tumor sólido localmente avanzado o metastásico que progresaron o no toleraron la terapia estándar, o no existe terapia estándar, o en opinión del investigador, no eran candidatos o era improbable que toleraran u obtuvieran un beneficio clínico significativo de la terapia estándar, o rechazaron la terapia estándar.

En la primera fase los pacientes recibieron selpercatinib desde 40 mg hasta 240 mg dos veces al día, estableciéndose la dosis de 160 mg dos veces al día como la posología más segura. La fase dos incluyó 531 pacientes con tumores sólidos distribuidos en cinco cohortes, así:

Cohorte 1 (186 pacientes): Tumor sólido con fusión RET positiva que ha progresado o es intolerante a ≥ 1 terapia estándar de primera línea previa (para las terapias estándar de primera línea).

Cohorte 2 (40 pacientes): Tumor sólido con fusión RET positiva sin tratamiento estándar de primera línea previo.

Acta No. 03 de 2023 SEMNNIMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Cohorte 3 (118 pacientes): CMT con mutación de RET con progresión o intolerancia a ≥ 1 cabozantinib y/o vandetanib estándar de primera línea previos.

Cohorte 4 (72 pacientes): CMT con mutación de RET sin cabozantinib o vandetanib de primera línea estándar previos u otros inhibidores de la cinasa con actividad antiRET.

Cohorte 5 (115 pacientes): Con enfermedad no medible o cáncer de tiroides medular que no cumplan los requisitos de las Cohortes 3 o 4 o los cánceres del espectro MEN2 (por ejemplo, MTC, feocromocitoma), o los cánceres de tiroides poco diferenciados con otra alteración/activación de RET podrían permitirse con la aprobación previa del patrocinador o cfADN positivo para una alteración del gen RET que no se sabe que está presente en una muestra tumoral.

Dentro de las patologías tumorales evaluadas, el 48.2% (256) correspondió a cáncer de pulmón de células no pequeñas, 43.7 % (232) a cáncer de tiroides medular, 5.3% (28) cáncer de tiroides y otros con casuísticas de 0.2 a 0.8%.

En la fecha de corte a junio 2019, fueron evaluados los desenlaces principales: Tasa de respuesta objetiva (ORR) según criterio RECIST 1.1 o RANO y mejor respuesta global (BOR), después de un seguimiento de 6 meses.

La ORR en la cohorte 1 fue de 62.4% (68/109; 95% CI = 52.6, 71.5) incluidas la mejor respuesta objetiva con respuesta completa en dos (1.8%) pacientes y la respuesta parcial en 66 (60.6%) pacientes.

La ORR en la cohorte 2 fue 76.5% (13/17; 95% CI = 50.1, 93.2), incluidas la mejor respuesta global con respuesta completa en un (5.9%) paciente y la respuesta parcial en 12 (70.6%) pacientes.

La ORR en la cohorte 3 fue 46.8% (36/77; 95% CI = 35.3, 58.5), incluidas la mejor respuesta global con respuesta completa en dos (29.6%) pacientes y la respuesta parcial en 34 (44.2%) pacientes.

La ORR en la cohorte 4 fue 70.6% (24/34; 95% CI = 52.5, 84.9), incluidas la mejor respuesta global de respuesta completa en un (2.9%) paciente, y la respuesta parcial en 23 (67.6%) pacientes.

La ORR en la cohorte 5 fue 47.8% (32/67; 95% CI = 35.4, 60.3), incluidas la mejor respuesta global en respuesta completa en un (1.5%) paciente, y la respuesta parcial en 31 (46.3%) pacientes.

Acta No. 03 de 2023 SEMNNIMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



A pesar de no tener grupo control, para otros desenlaces secundarios como la tasa de beneficio clínico, tiempo de respuesta, duración de respuesta también presenta resultados. La mediana de la sobrevida libre de progresión (SLP) para los pacientes de la cohorte 1 (tumores sólidos con fusión RET positiva y tratamiento estándar) fue de 17,48 meses, con 142 (76,3%) de los 186 pacientes libres de progresión en una mediana de seguimiento de 5,55 meses. La mediana de la SLP no se alcanzó en los pacientes de la Cohorte 2 con 35 (87,5%) de los 40 pacientes que permanecieron libres de progresión en una mediana de seguimiento de 3,71 meses. La mediana de la SLP no se alcanzó para los pacientes de la Cohorte 3 con 98 (83,1%) de los 118 pacientes que permanecían libres de progresión en una mediana de seguimiento de 7,39 meses. La mediana de la SLP no se alcanzó para los pacientes de la Cohorte 4 con 71 (98,6%) de los 72 pacientes que permanecieron libres de progresión en una mediana de seguimiento de 4,11 meses. La mediana de la SLP para los pacientes de la Cohorte 5 fue de 22,28 meses, y 95 (82,6%) de los 115 pacientes permanecieron libres de progresión en una mediana de seguimiento de 5,68 meses. La mediana de sobrevida global (SG) no fue alcanzada en las cohortes 1, 2, 4 y 5. La mediana de SG fue 22.3 meses (95% CI: 14.65, NE) para la cohorte 5.

De igual manera presenta datos de calidad de vida usando el instrumento QLQ-C30, encontraron resultados aparentemente favorables en las diferentes mediciones.

Los eventos adversos fueron en general de bajo grado, entre ellos diarrea, sequedad de boca, hipertensión, aumento de ALT/AST, edema periférico y fatiga. Las reacciones adversas graves más frecuentes fueron la hipertensión (0.9%), incremento de la aspartato aminotransferasa (AST) (1.6%) y de la alanina aminotransferasa (ALT) (1.6%); todas ellas fueron reversibles con ajustes de dosis. La prolongación del QT grado 3-4 se observó en el 4% de los pacientes, no se encontraron casos de *torsades de pointes*, muerte súbita ni arritmias cardíacas. Hemorragias grado 3 se notificaron en un 2.4%.

La sala considera que el estudio clínico fase1/2 allegado no es suficiente para sustentar las indicaciones propuestas, teniendo en cuenta que presenta limitaciones metodológicas que implican un alto riesgo de sesgo, como la ausencia del grupo comparador, variables de desenlace subrogadas y bajo poder por el número de pacientes y tiempo de seguimiento, lo cual implica una alta incertidumbre sobre la eficacia y la seguridad para establecer un balance beneficio-riesgo favorable; por lo anterior, la Sala recomienda requerir al interesado en el sentido de:

1. Enviar estudios adicionales con mayor fase de desarrollo clínico con metodología comparativa y mayor tiempo de seguimiento.
2. Allegar datos con mayor tiempo de seguimiento del estudio evaluado (LOXO-RET-17001 / LIBRETTO-001).

Acta No. 03 de 2023 SEMNNIMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



3. Explicar la relevancia clínica de los resultados del desenlace subrogado ORR en los diferentes grupos de tratamiento y su correlación con sobrevida global.
4. Explicar si a la fecha de corte del análisis primario la sobrevida global presenta una tendencia sostenida y favorable en cada cohorte de tratamiento.
5. Presentar análisis estratificado por el tipo de alteración de RET.
6. Explicar cuál es el significado clínico de los resultados obtenidos en la evaluación de calidad de vida, que en el estudio es una variable exploratoria.
7. Justificar el uso del medicamento en pacientes desde los 12 años, teniendo en cuenta la reducida muestra de pacientes incluidos del grupo etario de 12 a 18 años.

La Sala solicita al interesado aportar elementos para demostrar la no similaridad del principio activo selpercatinib con respecto a otros inhibidores multicitinasa, teniendo en cuenta que la no similaridad farmacológica se debe traducir en diferencias en el perfil de eficacia clínica.

3.1.1.3. MOUNJARO® (TIRZEPATIDA) 2.5 mg

Expediente : 20232195
Radicado : 20221138249
Fecha : 8/07/2022
Interesado : ELI LILLY AND COMPANY

Composición:

Cada 0.5 ml contiene 2.5 mg de Tirzepatida

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:

MOUNJARO® está indicado como un complemento a la dieta y actividad física para mejorar el control glucémico en adultos con diabetes mellitus tipo 2.

Contraindicaciones:

MOUNJARO® está contraindicado en pacientes con:

- Antecedentes personales o familiares de carcinoma tiroideo medular (MTC) o en pacientes con síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (MEN 2).

Acta No. 03 de 2023 SEMNINMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



•Hipersensibilidad seria conocida a tirzepatida o a cualquiera de los excipientes en MOUNJARO®.

Precauciones y advertencias:

Riesgo de tumores de las células C tiroideas

En ratas de ambos sexos, tirzepatida ocasionó un aumento en la incidencia de tumores de las células C tiroideas (adenomas y carcinomas) dependiente de la dosis y de la duración del tratamiento en estudio de 2 años en las exposiciones al plasma relacionadas clínicamente. No se conoce si MOUNJARO® ocasiona los tumores de las células C tiroideas, incluido el carcinoma tiroideo medular (MTC) en humanos, ya que no se ha determinado la pertinencia en humanos de los tumores de células C tiroideas inducidos por tirzepatida en roedores.

MOUNJARO® está contraindicado en pacientes con antecedentes personales o familiares de MTC o pacientes con MEN 2. Aconseje a los pacientes sobre los riesgos de MTC con el uso de MOUNJARO® e infórmeles de los síntomas de los tumores tiroideos (p. ej., una masa en el cuello, disfagia, disnea, ronquera continua).

El monitoreo rutinario de la calcitonina sérica o el ultrasonido de la tiroides tiene un valor incierto para la detección temprana del MTC en pacientes tratados con MOUNJARO®. Dicho monitoreo puede aumentar el riesgo de procedimientos innecesarios, debido a la baja especificidad de la prueba para la calcitonina sérica y una alta incidencia de antecedentes de enfermedad tiroidea. Los valores significativamente elevados de calcitonina sérica pueden indicar MTC y los pacientes con MTC tienen, por lo general, valores de calcitonina > 50 ng/L. Si se mide la calcitonina sérica y se encuentra que está elevada, el paciente debe examinarse más a fondo. Los pacientes con nódulos tiroideos observados en el examen físico o en las imágenes del cuello también deben examinarse más a fondo.

Pancreatitis

En estudios clínicos, se confirmaron 14 eventos de pancreatitis aguda por la adjudicación en 13 pacientes tratados con MOUNJARO® (0.23 pacientes por 100 años de exposición) frente a 3 eventos en pacientes tratados con el comparador (0.11 pacientes por 100 años de exposición).

Después de iniciar MOUNJARO®, observe atentamente a los pacientes para detectar signos y síntomas de pancreatitis (como el dolor abdominal severo continuo, que en ocasiones se irradia a la espalda y que puede o no estar acompañado de vómitos). Si se sospecha pancreatitis, debe interrumpirse MOUNJARO® e iniciar la gestión adecuada. Si se confirma, no debe reiniciarse MOUNJARO®. MOUNJARO® no se ha estudiado en pacientes con antecedentes anteriores de pancreatitis. Se desconoce si los pacientes con antecedentes de pancreatitis tienen un riesgo más alto de desarrollar pancreatitis con MOUNJARO®.

En pacientes tratados con agonistas de los receptores del GLP-1, se ha observado pancreatitis aguda, incluida la necrotizante o la hemorrágica mortal y no mortal.

Hipoglicemia con el uso simultáneo de secretagogos de insulina o insulina

Acta No. 03 de 2023 SEMNINMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Los pacientes que reciben MOUNJARO® en combinación con un secretagogo de insulina (p. ej., sulfonilurea) o insulina pueden tener un aumento en el riesgo de hipoglucemia, incluida la hipoglucemia grave.

El riesgo de hipoglucemia puede disminuirse mediante la reducción de la dosis de sulfonilurea (u otro secretagogo de insulina administrado de forma simultánea) o insulina. Informe a los pacientes que utilizan estos medicamentos simultáneos de los riesgos de hipoglucemia y enséñeles los signos y síntomas de la hipoglucemia.

Reacciones de hipersensibilidad

Se han reportado reacciones de hipersensibilidad con MONJAURO en ensayos clínicos, en ocasiones graves (p. ej., urticaria y eccema). Si se presentan reacciones de hipersensibilidad, interrumpa el uso de MOUNJARO®; trate de inmediato según las normas asistenciales y monitoree hasta que se resuelvan los signos y síntomas. No usar en pacientes con una reacción seria de hipersensibilidad anterior a tirzepatida o a cualquiera de los excipientes en MOUNJARO® [ver sección de contraindicaciones].

Se han reportado casos de anafilaxia y angioedema con agonistas de los receptores del GLP-1. Use con precaución en pacientes con antecedentes de angioedema o anafilaxia con los agonistas de los receptores del GLP-1 porque se desconoce si dichos pacientes puedan estar predispuestos a estas reacciones con MOUNJARO®.

Lesión renal aguda

MONJAURO se ha asociado con reacciones gastrointestinales adversas, que incluyen náuseas, vómito y diarrea [ver sección de reacciones adversas]. Estos eventos pueden conducir a la deshidratación, lo que puede ocasionar un deterioro en la función renal que incluye la lesión renal aguda.

Ha habido reportes posteriores a la comercialización de lesión renal aguda y empeoramiento de la falla renal crónica sobre pacientes tratados con agonistas de los receptores del GLP-1, que puede necesitar en ocasiones, hemodiálisis. Algunos de estos eventos se han reportado en pacientes sin una nefropatía preexistente conocida. La mayoría de los eventos reportados ocurrieron en pacientes que presentaron náuseas, vómito, diarrea o deshidratación. Monitoree la función renal cuando se inicie o se aumente de forma escalonada la dosis de MOUNJARO en pacientes con insuficiencia renal que reporten reacciones gastrointestinales adversas graves.

Uso en pacientes con enfermedad gastrointestinal grave

MONJAURO no se ha estudiado en pacientes con enfermedad gastrointestinal grave, como la gastroparesia grave y, por lo tanto, no se recomienda en estos pacientes. El uso de MOUNJARO® se ha asociado con reacciones gastrointestinales.

Complicaciones de retinopatía diabética en pacientes con antecedentes de retinopatía diabética

Acta No. 03 de 2023 SEMNINMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La rápida mejora en el control de la glucosa se ha asociado con un empeoramiento temporal de la retinopatía diabética. MOUNJARO® no se ha estudiado en pacientes con retinopatía diabética no proliferativa que requieran terapia aguda, retinopatía diabética proliferativa o edema macular diabético. Los pacientes con antecedentes de retinopatía diabética deben monitorearse para la progresión de la retinopatía diabética.

Reacciones adversas:

Las siguientes reacciones adversas graves se describen a continuación o en otro sitio en la información para prescribir:

- Riesgo de tumores de las células C tiroideas.
- Pancreatitis
- Hipoglucemia con el uso simultáneo de secretagogos de insulina o insulina
- Hipersensibilidad
- Lesión renal aguda
- Enfermedad gastrointestinal grave
- Complicaciones de retinopatía diabética.

Experiencia en Estudios Clínicos

Debido a que los estudios clínicos se realizan en condiciones muy diversas, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un medicamento no se pueden comparar directamente con las tasas de los estudios clínicos para otro medicamento y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica.

Grupo de estudios comparativos con placebo

Los datos en la tabla 1 se derivan de 2 estudios comparativos con placebo (1 estudio de monoterapia y 1 estudio en combinación con insulina basal con o sin metformina) en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2. Estos datos reflejan la exposición de 718 pacientes a MONJAURO y una media de duración de la exposición a MONJAURO de 36.6 semanas. En los grupos de tratamiento, la media de la edad de los pacientes era de 58 años, el 4 % tenía 75 años o más y el 54 % eran hombres. La población era 57 % blanca, 3 % negra o afroamericana y 27 % asiática, 25 % se identificó como hispanos o latinos. En la visita basal, los pacientes tuvieron diabetes mellitus tipo 2 durante un promedio de 9.1 años y una media de la HbA1c del 8.1 %. Según lo evaluado en el examen oftalmoscópico en la línea de base, el 13 % de la población tenía retinopatía. En la visita basal, el eGFR era de ≥ 90 mL/min/1.73 m² en el 53%, 60 a 90 mL/min/1.73 m² en el 39%, 45 a 60 mL/min/1.73 m² en el 7% y 30 a 45 mL/min/1.73 m² en el 1% de los pacientes.

Grupo de estudios clínicos

La presencia de reacciones adversas también se evaluó en un gran grupo de pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 que participaron en 7 estudios clínicos, que incluyen dos estudios en pacientes japoneses que evaluaron el uso de MOUNJARO® como monoterapia y tratamiento complementario a los medicamentos orales o insulina. En este

Acta No. 03 de 2023 SEMNINMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



grupo, se trató un total de 5119 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con MONJAURO para una media de duración de 48.1 semanas. En los grupos de tratamiento, la media de la edad de los pacientes era de 58 años, el 4 % tenía 75 años o más y el 58 % eran hombres. La población era 65 % blanca, 3 % negra o afroamericana y 24 % asiática, 38 % se identificó como hispanos o latinos. En la visita basal, los pacientes tuvieron diabetes mellitus tipo 2 durante un promedio de 6.9 años y una media de la HbA1c del 8.3 %. Según lo evaluado en el examen oftalmoscópico en la visita basal, el 15 % de la población tenía retinopatía. En la visita basal, el eGFR era de ≥ 90 mL/min/1.73 m² en el 52%, 60 a 90 mL/min/1.73 m² en el 40%, 45 a 60 mL/min/1.73 m² en el 6% y 30 a 45 mL/min/1.73 m² en el 1% de los pacientes.

Reacciones adversas frecuentes

La tabla 1 muestra las reacciones adversas frecuentes, excepto hipoglucemia, asociadas con el uso de MOUNJARO® en el grupo de estudios comparativos con placebo. Estas reacciones adversas se presentaron de forma más frecuente con MOUNJARO® que con el placebo y se presentaron en al menos el 5 % de los pacientes tratados con MOUNJARO®.

Tabla 1: Reacciones adversas en el grupo de estudios comparativos con placebo reportadas en ≥ 5 % de los pacientes adultos tratados con MOUNJARO® con diabetes mellitus tipo 2

Reacción adversa	Placebo (n = 235) %	MOUNJARO® 5 mg (n = 237) %	MOUNJARO® 10 mg (n = 240) %	MOUNJARO® 15 mg (n = 241) %
Náuseas	4	12	15	18
Diarrea	9	12	13	17
Disminución del apetito	1	5	10	11
Vómito	2	5	5	9
Estreñimiento	1	6	6	7
Dispepsia	3	8	8	5
Dolor abdominal	4	6	5	5

Nota: Los porcentajes reflejan el número de pacientes que reportaron la presencia de al menos 1 de estas reacciones adversas.

En el grupo de estudios clínicos, los tipos y la frecuencia de las reacciones adversas frecuentes, excepto hipoglucemia, fueron similares a aquellas enumeradas en la tabla 1.

Reacciones adversas gastrointestinales

En el grupo de estudios comparativos con placebo, las reacciones adversas gastrointestinales se presentaron con mayor frecuencia entre los pacientes que recibieron

Acta No. 03 de 2023 SEMNNIMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



MOUNJARO® frente al placebo (placebo 20.4 %, MOUNJARO® 5 mg 37.1%, MOUNJARO® 10 mg 39.6% y MOUNJARO® 15 mg 43.6%). La mayoría de los pacientes que recibieron MOUNJARO® 5 mg (3.0 %), MOUNJARO® 10 mg (5.4 %), y MOUNJARO® 15 mg (6.6 %) interrumpieron el tratamiento debido a las reacciones adversas gastrointestinales frente a los pacientes que recibieron el placebo (0.4 %). La mayoría de los reportes de náuseas, vómito y/o diarrea se presentaron durante el aumento escalonado y la disminución a lo largo del tiempo. Para los pacientes que reportaron reacciones adversas gastrointestinales, la severidad máxima clasificada por el investigador de las reacciones adversas gastrointestinales de 5 mg, 10 mg y 15 mg de MOUNJARO® fue "leve" en el 69 %, 76 % y 76 % de los pacientes "moderada" en el 26 %, 23 % y 21 % de los pacientes o "grave" en el 5 %, 1 % y 3 % de los pacientes, respectivamente.

Las siguientes reacciones adversas gastrointestinales fueron reportadas en el grupo de estudios comparativos con placebo con una frecuencia < 5 % con MONJAURO (frecuencias enumeradas, respectivamente, así: placebo; 5 mg; 10 mg; 15 mg): eructos (0.4 %, 3.0 %, 2.5 %, 3.3 %), flatulencia (0 %, 1.3 %, 2.5 %, 2.9 %), enfermedad por reflujo gastroesofágico (0.4 %, 1.7 %, 2.5 %, 1.7 %), distensión abdominal (0.4 %, 0.4 %, 2.9 %, 0.8 %).

Otras reacciones adversas

Hipoglucemia

La tabla 2 resume la incidencia de los eventos hipoglucémicos en los estudios comparativos con placebo.

Tabla 2: Reacciones adversas hipoglucémicas en estudios comparativos con placebo en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2



	Placebo	MOUNJARO® 5 mg	MOUNJARO® 10 mg	MOUNJARO® 15 mg
	%	%	%	%
Monoterapia				
(40 semanas) *	n = 115	n = 121	N=119	n = 120
Glucemia < 54 mg/dL	1	0	0	0
Hipoglucemia grave**	0	0	0	0
Tratamiento complementario a la insulina basal con o sin metformina				
(40 semanas) *	n = 120	n = 116	n = 119	n = 120
Glucemia < 54 mg/dL	13	16	19	14
Hipoglucemia grave**	0	0	2	1

* Refleja el período de tratamiento del estudio. Los datos incluyen los eventos que se presentaron durante las 4 semanas de seguimiento de seguridad libre de tratamiento. Se excluyen los eventos después de la introducción de un nuevo tratamiento reductor de glucosa.

** Episodios que requirieron la asistencia de otra persona para administrar de forma activa carbohidratos, glucagón u otras acciones de reanimación.

La hipoglucemia fue más frecuente cuando se utilizó MOUNJARO® en combinación con una sulfonilurea [ver estudios clínicos]. En un estudio clínico de hasta 104 semanas de tratamiento, cuando se administró con una sulfonilurea, la hipoglucemia (nivel de glucosa < 54 mg/dL) se presentó en el 13.8 %, 9.9 % y 12.8 % de los pacientes y la hipoglucemia grave se presentó en el 0.5 %, 0 % y 0.6 % de los pacientes tratados con MOUNJARO® 5 mg, 10 mg y 15 mg, respectivamente.

Aumento de la frecuencia cardíaca

En el grupo de estudios comparativos con placebo, el tratamiento con MOUNJARO® dio como resultado una media del aumento de la frecuencia cardíaca de 2 a 4 latidos por minuto en comparación con la media del aumento de 1 latido por minuto en los pacientes tratados con placebo. También se reportaron episodios de taquicardia sinusal con un aumento simultáneo desde la línea basal en la frecuencia cardíaca de ≥ 15 latidos por minuto en el 4.3 %, 4.6 %, 5.9 % y 10 % de los sujetos tratados con placebo, MOUNJARO® 5 mg, 10 mg y 15 mg, respectivamente.

Reacciones de hipersensibilidad

Se han reportado reacciones de hipersensibilidad con MOUNJARO® en estudios clínicos, en ocasiones graves (p. ej., urticaria y eccema). En los estudios clínicos comparativos con placebo, las reacciones de hipersensibilidad se reportaron en el 3.2 % de los pacientes tratados con MOUNJARO® en comparación con el 1.7 % de los pacientes tratados con placebo.

Acta No. 03 de 2023 SEMNNIMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Reacciones en el punto de la inyección

En los estudios comparativos con placebo, las reacciones en el punto de la inyección se reportaron en el 3.2 % de los pacientes tratados con MOUNJARO® en comparación con el 0.4 % de los pacientes tratados con placebo.

Fatiga

En los estudios comparativos con placebo, la fatiga se reportó en el 1.5 % de los pacientes tratados con MOUNJARO® en comparación con el 0 % de los pacientes tratados con placebo.

Colelitiasis

En los estudios clínicos comparativos con placebo, el 0.3 % de los pacientes tratados con MOUNJARO® y el 0 % de los pacientes tratados con placebo reportaron colelitiasis. La pérdida sustancial o rápida de peso puede aumentar el riesgo de colelitiasis. Si se sospecha colelitiasis, se recomiendan estudios de diagnóstico y un seguimiento clínico adecuado.

Anomalías de laboratorio

Aumento de amilasa y lipasa

En los estudios clínicos comparativos con placebo, el tratamiento con MOUNJARO® dio como resultado una media de los aumentos desde la línea basal en las concentraciones de amilasa pancreática sérica del 33 % al 38 % y las concentraciones de lipasa sérica del 31 % al 42 %. Los pacientes tratados con placebo tuvieron una media del aumento desde la línea basal en la amilasa pancreática del 4 % y no se observaron cambios en la lipasa. Se desconoce la significancia clínica de las elevaciones en la lipasa o amilasa con MOUNJARO® en la ausencia de otros signos y síntomas de pancreatitis.

Inmunogenicidad

De acuerdo con las propiedades potencialmente inmunogénicas de las formas farmacéuticas de proteínas y péptidos, los pacientes tratados con MOUNJARO® pueden desarrollar anticuerpos anti-tirzepatida. La detección de la formación de anticuerpos depende en gran medida de la sensibilidad y la especificidad del ensayo. Adicionalmente, la incidencia de positividad de los anticuerpos (incluidos los anticuerpos neutralizantes) observada en un ensayo, puede estar influenciada por varios factores, incluidos, la metodología del ensayo, manejo de la muestra, tiempo de la recolección de la muestra, medicamentos simultáneos y las enfermedades subyacentes. Por estas razones, la incidencia de los anticuerpos a tirzepatida en los estudios descritos a continuación no puede compararse directamente con la incidencia de los anticuerpos en otros estudios u otros productos.

En siete estudios clínicos, 2570 (51.1 %) pacientes tratados con MOUNJARO® desarrollaron anticuerpos anti- medicamento (ADA). 1705 (33.9 %) y 716 (14.2%) de pacientes positivos con ADA mostraron reactividad cruzada al GIP y GLP-1 naturales, respectivamente. De los 2570 pacientes tratados con MOUNJARO® que desarrollaron ADA a tirzepatida, 94 (1.9 % de la población global) y 107 (2.1 % de la población global) tuvieron

Acta No. 03 de 2023 SEMNINMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



anticuerpos neutralizantes contra la actividad de la tirzepatida sobre los receptores de GIP y GLP-1 y 43 (0.9 % de la población general) y 18 (0.4 % de la población general) tuvieron anticuerpos neutralizantes contra el GIP y GLP-1 naturales, respectivamente. No hubo evidencia de un perfil farmacocinético alterado o un impacto de la eficacia asociada con el desarrollo de los ADA. De los 5119 pacientes tratados con MOUNJARO®, 106 (2.1 %) pacientes que tuvieron ADA positivos y 73 (1.4 %) que tuvieron ADA negativos reportaron reacciones de hipersensibilidad y 119 (2.3 %) pacientes que tuvieron ADA positivos y 18 (0.4 %) que tuvieron ADA negativos reportaron reacciones en el punto de inyección. No hubo un patrón detectado entre el momento del evento a reportar y el estado del ADA y los eventos resueltos independientemente del estado del ADA.

Interacciones:

Uso simultáneo con secretagogos de insulina (p. ej., sulfonilurea) o con insulina
Cuando se inicie MOUNJARO®, considere reducir la dosis de los secretagogos de insulina administrados de forma simultánea (p. ej., sulfonilureas) o insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia.

Medicamentos orales

MOUNJARO® retarda el vaciado gástrico y, por ende, tiene la posibilidad de impactar la absorción de los medicamentos orales administrados de forma simultánea.

No se prevé que el tratamiento con tirzepatida de como resultado un impacto significativo a nivel clínico sobre los medicamentos administrados de forma oral. No se requiere ajustar la dosificación de los medicamentos simultáneos. Monitoree a los pacientes en los medicamentos orales que dependen de las concentraciones liminares para la eficacia y aquellos con un índice terapéutico reducido (p. ej., warfarina) cuando se administre de forma simultánea con MOUNJARO®.

Vía de administración: subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Dosificación

La dosis inicial recomendada de MOUNJARO® es 2.5 mg inyectada de forma subcutánea una vez a la semana.

Después de 4 semanas, aumente la dosificación a 5 mg inyectada de forma subcutánea una vez a la semana.

Si se necesita un control glucémico adicional, aumente 2.5 mg de la dosificación después de por lo menos 4 semanas de la dosis actual.

La dosis máxima de MOUNJARO® es 15 mg inyectada de forma subcutánea una vez a la semana.

Acta No. 03 de 2023 SEMNNIMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Si se omite una dosis, indique a los pacientes que administren MOUNJARO® lo antes posible dentro de los 4 días (96 horas) después de la dosis omitida. Si han pasado más de 4 días, salte la dosis omitida y administre la siguiente dosis en el día programado habitualmente. En cada caso, los pacientes pueden retomar su programa de dosificación habitual una vez a la semana.

El día de la administración semanal puede cambiarse si es necesario, siempre y cuando el tiempo entre las dos dosis sea de al menos 3 días (72 horas).

Uso en poblaciones específicas

Embarazo

Resumen de riesgos

Los datos disponibles con el uso de MOUNJARO® en mujeres embarazadas son insuficientes para evaluar el riesgo de anomalías congénitas importantes, abortos espontáneos u otros resultados adversos materno-fetales relacionados con el medicamento. Hay riesgos asociados a la madre y al feto con una diabetes mal controlada durante el embarazo.

En las ratas preñadas a las que se les administró tirzepatida durante la organogénesis, se presentaron reducciones en el crecimiento fetal y anomalías en la exposición clínica en ratas maternas con base en el AUC. En conejos a los que se les administró durante la organogénesis, se observaron reducciones en el crecimiento fetal en las exposiciones relacionadas clínicamente con base en el AUC. Estos efectos embriofetales en los animales coinciden con los efectos farmacológicos sobre el peso materno y el consumo de alimentos. Con base en los estudios de reproducción animal, puede haber riesgos para el feto por la exposición a la tirzepatida durante el embarazo. MOUNJARO® solo debe utilizarse durante el embarazo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

El riesgo de fondo estimado de anomalías congénitas importantes es del 6 al 10 % en mujeres con diabetes pregestacional con una HbA1c >7 % y se ha reportado tan alto como del 20 al 25 % en mujeres con una HbA1c > 10%. Se desconoce el riesgo de fondo estimado de abortos espontáneos para la población indicada. En la población general de los EE. UU., el riesgo de fondo estimado de anomalías congénitas y abortos espontáneos en embarazos clínicamente reconocidos es del 2 al 4 % y del 15 al 20 %, respectivamente.

Habrà un estudio de seguridad en el embarazo para MOUNJARO®. Si se administra MOUNJARO® durante el embarazo, los profesionales sanitarios deben reportar la exposición a MOUNJARO® contactando a Eli Lilly and Company.

Consideraciones clínicas

Riesgo materno y/o embriofetal asociado con la enfermedad

La diabetes mal controlada en el embarazo aumenta el riesgo materno para la cetoacidosis diabética, preeclampsia, abortos espontáneos, parto prematuro o complicaciones en el

Acta No. 03 de 2023 SEMNIMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



parto. La diabetes mal controlada aumenta el riesgo fetal para las anomalías congénitas importantes, muerte fetal y morbilidad relacionada con macrosomía.

Datos

Datos con animales

En ratas preñadas a las que se administraron dosis subcutáneas de tirzepatida de 0.02, 0.1, y 0.5 mg/kg dos veces por semana (0.03, 0.07 y 0.45 veces la MHRD de 15 mg una vez a la semana con base en el AUC) durante la organogénesis, se aumentaron las incidencias de las malformaciones externas, viscerales y esqueléticas, las variaciones en el desarrollo visceral y esquelético y se disminuyó el peso fetal que coincidió con las reducciones mediadas farmacológicamente en el peso corporal materno y el consumo de alimentos en 0.5 mg/kg. En las conejas preñadas a las que se administraron dosis subcutáneas de tirzepatida de 0.01, 0.03 y 0.1 mg/kg (0.01-, 0.06-, y 0.23 veces la MRHD) una vez a la semana durante la organogénesis se presentaron en todos los niveles de dosis, efectos mediados farmacológicamente sobre el sistema gastrointestinal que resultó en mortalidad materna o aborto en algunas conejas. La reducción en los pesos fetales asociada con la disminución del consumo materno de alimentos y los pesos corporales se observaron en 0.1 mg/kg. En un estudio prenatal-posnatal en F0 ratas maternas a las que se administró dosis subcutáneas de tirzepatida de 0.02, 0.10 o 0.25 mg/kg dos veces a la semana desde la implantación hasta la lactancia, F1 cachorros de F0 ratas maternas a los que se administró 0.25 mg/kg de tirzepatida tuvieron una menor media de peso corporal desde el nacimiento hasta el final del estudio para los machos y el día 56 posnatal para las hembras.

Lactancia

Resumen de riesgos

No hay datos sobre la presencia de tirzepatida en la leche humana o animal, ni sobre los efectos en los lactantes o en la producción de leche. Se deben considerar las ventajas en el desarrollo y la salud de la lactancia junto con la necesidad clínica de MOUNJARO® para la madre y cualquier posible efecto adverso en el bebé lactante por MOUNJARO® o de la condición materna subyacente.

Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad y efectividad de MOUNJARO® en los pacientes pediátricos (menores de 18 años).

Uso geriátrico

En el grupo de 7 estudios clínicos, 1539 (30.1 %) pacientes tratados con MOUNJARO® tenían 65 años o más y 212 (4.1 %) tenían 75 años o más en la visita basal.

Acta No. 03 de 2023 SEMNNIMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



No se detectaron diferencias globales en la seguridad o eficacia entre estos pacientes y los más jóvenes, pero no se puede descartar una mayor sensibilidad en algunos individuos mayores.

Insuficiencia renal

No se recomienda el ajuste de la dosificación de MOUNJARO® para los pacientes con insuficiencia renal. En sujetos con insuficiencia renal, incluida la insuficiencia renal terminal (ESRD), no se observó ningún cambio en la farmacocinética (PK) de tirzepatida.

Insuficiencia hepática

No se recomienda el ajuste de la dosificación de MOUNJARO® para los pacientes con insuficiencia hepática. En un estudio farmacológico en sujetos con diversos grados de insuficiencia hepática, no se observó ningún cambio en la PK de tirzepatida.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Información Para Prescribir CDS11DIC2019 Proposed Truth Copy v2.0 (25May22) allegado mediante solicitud inicial

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado allega información preclínica y clínica, la información del programa de desarrollo clínico global SURPASS para tirzepatida comenzó a finales del 2018 e incluyó cinco ensayos de registro global y dos ensayos regionales en Japón. Estos estudios se realizaron en un período de 40 a 52 semanas y evaluaron la eficacia y seguridad de tirzepatida de 5 mg, 10 mg y 15 mg. Estos pacientes habían padecido diabetes por un promedio de 5 a 13 años.

SURPASS-1 fue un estudio de 40 semanas que comparó la eficacia y seguridad de tirzepatida de 5 mg (N=121), 10 mg (N=121) y 15 mg (N=120) como monoterapia con placebo (N=113) en adultos con diabetes tipo 2 controlada inadecuadamente solo con dieta y ejercicio. A partir de un punto de referencia de HbA1c de 7,9%, tirzepatida redujo la HbA1c de los participantes en un promedio de 1,8% (5 mg) y 1,7% (10 mg y 15 mg) comparado con el resultado del 0,1% del placebo. En un objetivo secundario clave, a partir de un punto de referencia de peso de 85,7 kg, tirzepatida redujo en

Acta No. 03 de 2023 SEMNNIMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



promedio el peso de los participantes en 6,3 kg (5 mg), 6,8 kg (10 mg) y 7,7 kg (15 mg) al compararlo con el resultado de 0,9 kg del placebo.^{2,3}

- **SURPASS-2** fue un estudio de 40 semanas que comparó la eficacia y seguridad de tirzepatida de 5 mg (N=470), 10 mg (N=469) y 15 mg (N=469) con semaglutida inyectable de 1 mg (N=468) en adultos con diabetes tipo 2 controlada inadecuadamente con ≥ 1500 mg por día de metformina solamente. A partir de un punto de referencia de HbA1c de 8,3%, tirzepatida redujo la HbA1c de los participantes en un promedio de 2,0%† (5 mg), 2,2%* (10 mg) y 2,3% (15 mg) al compararlo con el resultado de 1,9% de semaglutida. En un objetivo secundario clave, a partir de un punto de referencia de peso de 94 kg, tirzepatida redujo en promedio el peso de los participantes en 7,7 kg† (5 mg), 9,5 kg* (10 mg) y 11,3 kg* (15 mg) al compararlo con el resultado de 5,8 kg de semaglutida.^{4,5}

- **SURPASS-3** estudio de 52 semanas que comparó la eficacia de tirzepatida de 5 mg (N=358), 10 mg (N=360) y 15 mg (N=358) con insulina degludec titulada (N=359) en adultos con diabetes tipo 2 tratados con metformina con o sin un inhibidor SGLT2. A partir de un punto de referencia de HbA1c de 8,2%, tirzepatida redujo la HbA1c de los participantes en un promedio de 1,9% (5 mg), 2,0%* (10 mg) y 2,1%* (15 mg) al compararlo con el resultado de 1,3% de la insulina degludec. A partir de un punto de referencia de peso de 94,3 kg, tirzepatida redujo en promedio el peso de los participantes en 6,8 kg (5 mg), 9,5 kg (10 mg) y 11,3 kg (15 mg) al compararlo con un aumento de 1,8 kg con insulina degludec.

- **SURPASS-4** un estudio de 104 semanas que comparó la eficacia y seguridad de tirzepatida de 5 mg (N=328), 10 mg (N=326) y 15 mg (N=337) con insulina glargina (N=998) en adultos con diabetes tipo 2 controlada inadecuadamente, con un mínimo de uno y un máximo de tres medicamentos antihiper glucémicos orales (metformina, sulfonilureas o - 4 - inhibidores SGLT-2), que presentaban un mayor riesgo cardiovascular (CV). El objetivo primario clave se midió a las 52 semanas. A partir de un punto de referencia de HbA1c de 8,5%, tirzepatida redujo la HbA1c promedio de los participantes en un 2,1% (5 mg), 2,3% (10 mg) y 2,4% (15 mg) al compararlo con el resultado de 1,4% de insulina glargina. A partir de un punto de referencia de peso de 90,2 kg, tirzepatida redujo en promedio el peso de los participantes en 6,3 kg (5 mg), 9 kg (10 mg) y 10,4 kg (15 mg) al compararlo con un aumento de 1,81 kg con la insulina glargina.

- **SURPASS-5** fue un estudio de 40 semanas que comparó la eficacia y seguridad de tirzepatida de 5 mg (N=116), 10 mg (N=118) y 15 mg (N=118) con placebo (N=119) en adultos con diabetes tipo 2 controlada inadecuadamente que ya se estaban tratados con insulina glargina, con o sin metformina. A partir de un punto de referencia de HbA1c de 8,3%, tirzepatida redujo la HbA1c de los participantes en un promedio de 2,1% (5 mg), 2,4% (10 mg) y 2,3% (15 mg) al compararlo con el resultado de 0,9% del

Acta No. 03 de 2023 SEMNNIMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



placebo. A partir de un punto de referencia de peso de 95,2 kg, tirzepatida redujo en promedio el peso de los participantes en 5,4 kg (5 mg), 7,7 kg (10 mg) y 8,6 kg (15 mg) al compararlo con un aumento de 1,81 kg con placebo.

No se dispone aún información sobre potenciales riesgos del producto de la referencia a nivel de sistemas como cardiovascular y renal.

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

Composición:

Cada 0.5 ml contiene 2.5 mg de Tirzepatida

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:

“Diabetes mellitus tipo 2

- **Cuando la dieta y el ejercicio no proveen control glicémico adecuado:**
 1. **Para pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en terapia combinada, cuando metformina no logra el control glicémico bien sea sola o con otros medicamentos antidiabéticos, incluyendo insulina.**
 2. **Para pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en quienes metformina está contraindicada o no se tolera.**

Contraindicaciones:

MOUNJARO® está contraindicado en pacientes con:

•Antecedentes personales o familiares de carcinoma tiroideo medular (MTC) o en pacientes con síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (MEN 2).

•Hipersensibilidad seria conocida a tirzepatida o a cualquiera de los excipientes en MOUNJARO®.

Precauciones y advertencias:

Riesgo de tumores de las células C tiroideas

En ratas de ambos sexos, tirzepatida ocasionó un aumento en la incidencia de tumores de las células C tiroideas (adenomas y carcinomas) dependiente de la dosis y de la duración del tratamiento en estudio de 2 años en las exposiciones al plasma

Acta No. 03 de 2023 SEMNIMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



relacionadas clínicamente. No se conoce si MOUNJARO® ocasiona los tumores de las células C tiroideas, incluido el carcinoma tiroideo medular (MTC) en humanos, ya que no se ha determinado la pertinencia en humanos de los tumores de células C tiroideas inducidos por tirzepatida en roedores.

MOUNJARO® está contraindicado en pacientes con antecedentes personales o familiares de MTC o pacientes con MEN 2. Aconseje a los pacientes sobre los riesgos de MTC con el uso de MOUNJARO® e infórmeles de los síntomas de los tumores tiroideos (p. ej., una masa en el cuello, disfagia, disnea, ronquera continua).

El monitoreo rutinario de la calcitonina sérica o el ultrasonido de la tiroides tiene un valor incierto para la detección temprana del MTC en pacientes tratados con MOUNJARO®. Dicho monitoreo puede aumentar el riesgo de procedimientos innecesarios, debido a la baja especificidad de la prueba para la calcitonina sérica y una alta incidencia de antecedentes de enfermedad tiroidea. Los valores significativamente elevados de calcitonina sérica pueden indicar MTC y los pacientes con MTC tienen, por lo general, valores de calcitonina > 50 ng/L. Si se mide la calcitonina sérica y se encuentra que está elevada, el paciente debe examinarse más a fondo. Los pacientes con nódulos tiroideos observados en el examen físico o en las imágenes del cuello también deben examinarse más a fondo.

Pancreatitis

En estudios clínicos, se confirmaron 14 eventos de pancreatitis aguda por la adjudicación en 13 pacientes tratados con MOUNJARO® (0.23 pacientes por 100 años de exposición) frente a 3 eventos en pacientes tratados con el comparador (0.11 pacientes por 100 años de exposición).

Después de iniciar MOUNJARO®, observe atentamente a los pacientes para detectar signos y síntomas de pancreatitis (como el dolor abdominal severo continuo, que en ocasiones se irradia a la espalda y que puede o no estar acompañado de vómitos). Si se sospecha pancreatitis, debe interrumpirse MOUNJARO e iniciar la gestión adecuada. Si se confirma, no debe reiniciarse MOUNJARO®. MOUNJARO® no se ha estudiado en pacientes con antecedentes anteriores de pancreatitis. Se desconoce si los pacientes con antecedentes de pancreatitis tienen un riesgo más alto de desarrollar pancreatitis con MOUNJARO®.

En pacientes tratados con agonistas de los receptores del GLP-1, se ha observado pancreatitis aguda, incluida la necrotizante o la hemorrágica mortal y no mortal.

Hipoglucemia con el uso simultáneo de secretagogos de insulina o insulina

Los pacientes que reciben MOUNJARO® en combinación con un secretagogo de insulina (p. ej., sulfonilurea) o insulina pueden tener un aumento en el riesgo de hipoglucemia, incluida la hipoglucemia grave.

El riesgo de hipoglucemia puede disminuirse mediante la reducción de la dosis de sulfonilurea (u otro secretagogo de insulina administrado de forma simultánea) o

Acta No. 03 de 2023 SEMNNIMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



insulina. Informe a los pacientes que utilizan estos medicamentos simultáneos de los riesgos de hipoglucemia y enséñeles los signos y síntomas de la hipoglucemia.

Reacciones de hipersensibilidad

Se han reportado reacciones de hipersensibilidad con MONJAURO en ensayos clínicos, en ocasiones graves (p. ej., urticaria y eccema). Si se presentan reacciones de hipersensibilidad, interrumpa el uso de MOUNJARO®; trate de inmediato según las normas asistenciales y monitoree hasta que se resuelvan los signos y síntomas. No usar en pacientes con una reacción seria de hipersensibilidad anterior a tirzepatida o a cualquiera de los excipientes en MOUNJARO® [ver sección de contraindicaciones].

Se han reportado casos de anafilaxia y angioedema con agonistas de los receptores del GLP-1. Use con precaución en pacientes con antecedentes de angioedema o anafilaxia con los agonistas de los receptores del GLP-1 porque se desconoce si dichos pacientes puedan estar predispuestos a estas reacciones con MOUNJARO®.

Lesión renal aguda

MONJAURO se ha asociado con reacciones gastrointestinales adversas, que incluyen náuseas, vómito y diarrea [ver sección de reacciones adversas]. Estos eventos pueden conducir a la deshidratación, lo que puede ocasionar un deterioro en la función renal que incluye la lesión renal aguda.

Ha habido reportes posteriores a la comercialización de lesión renal aguda y empeoramiento de la falla renal crónica sobre pacientes tratados con agonistas de los receptores del GLP-1, que puede necesitar en ocasiones, hemodiálisis. Algunos de estos eventos se han reportado en pacientes sin una nefropatía preexistente conocida. La mayoría de los eventos reportados ocurrieron en pacientes que presentaron náuseas, vómito, diarrea o deshidratación. Monitoree la función renal cuando se inicie o se aumente de forma escalonada la dosis de MOUNJARO en pacientes con insuficiencia renal que reporten reacciones gastrointestinales adversas graves.

Uso en pacientes con enfermedad gastrointestinal grave

MOUNJAURO no se ha estudiado en pacientes con enfermedad gastrointestinal grave, como la gastroparesia grave y, por lo tanto, no se recomienda en estos pacientes. El uso de MOUNJARO® se ha asociado con reacciones gastrointestinales.

Efectos gastrointestinales

Tirzepatida se ha asociado a reacciones adversas gastrointestinales, que incluyen náuseas, vómitos y diarrea. Estas reacciones adversas pueden conducir a la deshidratación, que podría llevar a un deterioro de la función renal, incluyendo la

Acta No. 03 de 2023 SEMNINMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



insuficiencia renal aguda. Se debe informar a los pacientes tratados con tirzepatida sobre el riesgo potencial de deshidratación debido a las reacciones adversas gastrointestinales y tomar precauciones para evitar la depleción de líquidos y alteraciones de electrolitos. Esto se debe tener especialmente en cuenta en personas de edad avanzada, que pueden ser más susceptibles a estas complicaciones.

Complicaciones de retinopatía diabética en pacientes con antecedentes de retinopatía diabética

La rápida mejora en el control de la glucosa se ha asociado con un empeoramiento temporal de la retinopatía diabética. MOUNJARO® no se ha estudiado en pacientes con retinopatía diabética no proliferativa que requieran terapia aguda, retinopatía diabética proliferativa o edema macular diabético. Los pacientes con antecedentes de retinopatía diabética deben monitorearse para la progresión de la retinopatía diabética.

Reacciones adversas:

Las siguientes reacciones adversas graves se describen a continuación o en otro sitio en la información para prescribir:

- Riesgo de tumores de las células C tiroideas.
- Pancreatitis
- Hipoglucemia con el uso simultáneo de secretagogos de insulina o insulina
- Hipersensibilidad
- Lesión renal aguda
- Enfermedad gastrointestinal grave
- Complicaciones de retinopatía diabética.

Experiencia en Estudios Clínicos

Debido a que los estudios clínicos se realizan en condiciones muy diversas, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un medicamento no se pueden comparar directamente con las tasas de los estudios clínicos para otro medicamento y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica.

Grupo de estudios comparativos con placebo

Los datos en la tabla 1 se derivan de 2 estudios comparativos con placebo (1 estudio de monoterapia y 1 estudio en combinación con insulina basal con o sin metformina) en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2. Estos datos reflejan la exposición de 718 pacientes a MONJAURO y una media de duración de la exposición a MONJAURO de 36.6 semanas. En los grupos de tratamiento, la media de la edad de los pacientes era de 58 años, el 4 % tenía 75 años o más y el 54 % eran hombres. La población era 57 % blanca, 3 % negra o afroamericana y 27 % asiática, 25 % se identificó como hispanos o latinos. En la visita basal, los pacientes tuvieron diabetes mellitus tipo 2 durante un promedio de 9.1 años y una media de la HbA1c del 8.1 %.

Acta No. 03 de 2023 SEMNINMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Según lo evaluado en el examen oftalmoscópico en la línea de base, el 13 % de la población tenía retinopatía. En la visita basal, el eGFR era de ≥ 90 mL/min/1.73 m² en el 53%, 60 a 90 mL/min/1.73 m² en el 39%, 45 a 60 mL/min/1.73 m² en el 7% y 30 a 45 mL/min/1.73 m² en el 1% de los pacientes.

Grupo de estudios clínicos

La presencia de reacciones adversas también se evaluó en un gran grupo de pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 que participaron en 7 estudios clínicos, que incluyen dos estudios en pacientes japoneses que evaluaron el uso de MOUNJARO® como monoterapia y tratamiento complementario a los medicamentos orales o insulina. En este grupo, se trató un total de 5119 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con MONJAURO para una media de duración de 48.1 semanas. En los grupos de tratamiento, la media de la edad de los pacientes era de 58 años, el 4 % tenía 75 años o más y el 58 % eran hombres. La población era 65 % blanca, 3 % negra o afroamericana y 24 % asiática, 38 % se identificó como hispanos o latinos. En la visita basal, los pacientes tuvieron diabetes mellitus tipo 2 durante un promedio de 6.9 años y una media de la HbA1c del 8.3 %. Según lo evaluado en el examen oftalmoscópico en la visita basal, el 15 % de la población tenía retinopatía. En la visita basal, el eGFR era de ≥ 90 mL/min/1.73 m² en el 52%, 60 a 90 mL/min/1.73 m² en el 40%, 45 a 60 mL/min/1.73 m² en el 6% y 30 a 45 mL/min/1.73 m² en el 1% de los pacientes.

Reacciones adversas frecuentes

La tabla 1 muestra las reacciones adversas frecuentes, excepto hipoglucemia, asociadas con el uso de MOUNJARO® en el grupo de estudios comparativos con placebo. Estas reacciones adversas se presentaron de forma más frecuente con MOUNJARO® que con el placebo y se presentaron en al menos el 5 % de los pacientes tratados con MOUNJARO®.

Tabla 1: Reacciones adversas en el grupo de estudios comparativos con placebo reportadas en ≥ 5 % de los pacientes adultos tratados con MOUNJARO® con diabetes mellitus tipo 2



Reacción adversa	Placebo (n = 235) %	MOUNJARO® 5 mg (n = 237) %	MOUNJARO® 10 mg (n = 240) %	MOUNJARO® 15 mg (n = 241) %
Náuseas	4	12	15	18
Diarrea	9	12	13	17
Disminución del apetito	1	5	10	11
Vómito	2	5	5	9
Estreñimiento	1	6	6	7
Dispepsia	3	8	8	5
Dolor abdominal	4	6	5	5

Nota: Los porcentajes reflejan el número de pacientes que reportaron la presencia de al menos 1 de estas reacciones adversas.

En el grupo de estudios clínicos, los tipos y la frecuencia de las reacciones adversas frecuentes, excepto hipoglucemia, fueron similares a aquellas enumeradas en la tabla 1.

Reacciones adversas gastrointestinales

En el grupo de estudios comparativos con placebo, las reacciones adversas gastrointestinales se presentaron con mayor frecuencia entre los pacientes que recibieron MOUNJARO® frente al placebo (placebo 20.4 %, MOUNJARO® 5 mg 37.1%, MOUNJARO® 10 mg 39.6% y MOUNJARO® 15 mg 43.6%). La mayoría de los pacientes que recibieron MOUNJARO® 5 mg (3.0 %), MOUNJARO® 10 mg (5.4 %), y MOUNJARO® 15 mg (6.6 %) interrumpieron el tratamiento debido a las reacciones adversas gastrointestinales frente a los pacientes que recibieron el placebo (0.4 %). La mayoría de los reportes de náuseas, vómito y/o diarrea se presentaron durante el aumento escalonado y la disminución a lo largo del tiempo. Para los pacientes que reportaron reacciones adversas gastrointestinales, la severidad máxima clasificada por el investigador de las reacciones adversas gastrointestinales de 5 mg, 10 mg y 15 mg de MOUNJARO® fue "leve" en el 69 %, 76 % y 76 % de los pacientes "moderada" en el 26 %, 23 % y 21 % de los pacientes o "grave" en el 5 %, 1 % y 3 % de los pacientes, respectivamente.

Las siguientes reacciones adversas gastrointestinales fueron reportadas en el grupo de estudios comparativos con placebo con una frecuencia < 5 % con MOUNJARO® (frecuencias enumeradas, respectivamente, así: placebo; 5 mg; 10 mg; 15 mg): eructos (0.4 %, 3.0 %, 2.5 %, 3.3 %), flatulencia (0 %, 1.3 %, 2.5 %, 2.9 %), enfermedad por reflujo gastroesofágico (0.4 %, 1.7 %, 2.5 %, 1.7 %), distensión abdominal (0.4 %, 0.4 %, 2.9 %, 0.8 %).

Otras reacciones adversas

Hipoglucemia

Acta No. 03 de 2023 SEMNINMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La tabla 2 resume la incidencia de los eventos hipoglucémicos en los estudios comparativos con placebo.

Tabla 2: Reacciones adversas hipoglucémicas en estudios comparativos con placebo en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2

	Placebo %	MOUNJARO® 5 mg %	MOUNJARO® 10 mg %	MOUNJARO® 15 mg %
Monoterapia				
(40 semanas) *	n = 115	n = 121	N=119	n = 120
Glucemia < 54 mg/dL	1	0	0	0
Hipoglucemia grave**	0	0	0	0
Tratamiento complementario a la insulina basal con o sin metformina				
(40 semanas) *	n = 120	n = 116	n = 119	n = 120
Glucemia < 54 mg/dL	13	16	19	14
Hipoglucemia grave**	0	0	2	1

* Refleja el periodo de tratamiento del estudio. Los datos incluyen los eventos que se presentaron durante las 4 semanas de seguimiento de seguridad libre de tratamiento. Se excluyen los eventos después de la introducción de un nuevo tratamiento reductor de glucosa.

** Episodios que requirieron la asistencia de otra persona para administrar de forma activa carbohidratos, glucagón u otras acciones de reanimación.

La hipoglucemia fue más frecuente cuando se utilizó MOUNJARO® en combinación con una sulfonilurea [ver estudios clínicos]. En un estudio clínico de hasta 104 semanas de tratamiento, cuando se administró con una sulfonilurea, la hipoglucemia (nivel de glucosa < 54 mg/dL) se presentó en el 13.8 %, 9.9 % y 12.8 % de los pacientes y la hipoglucemia grave se presentó en el 0.5 %, 0 % y 0.6 % de los pacientes tratados con MOUNJARO® 5 mg, 10 mg y 15 mg, respectivamente.

Aumento de la frecuencia cardíaca

En el grupo de estudios comparativos con placebo, el tratamiento con MOUNJARO® dio como resultado una media del aumento de la frecuencia cardíaca de 2 a 4 latidos por minuto en comparación con la media del aumento de 1 latido por minuto en los pacientes tratados con placebo. También se reportaron episodios de taquicardia sinusal con un aumento simultáneo desde la línea basal en la frecuencia cardíaca de ≥ 15 latidos por minuto en el 4.3 %, 4.6 %, 5.9 % y 10 % de los sujetos tratados con placebo, MOUNJARO® 5 mg, 10 mg y 15 mg, respectivamente.

Reacciones de hipersensibilidad

Acta No. 03 de 2023 SEMNINMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Se han reportado reacciones de hipersensibilidad con MOUNJARO® en estudios clínicos, en ocasiones graves (p. ej., urticaria y eccema). En los estudios clínicos comparativos con placebo, las reacciones de hipersensibilidad se reportaron en el 3.2 % de los pacientes tratados con MOUNJARO® en comparación con el 1.7 % de los pacientes tratados con placebo.

Reacciones en el punto de la inyección

En los estudios comparativos con placebo, las reacciones en el punto de la inyección se reportaron en el 3.2 % de los pacientes tratados con MOUNJARO® en comparación con el 0.4 % de los pacientes tratados con placebo.

Fatiga

En los estudios comparativos con placebo, la fatiga se reportó en el 1.5 % de los pacientes tratados con MOUNJARO® en comparación con el 0 % de los pacientes tratados con placebo.

Colelitiasis

En los estudios clínicos comparativos con placebo, el 0.3 % de los pacientes tratados con MOUNJARO® y el 0 % de los pacientes tratados con placebo reportaron colestiasis. La pérdida sustancial o rápida de peso puede aumentar el riesgo de colestiasis. Si se sospecha colestiasis, se recomiendan estudios de diagnóstico y un seguimiento clínico adecuado.

Anomalías de laboratorio

Aumento de amilasa y lipasa

En los estudios clínicos comparativos con placebo, el tratamiento con MOUNJARO® dio como resultado una media de los aumentos desde la línea basal en las concentraciones de amilasa pancreática sérica del 33 % al 38 % y las concentraciones de lipasa sérica del 31 % al 42 %. Los pacientes tratados con placebo tuvieron una media del aumento desde la línea basal en la amilasa pancreática del 4 % y no se observaron cambios en la lipasa. Se desconoce la significancia clínica de las elevaciones en la lipasa o amilasa con MOUNJARO® en la ausencia de otros signos y síntomas de pancreatitis.

Inmunogenicidad

De acuerdo con las propiedades potencialmente inmunogénicas de las formas farmacéuticas de proteínas y péptidos, los pacientes tratados con MOUNJARO® pueden desarrollar anticuerpos anti-tirzepatida. La detección de la formación de anticuerpos depende en gran medida de la sensibilidad y la especificidad del ensayo. Adicionalmente, la incidencia de positividad de los anticuerpos (incluidos los anticuerpos neutralizantes) observada en un ensayo, puede estar influenciada por varios factores, incluidos, la metodología del ensayo, manejo de la muestra, tiempo de la recolección de la muestra, medicamentos simultáneos y las enfermedades

Acta No. 03 de 2023 SEMNNIMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



subyacentes. Por estas razones, la incidencia de los anticuerpos a tirzepatida en los estudios descritos a continuación no puede compararse directamente con la incidencia de los anticuerpos en otros estudios u otros productos.

En siete estudios clínicos, 2570 (51.1 %) pacientes tratados con MOUNJARO® desarrollaron anticuerpos anti- medicamento (ADA). 1705 (33.9 %) y 716 (14.2%) de pacientes positivos con ADA mostraron reactividad cruzada al GIP y GLP-1 naturales, respectivamente. De los 2570 pacientes tratados con MOUNJARO® que desarrollaron ADA a tirzepatida, 94 (1.9 % de la población global) y 107 (2.1 % de la población global) tuvieron anticuerpos neutralizantes contra la actividad de la tirzepatida sobre los receptores de GIP y GLP-1 y 43 (0.9 % de la población general) y 18 (0.4 % de la población general) tuvieron anticuerpos neutralizantes contra el GIP y GLP-1 naturales, respectivamente. No hubo evidencia de un perfil farmacocinético alterado o un impacto de la eficacia asociada con el desarrollo de los ADA. De los 5119 pacientes tratados con MOUNJARO®, 106 (2.1 %) pacientes que tuvieron ADA positivos y 73 (1.4 %) que tuvieron ADA negativos reportaron reacciones de hipersensibilidad y 119 (2.3 %) pacientes que tuvieron ADA positivos y 18 (0.4 %) que tuvieron ADA negativos reportaron reacciones en el punto de inyección. No hubo un patrón detectado entre el momento del evento a reportar y el estado del ADA y los eventos resueltos independientemente del estado del ADA.

Interacciones:

Uso simultáneo con secretagogos de insulina (p. ej., sulfonilurea) o con insulina
Cuando se inicie MOUNJARO®, considere reducir la dosis de los secretagogos de insulina administrados de forma simultánea (p. ej., sulfonilureas) o insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia.

Medicamentos orales

MOUNJARO® retarda el vaciado gástrico y, por ende, tiene la posibilidad de impactar la absorción de los medicamentos orales administrados de forma simultánea.

No se prevé que el tratamiento con tirzepatida de como resultado un impacto significativo a nivel clínico sobre los medicamentos administrados de forma oral. No se requiere ajustar la dosificación de los medicamentos simultáneos. Monitoree a los pacientes en los medicamentos orales que dependen de las concentraciones liminares para la eficacia y aquellos con un índice terapéutico reducido (p. ej., warfarina) cuando se administre de forma simultánea con MOUNJARO®.

Vía de administración: subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Dosificación

Acta No. 03 de 2023 SEMNINMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La dosis inicial recomendada de MOUNJARO® es 2.5 mg inyectada de forma subcutánea una vez a la semana.

Después de 4 semanas, aumente la dosificación a 5 mg inyectada de forma subcutánea una vez a la semana.

Si se necesita un control glucémico adicional, aumente 2.5 mg de la dosificación después de por lo menos 4 semanas de la dosis actual.

La dosis máxima de MOUNJARO® es 15 mg inyectada de forma subcutánea una vez a la semana.

Si se omite una dosis, indique a los pacientes que administren MOUNJARO® lo antes posible dentro de los 4 días (96 horas) después de la dosis omitida. Si han pasado más de 4 días, salte la dosis omitida y administre la siguiente dosis en el día programado habitualmente. En cada caso, los pacientes pueden retomar su programa de dosificación habitual una vez a la semana.

El día de la administración semanal puede cambiarse si es necesario, siempre y cuando el tiempo entre las dos dosis sea de al menos 3 días (72 horas).

Uso en poblaciones específicas

Embarazo

No hay datos o son limitados relativos al uso de tirzepatida en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción. No se recomienda el uso de tirzepatida durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos.

Resumen de riesgos

Los datos disponibles con el uso de MOUNJARO® en mujeres embarazadas son insuficientes para evaluar el riesgo de anomalías congénitas importantes, abortos espontáneos u otros resultados adversos materno-fetales relacionados con el medicamento. Hay riesgos asociados a la madre y al feto con una diabetes mal controlada durante el embarazo.

En las ratas preñadas a las que se les administró tirzepatida durante la organogénesis, se presentaron reducciones en el crecimiento fetal y anomalías en la exposición clínica en ratas maternas con base en el AUC. En conejos a los que se les administró durante la organogénesis, se observaron reducciones en el crecimiento fetal en las exposiciones relacionadas clínicamente con base en el AUC. Estos efectos embriofetales en los animales coinciden con los efectos farmacológicos sobre el peso materno y el consumo de alimentos. Con base en los estudios de reproducción animal, puede haber riesgos para el feto por la exposición a la tirzepatida durante el embarazo. MOUNJARO® solo debe utilizarse durante el embarazo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

El riesgo de fondo estimado de anomalías congénitas importantes es del 6 al 10 % en mujeres con diabetes pregestacional con una HbA1c >7 % y se ha reportado tan alto como del 20 al 25 % en mujeres con una HbA1c > 10%. Se desconoce el riesgo de

Acta No. 03 de 2023 SEMNINMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



fondo estimado de abortos espontáneos para la población indicada. En la población general de los EE. UU., el riesgo de fondo estimado de anomalías congénitas y abortos espontáneos en embarazos clínicamente reconocidos es del 2 al 4 % y del 15 al 20 %, respectivamente.

Habrà un estudio de seguridad en el embarazo para MOUNJARO®. Si se administra MOUNJARO® durante el embarazo, los profesionales sanitarios deben reportar la exposición a MOUNJARO® contactando a Eli Lilly and Company.

Consideraciones clínicas

Riesgo materno y/o embriofetal asociado con la enfermedad

La diabetes mal controlada en el embarazo aumenta el riesgo materno para la cetoacidosis diabética, preeclampsia, abortos espontáneos, parto prematuro o complicaciones en el parto. La diabetes mal controlada aumenta el riesgo fetal para las anomalías congénitas importantes, muerte fetal y morbilidad relacionada con macrosomía.

Datos

Datos con animales

En ratas preñadas a las que se administraron dosis subcutáneas de tirzepatida de 0.02, 0.1, 7 0.5 mg/kg dos veces por semana (0.03, 0.07 y 0.45 veces la MHRD de 15 mg una vez a la semana con base en el AUC) durante la organogénesis, se aumentaron las incidencias de las malformaciones externas, viscerales y esqueléticas, las variaciones en el desarrollo visceral y esquelético y se disminuyó el peso fetal que coincidió con las reducciones mediadas farmacológicamente en el peso corporal materno y el consumo de alimentos en 0.5 mg/kg. En las conejas preñadas a las que se administraron dosis subcutáneas de tirzepatida de 0.01, 0.03 y 0.1 mg/kg (0.01-, 0.06-, y 0.23 veces la MRHD) una vez a la semana durante la organogénesis se presentaron en todos los niveles de dosis, efectos mediados farmacológicamente sobre el sistema gastrointestinal que resultó en mortalidad materna o aborto en algunas conejas. La reducción en los pesos fetales asociada con la disminución del consumo materno de alimentos y los pesos corporales se observaron en 0.1 mg/kg. En un estudio prenatal-posnatal en F0 ratas maternas a las que se administró dosis subcutáneas de tirzepatida de 0.02, 0.10 o 0.25 mg/kg dos veces a la semana desde la implantación hasta la lactancia, F1 cachorros de F0 ratas maternas a los que se administró 0.25 mg/kg de tirzepatida tuvieron una menor media de peso corporal desde el nacimiento hasta el final del estudio para los machos y el día 56 posnatal para las hembras.

Lactancia

Acta No. 03 de 2023 SEMNMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Resumen de riesgos

No hay datos sobre la presencia de tirzepatida en la leche humana o animal, ni sobre los efectos en los lactantes o en la producción de leche. Se deben considerar las ventajas en el desarrollo y la salud de la lactancia junto con la necesidad clínica de MOUNJARO® para la madre y cualquier posible efecto adverso en el bebé lactante por MOUNJARO® o de la condición materna subyacente.

Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad y efectividad de MOUNJARO® en los pacientes pediátricos (menores de 18 años).

Uso geriátrico

En el grupo de 7 estudios clínicos, 1539 (30.1 %) pacientes tratados con MOUNJARO® tenían 65 años o más y 212 (4.1 %) tenían 75 años o más en la visita basal.

No se detectaron diferencias globales en la seguridad o eficacia entre estos pacientes y los más jóvenes, pero no se puede descartar una mayor sensibilidad en algunos individuos mayores.

Insuficiencia renal

No se recomienda el ajuste de la dosificación de MOUNJARO® para los pacientes con insuficiencia renal. En sujetos con insuficiencia renal, incluida la insuficiencia renal terminal (ESRD), no se observó ningún cambio en la farmacocinética (PK) de tirzepatida.

Insuficiencia hepática

No se recomienda el ajuste de la dosificación de MOUNJARO® para los pacientes con insuficiencia hepática. En un estudio farmacológico en sujetos con diversos grados de insuficiencia hepática, no se observó ningún cambio en la PK de tirzepatida.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 8.2.3.0.N10

La Sala solicita al interesado aportar elementos para demostrar la no similaridad del principio activo tirzepatida con respecto a otros agentes agonistas GIP/GLP1, teniendo en cuenta que la no similaridad farmacológica se debe traducir en diferencias en el perfil de eficacia clínica.

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

Acta No. 03 de 2023 SEMNNIMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



3.1.1.4. MOUNJARO® (TIRZEPATIDA) 5 mg

Expediente : 20232200
Radicado : 20221138314
Fecha : 8/07/2022
Interesado : ELI LILLY AND COMPANY

Composición:

Cada 0.5 ml contiene 5 mg de Tirzepatida

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:

MOUNJARO® está indicado como un complemento a la dieta y actividad física para mejorar el control glucémico en adultos con diabetes mellitus tipo 2.

Contraindicaciones:

MOUNJARO® está contraindicado en pacientes con:

- Antecedentes personales o familiares de carcinoma tiroideo medular (MTC) o en pacientes con síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (MEN 2).
- Hipersensibilidad seria conocida a tirzepatida o a cualquiera de los excipientes en MOUNJARO®.

Precauciones y advertencias:

Riesgo de tumores de las células C tiroideas

En ratas de ambos sexos, tirzepatida ocasionó un aumento en la incidencia de tumores de las células C tiroideas (adenomas y carcinomas) dependiente de la dosis y de la duración del tratamiento en estudio de 2 años en las exposiciones al plasma relacionadas clínicamente. No se conoce si MOUNJARO® ocasiona los tumores de las células C tiroideas, incluido el carcinoma tiroideo medular (MTC) en humanos, ya que no se ha determinado la pertinencia en humanos de los tumores de células C tiroideas inducidos por tirzepatida en roedores.

MOUNJARO® está contraindicado en pacientes con antecedentes personales o familiares de MTC o pacientes con MEN 2. Aconseje a los pacientes sobre los riesgos de MTC con el uso de MOUNJARO® e infórmeles de los síntomas de los tumores tiroideos (p. ej., una masa en el cuello, disfagia, disnea, ronquera continua).

Acta No. 03 de 2023 SEMNNIMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



El monitoreo rutinario de la calcitonina sérica o el ultrasonido de la tiroides tiene un valor incierto para la detección temprana del MTC en pacientes tratados con MOUNJARO®. Dicho monitoreo puede aumentar el riesgo de procedimientos innecesarios, debido a la baja especificidad de la prueba para la calcitonina sérica y una alta incidencia de antecedentes de enfermedad tiroidea. Los valores significativamente elevados de calcitonina sérica pueden indicar MTC y los pacientes con MTC tienen, por lo general, valores de calcitonina > 50 ng/L. Si se mide la calcitonina sérica y se encuentra que está elevada, el paciente debe examinarse más a fondo. Los pacientes con nódulos tiroideos observados en el examen físico o en las imágenes del cuello también deben examinarse más a fondo.

Pancreatitis

En estudios clínicos, se confirmaron 14 eventos de pancreatitis aguda por la adjudicación en 13 pacientes tratados con MOUNJARO® (0.23 pacientes por 100 años de exposición) frente a 3 eventos en pacientes tratados con el comparador (0.11 pacientes por 100 años de exposición).

Después de iniciar MOUNJARO®, observe atentamente a los pacientes para detectar signos y síntomas de pancreatitis (como el dolor abdominal severo continuo, que en ocasiones se irradia a la espalda y que puede o no estar acompañado de vómitos). Si se sospecha pancreatitis, debe interrumpirse MOUNJARO® e iniciar la gestión adecuada. Si se confirma, no debe reiniciarse MOUNJARO®. MOUNJARO® no se ha estudiado en pacientes con antecedentes anteriores de pancreatitis. Se desconoce si los pacientes con antecedentes de pancreatitis tienen un riesgo más alto de desarrollar pancreatitis con MOUNJARO®.

En pacientes tratados con agonistas de los receptores del GLP-1, se ha observado pancreatitis aguda, incluida la necrotizante o la hemorrágica mortal y no mortal.

Hipoglucemia con el uso simultáneo de secretagogos de insulina o insulina

Los pacientes que reciben MOUNJARO® en combinación con un secretagogo de insulina (p. ej., sulfonilurea) o insulina pueden tener un aumento en el riesgo de hipoglucemia, incluida la hipoglucemia grave.

El riesgo de hipoglucemia puede disminuirse mediante la reducción de la dosis de sulfonilurea (u otro secretagogo de insulina administrado de forma simultánea) o insulina. Informe a los pacientes que utilizan estos medicamentos simultáneos de los riesgos de hipoglucemia y enséñeles los signos y síntomas de la hipoglucemia.

Reacciones de hipersensibilidad

Se han reportado reacciones de hipersensibilidad con MOUNJARO® en ensayos clínicos, en ocasiones graves (p. ej., urticaria y eccema). Si se presentan reacciones de hipersensibilidad, interrumpa el uso de MOUNJARO®; trate de inmediato según las normas asistenciales y monitoree hasta que se resuelvan los signos y síntomas. No usar en pacientes con una reacción seria de hipersensibilidad anterior a tirzepatida o a cualquiera de los excipientes en MOUNJARO® [ver sección de contraindicaciones].

Acta No. 03 de 2023 SEMNINMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Se han reportado casos de anafilaxia y angioedema con agonistas de los receptores del GLP-1. Use con precaución en pacientes con antecedentes de angioedema o anafilaxia con los agonistas de los receptores del GLP-1 porque se desconoce si dichos pacientes puedan estar predispuestos a estas reacciones con MOUNJARO®.

Lesión renal aguda

MOUNJARO se ha asociado con reacciones gastrointestinales adversas, que incluyen náuseas, vómito y diarrea [ver sección de reacciones adversas]. Estos eventos pueden conducir a la deshidratación, lo que puede ocasionar un deterioro en la función renal que incluye la lesión renal aguda.

Ha habido reportes posteriores a la comercialización de lesión renal aguda y empeoramiento de la falla renal crónica sobre pacientes tratados con agonistas de los receptores del GLP-1, que puede necesitar en ocasiones, hemodiálisis. Algunos de estos eventos se han reportado en pacientes sin una nefropatía preexistente conocida. La mayoría de los eventos reportados ocurrieron en pacientes que presentaron náuseas, vómito, diarrea o deshidratación. Monitoree la función renal cuando se inicie o se aumente de forma escalonada la dosis de MOUNJARO en pacientes con insuficiencia renal que reporten reacciones gastrointestinales adversas graves.

Uso en pacientes con enfermedad gastrointestinal grave

MOUNJARO no se ha estudiado en pacientes con enfermedad gastrointestinal grave, como la gastroparesia grave y, por lo tanto, no se recomienda en estos pacientes. El uso de MOUNJARO® se ha asociado con reacciones gastrointestinales.

Complicaciones de retinopatía diabética en pacientes con antecedentes de retinopatía diabética

La rápida mejora en el control de la glucosa se ha asociado con un empeoramiento temporal de la retinopatía diabética. MOUNJARO® no se ha estudiado en pacientes con retinopatía diabética no proliferativa que requieran terapia aguda, retinopatía diabética proliferativa o edema macular diabético. Los pacientes con antecedentes de retinopatía diabética deben monitorearse para la progresión de la retinopatía diabética.

Reacciones adversas:

Las siguientes reacciones adversas graves se describen a continuación o en otro sitio en la información para prescribir:

- Riesgo de tumores de las células C tiroideas.
- Pancreatitis
- Hipoglucemia con el uso simultáneo de secretagogos de insulina o insulina
- Hipersensibilidad
- Lesión renal aguda
- Enfermedad gastrointestinal grave
- Complicaciones de retinopatía diabética.

Acta No. 03 de 2023 SEMNNIMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Experiencia en Estudios Clínicos

Debido a que los estudios clínicos se realizan en condiciones muy diversas, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un medicamento no se pueden comparar directamente con las tasas de los estudios clínicos para otro medicamento y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica.

Grupo de estudios comparativos con placebo

Los datos en la tabla 1 se derivan de 2 estudios comparativos con placebo (1 estudio de monoterapia y 1 estudio en combinación con insulina basal con o sin metformina) en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2. Estos datos reflejan la exposición de 718 pacientes a MONJAURO y una media de duración de la exposición a MONJAURO de 36.6 semanas. En los grupos de tratamiento, la media de la edad de los pacientes era de 58 años, el 4 % tenía 75 años o más y el 54 % eran hombres. La población era 57 % blanca, 3 % negra o afroamericana y 27 % asiática, 25 % se identificó como hispanos o latinos. En la visita basal, los pacientes tuvieron diabetes mellitus tipo 2 durante un promedio de 9.1 años y una media de la HbA1c del 8.1 %. Según lo evaluado en el examen oftalmoscópico en la línea de base, el 13 % de la población tenía retinopatía. En la visita basal, el eGFR era de ≥ 90 mL/min/1.73 m² en el 53%, 60 a 90 mL/min/1.73 m² en el 39%, 45 a 60 mL/min/1.73 m² en el 7% y 30 a 45 mL/min/1.73 m² en el 1% de los pacientes.

Grupo de estudios clínicos

La presencia de reacciones adversas también se evaluó en un gran grupo de pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 que participaron en 7 estudios clínicos, que incluyen dos estudios en pacientes japoneses que evaluaron el uso de MOUNJARO® como monoterapia y tratamiento complementario a los medicamentos orales o insulina. En este grupo, se trató un total de 5119 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con MONJAURO para una media de duración de 48.1 semanas. En los grupos de tratamiento, la media de la edad de los pacientes era de 58 años, el 4 % tenía 75 años o más y el 58 % eran hombres. La población era 65 % blanca, 3 % negra o afroamericana y 24 % asiática, 38 % se identificó como hispanos o latinos. En la visita basal, los pacientes tuvieron diabetes mellitus tipo 2 durante un promedio de 6.9 años y una media de la HbA1c del 8.3 %. Según lo evaluado en el examen oftalmoscópico en la visita basal, el 15 % de la población tenía retinopatía. En la visita basal, el eGFR era de ≥ 90 mL/min/1.73 m² en el 52%, 60 a 90 mL/min/1.73 m² en el 40%, 45 a 60 mL/min/1.73 m² en el 6% y 30 a 45 mL/min/1.73 m² en el 1% de los pacientes.

Reacciones adversas frecuentes

La tabla 1 muestra las reacciones adversas frecuentes, excepto hipoglucemia, asociadas con el uso de MOUNJARO® en el grupo de estudios comparativos con placebo. Estas reacciones adversas se presentaron de forma más frecuente con MOUNJARO® que con el placebo y se presentaron en al menos el 5 % de los pacientes tratados con MOUNJARO®.

Acta No. 03 de 2023 SEMNNIMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Tabla 1: Reacciones adversas en el grupo de estudios comparativos con placebo reportadas en $\geq 5\%$ de los pacientes adultos tratados con MOUNJARO® con diabetes mellitus tipo 2

Reacción adversa	Placebo (n = 235) %	MOUNJARO® 5 mg (n = 237) %	MOUNJARO® 10 mg (n = 240) %	MOUNJARO® 15 mg (n = 241) %
Náuseas	4	12	15	18
Diarrea	9	12	13	17
Disminución del apetito	1	5	10	11
Vómito	2	5	5	9
Estreñimiento	1	6	6	7
Dispepsia	3	8	8	5
Dolor abdominal	4	6	5	5

Nota: Los porcentajes reflejan el número de pacientes que reportaron la presencia de al menos 1 de estas reacciones adversas.

En el grupo de estudios clínicos, los tipos y la frecuencia de las reacciones adversas frecuentes, excepto hipoglucemia, fueron similares a aquellas enumeradas en la tabla 1.

Reacciones adversas gastrointestinales

En el grupo de estudios comparativos con placebo, las reacciones adversas gastrointestinales se presentaron con mayor frecuencia entre los pacientes que recibieron MOUNJARO® frente al placebo (placebo 20.4 %, MOUNJARO® 5 mg 37.1%, MOUNJARO® 10 mg 39.6% y MOUNJARO® 15 mg 43.6%). La mayoría de los pacientes que recibieron MOUNJARO® 5 mg (3.0 %), MOUNJARO® 10 mg (5.4 %), y MOUNJARO® 15 mg (6.6 %) interrumpieron el tratamiento debido a las reacciones adversas gastrointestinales frente a los pacientes que recibieron el placebo (0.4 %). La mayoría de los reportes de náuseas, vómito y/o diarrea se presentaron durante el aumento escalonado y la disminución a lo largo del tiempo. Para los pacientes que reportaron reacciones adversas gastrointestinales, la severidad máxima clasificada por el investigador de las reacciones adversas gastrointestinales de 5 mg, 10 mg y 15 mg de MOUNJARO® fue "leve" en el 69 %, 76 % y 76 % de los pacientes "moderada" en el 26 %, 23 % y 21 % de los pacientes o "grave" en el 5 %, 1 % y 3 % de los pacientes, respectivamente.

Las siguientes reacciones adversas gastrointestinales fueron reportadas en el grupo de estudios comparativos con placebo con una frecuencia $< 5\%$ con MOUNJARO® (frecuencias enumeradas, respectivamente, así: placebo; 5 mg; 10 mg; 15 mg): eructos (0.4 %, 3.0 %, 2.5 %, 3.3 %), flatulencia (0 %, 1.3 %, 2.5 %, 2.9 %), enfermedad por reflujo gastroesofágico (0.4 %, 1.7 %, 2.5 %, 1.7 %), distensión abdominal (0.4 %, 0.4 %, 2.9 %, 0.8 %).



Otras reacciones adversas

Hipoglucemia

La tabla 2 resume la incidencia de los eventos hipoglucémicos en los estudios comparativos con placebo.

Tabla 2: Reacciones adversas hipoglucémicas en estudios comparativos con placebo en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2

	Placebo	MOUNJARO® 5 mg	MOUNJARO® 10 mg	MOUNJARO® 15 mg
	%	%	%	%
Monoterapia				
(40 semanas) *	n = 115	n = 121	N=119	n = 120
Glucemia < 54 mg/dL	1	0	0	0
Hipoglucemia grave**	0	0	0	0
Tratamiento complementario a la insulina basal con o sin metformina				
(40 semanas) *	n = 120	n = 116	n = 119	n = 120
Glucemia < 54 mg/dL	13	16	19	14
Hipoglucemia grave**	0	0	2	1

* Refleja el período de tratamiento del estudio. Los datos incluyen los eventos que se presentaron durante las 4 semanas de seguimiento de seguridad libre de tratamiento. Se excluyen los eventos después de la introducción de un nuevo tratamiento reductor de glucosa.

** Episodios que requirieron la asistencia de otra persona para administrar de forma activa carbohidratos, glucagón u otras acciones de reanimación.

La hipoglucemia fue más frecuente cuando se utilizó MOUNJARO® en combinación con una sulfonilurea [ver estudios clínicos]. En un estudio clínico de hasta 104 semanas de tratamiento, cuando se administró con una sulfonilurea, la hipoglucemia (nivel de glucosa < 54 mg/dL) se presentó en el 13.8 %, 9.9 % y 12.8 % de los pacientes y la hipoglucemia grave se presentó en el 0.5 %, 0 % y 0.6 % de los pacientes tratados con MOUNJARO® 5 mg, 10 mg y 15 mg, respectivamente.

Aumento de la frecuencia cardíaca

En el grupo de estudios comparativos con placebo, el tratamiento con MOUNJARO® dio como resultado una media del aumento de la frecuencia cardíaca de 2 a 4 latidos por minuto en comparación con la media del aumento de 1 latido por minuto en los pacientes tratados con placebo. También se reportaron episodios de taquicardia sinusal con un aumento simultáneo desde la línea basal en la frecuencia cardíaca de ≥ 15 latidos por minuto en el

Acta No. 03 de 2023 SEMNNIMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



4.3 %, 4.6 %, 5.9 % y 10 % de los sujetos tratados con placebo, MOUNJARO® 5 mg, 10 mg y 15 mg, respectivamente.

Reacciones de hipersensibilidad

Se han reportado reacciones de hipersensibilidad con MOUNJARO® en estudios clínicos, en ocasiones graves (p. ej., urticaria y eccema). En los estudios clínicos comparativos con placebo, las reacciones de hipersensibilidad se reportaron en el 3.2 % de los pacientes tratados con MOUNJARO® en comparación con el 1.7 % de los pacientes tratados con placebo.

Reacciones en el punto de la inyección

En los estudios comparativos con placebo, las reacciones en el punto de la inyección se reportaron en el 3.2 % de los pacientes tratados con MOUNJARO® en comparación con el 0.4 % de los pacientes tratados con placebo.

Fatiga

En los estudios comparativos con placebo, la fatiga se reportó en el 1.5 % de los pacientes tratados con MOUNJARO® en comparación con el 0 % de los pacientes tratados con placebo.

Colelitiasis

En los estudios clínicos comparativos con placebo, el 0.3 % de los pacientes tratados con MOUNJARO® y el 0 % de los pacientes tratados con placebo reportaron colestiasis. La pérdida sustancial o rápida de peso puede aumentar el riesgo de colestiasis. Si se sospecha colestiasis, se recomiendan estudios de diagnóstico y un seguimiento clínico adecuado.

Anomalías de laboratorio

Aumento de amilasa y lipasa

En los estudios clínicos comparativos con placebo, el tratamiento con MOUNJARO® dio como resultado una media de los aumentos desde la línea basal en las concentraciones de amilasa pancreática sérica del 33 % al 38 % y las concentraciones de lipasa sérica del 31 % al 42 %. Los pacientes tratados con placebo tuvieron una media del aumento desde la línea basal en la amilasa pancreática del 4 % y no se observaron cambios en la lipasa. Se desconoce la significancia clínica de las elevaciones en la lipasa o amilasa con MOUNJARO® en la ausencia de otros signos y síntomas de pancreatitis.

Inmunogenicidad

De acuerdo con las propiedades potencialmente inmunogénicas de las formas farmacéuticas de proteínas y péptidos, los pacientes tratados con MOUNJARO® pueden desarrollar anticuerpos anti-tirzepatida. La detección de la formación de anticuerpos depende en gran medida de la sensibilidad y la especificidad del ensayo. Adicionalmente, la incidencia de positividad de los anticuerpos (incluidos los anticuerpos neutralizantes) observada en un ensayo, puede estar influenciada por varios factores, incluidos, la

Acta No. 03 de 2023 SEMNIMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



metodología del ensayo, manejo de la muestra, tiempo de la recolección de la muestra, medicamentos simultáneos y las enfermedades subyacentes. Por estas razones, la incidencia de los anticuerpos a tirzepatida en los estudios descritos a continuación no puede compararse directamente con la incidencia de los anticuerpos en otros estudios u otros productos.

En siete estudios clínicos, 2570 (51.1 %) pacientes tratados con MOUNJARO® desarrollaron anticuerpos anti- medicamento (ADA). 1705 (33.9 %) y 716 (14.2%) de pacientes positivos con ADA mostraron reactividad cruzada al GIP y GLP-1 naturales, respectivamente. De los 2570 pacientes tratados con MOUNJARO® que desarrollaron ADA a tirzepatida, 94 (1.9 % de la población global) y 107 (2.1 % de la población global) tuvieron anticuerpos neutralizantes contra la actividad de la tirzepatida sobre los receptores de GIP y GLP-1 y 43 (0.9 % de la población general) y 18 (0.4 % de la población general) tuvieron anticuerpos neutralizantes contra el GIP y GLP-1 naturales, respectivamente. No hubo evidencia de un perfil farmacocinético alterado o un impacto de la eficacia asociada con el desarrollo de los ADA. De los 5119 pacientes tratados con MOUNJARO®, 106 (2.1 %) pacientes que tuvieron ADA positivos y 73 (1.4 %) que tuvieron ADA negativos reportaron reacciones de hipersensibilidad y 119 (2.3 %) pacientes que tuvieron ADA positivos y 18 (0.4 %) que tuvieron ADA negativos reportaron reacciones en el punto de inyección. No hubo un patrón detectado entre el momento del evento a reportar y el estado del ADA y los eventos resueltos independientemente del estado del ADA.

Interacciones:

Uso simultáneo con secretagogos de insulina (p. ej., sulfonilurea) o con insulina
Cuando se inicie MOUNJARO®, considere reducir la dosis de los secretagogos de insulina administrados de forma simultánea (p. ej., sulfonilureas) o insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia.

Medicamentos orales

MOUNJARO® retarda el vaciado gástrico y, por ende, tiene la posibilidad de impactar la absorción de los medicamentos orales administrados de forma simultánea.

No se prevé que el tratamiento con tirzepatida de como resultado un impacto significativo a nivel clínico sobre los medicamentos administrados de forma oral. No se requiere ajustar la dosificación de los medicamentos simultáneos. Monitoree a los pacientes en los medicamentos orales que dependen de las concentraciones liminares para la eficacia y aquellos con un índice terapéutico reducido (p. ej., warfarina) cuando se administre de forma simultánea con MOUNJARO®.

Vía de administración: subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Acta No. 03 de 2023 SEMNINMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Dosificación

La dosis inicial recomendada de MOUNJARO® es 2.5 mg inyectada de forma subcutánea una vez a la semana.

Después de 4 semanas, aumente la dosificación a 5 mg inyectada de forma subcutánea una vez a la semana.

Si se necesita un control glucémico adicional, aumente 2.5 mg de la dosificación después de por lo menos 4 semanas de la dosis actual.

La dosis máxima de MOUNJARO® es 15 mg inyectada de forma subcutánea una vez a la semana.

Si se omite una dosis, indique a los pacientes que administren MOUNJARO® lo antes posible dentro de los 4 días (96 horas) después de la dosis omitida. Si han pasado más de 4 días, salte la dosis omitida y administre la siguiente dosis en el día programado habitualmente. En cada caso, los pacientes pueden retomar su programa de dosificación habitual una vez a la semana.

El día de la administración semanal puede cambiarse si es necesario, siempre y cuando el tiempo entre las dos dosis sea de al menos 3 días (72 horas).

Uso en poblaciones específicas

Embarazo

Resumen de riesgos

Los datos disponibles con el uso de MOUNJARO® en mujeres embarazadas son insuficientes para evaluar el riesgo de anomalías congénitas importantes, abortos espontáneos u otros resultados adversos materno-fetales relacionados con el medicamento. Hay riesgos asociados a la madre y al feto con una diabetes mal controlada durante el embarazo.

En las ratas preñadas a las que se les administró tirzepatida durante la organogénesis, se presentaron reducciones en el crecimiento fetal y anomalías en la exposición clínica en ratas maternas con base en el AUC. En conejos a los que se les administró durante la organogénesis, se observaron reducciones en el crecimiento fetal en las exposiciones relacionadas clínicamente con base en el AUC. Estos efectos embriofetales en los animales coinciden con los efectos farmacológicos sobre el peso materno y el consumo de alimentos. Con base en los estudios de reproducción animal, puede haber riesgos para el feto por la exposición a la tirzepatida durante el embarazo. MOUNJARO® solo debe utilizarse durante el embarazo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

El riesgo de fondo estimado de anomalías congénitas importantes es del 6 al 10 % en mujeres con diabetes pregestacional con una HbA1c >7 % y se ha reportado tan alto como del 20 al 25 % en mujeres con una HbA1c > 10%. Se desconoce el riesgo de fondo estimado de abortos espontáneos para la población indicada. En la población general de los EE. UU., el riesgo de fondo estimado de anomalías congénitas y abortos espontáneos en embarazos clínicamente reconocidos es del 2 al 4 % y del 15 al 20 %, respectivamente.

Acta No. 03 de 2023 SEMNNIMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Habr  un estudio de seguridad en el embarazo para MOUNJARO®. Si se administra MOUNJARO® durante el embarazo, los profesionales sanitarios deben reportar la exposición a MOUNJARO® contactando a Eli Lilly and Company.

Consideraciones clínicas

Riesgo materno y/o embriofetal asociado con la enfermedad

La diabetes mal controlada en el embarazo aumenta el riesgo materno para la cetoacidosis diabética, preeclampsia, abortos espontáneos, parto prematuro o complicaciones en el parto. La diabetes mal controlada aumenta el riesgo fetal para las anomalías congénitas importantes, muerte fetal y morbilidad relacionada con macrosomía.

Datos

Datos con animales

En ratas preñadas a las que se administraron dosis subcutáneas de tirzepatida de 0.02, 0.1, 7 0.5 mg/kg dos veces por semana (0.03, 0.07 y 0.45 veces la MHRD de 15 mg una vez a la semana con base en el AUC) durante la organogénesis, se aumentaron las incidencias de las malformaciones externas, viscerales y esqueléticas, las variaciones en el desarrollo visceral y esquelético y se disminuyó el peso fetal que coincidió con las reducciones mediadas farmacológicamente en el peso corporal materno y el consumo de alimentos en 0.5 mg/kg. En las conejas preñadas a las que se administraron dosis subcutáneas de tirzepatida de 0.01, 0.03 y 0.1 mg/kg (0.01-, 0.06-, y 0.23 veces la MRHD) una vez a la semana durante la organogénesis se presentaron en todos los niveles de dosis, efectos mediados farmacológicamente sobre el sistema gastrointestinal que resultó en mortalidad materna o aborto en algunas conejas. La reducción en los pesos fetales asociada con la disminución del consumo materno de alimentos y los pesos corporales se observaron en 0.1 mg/kg. En un estudio prenatal-posnatal en F0 ratas maternas a las que se administró dosis subcutáneas de tirzepatida de 0.02, 0.10 o 0.25 mg/kg dos veces a la semana desde la implantación hasta la lactancia, F1 cachorros de F0 ratas maternas a los que se administró 0.25 mg/kg de tirzepatida tuvieron una menor media de peso corporal desde el nacimiento hasta el final del estudio para los machos y el día 56 posnatal para las hembras.

Lactancia

Resumen de riesgos

No hay datos sobre la presencia de tirzepatida en la leche humana o animal, ni sobre los efectos en los lactantes o en la producción de leche. Se deben considerar las ventajas en el desarrollo y la salud de la lactancia junto con la necesidad clínica de MOUNJARO® para la madre y cualquier posible efecto adverso en el bebé lactante por MOUNJARO® o de la condición materna subyacente.

Uso pediátrico

Acta No. 03 de 2023 SEMNNIMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



No se ha establecido la seguridad y efectividad de MOUNJARO® en los pacientes pediátricos (menores de 18 años).

Uso geriátrico

En el grupo de 7 estudios clínicos, 1539 (30.1 %) pacientes tratados con MOUNJARO® tenían 65 años o más y 212 (4.1 %) tenían 75 años o más en la visita basal.

No se detectaron diferencias globales en la seguridad o eficacia entre estos pacientes y los más jóvenes, pero no se puede descartar una mayor sensibilidad en algunos individuos mayores.

Insuficiencia renal

No se recomienda el ajuste de la dosificación de MOUNJARO® para los pacientes con insuficiencia renal. En sujetos con insuficiencia renal, incluida la insuficiencia renal terminal (ESRD), no se observó ningún cambio en la farmacocinética (PK) de tirzepatida.

Insuficiencia hepática

No se recomienda el ajuste de la dosificación de MOUNJARO® para los pacientes con insuficiencia hepática. En un estudio farmacológico en sujetos con diversos grados de insuficiencia hepática, no se observó ningún cambio en la PK de tirzepatida.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Información Para Prescribir CDS11DIC2019 Proposed Truth Copy v2.0 (25May22) allegado mediante solicitud inicial

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado allega información preclínica y clínica, la información del programa de desarrollo clínico global SURPASS para tirzepatida comenzó a finales del 2018 e incluyó cinco ensayos de registro global y dos ensayos regionales en Japón. Estos estudios se realizaron en un período de 40 a 52 semanas y evaluaron la eficacia y seguridad de tirzepatida de 5 mg, 10 mg y 15 mg. Estos pacientes habían padecido diabetes por un promedio de 5 a 13 años.

SURPASS-1 fue un estudio de 40 semanas que comparó la eficacia y seguridad de tirzepatida de 5 mg (N=121), 10 mg (N=121) y 15 mg (N=120) como monoterapia con

Acta No. 03 de 2023 SEMNNIMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



placebo (N=113) en adultos con diabetes tipo 2 controlada inadecuadamente solo con dieta y ejercicio. A partir de un punto de referencia de HbA1c de 7,9%, tirzepatida redujo la HbA1c de los participantes en un promedio de 1,8% (5 mg) y 1,7% (10 mg y 15 mg) comparado con el resultado del 0,1% del placebo. En un objetivo secundario clave, a partir de un punto de referencia de peso de 85,7 kg, tirzepatida redujo en promedio el peso de los participantes en 6,3 kg (5 mg), 6,8 kg (10 mg) y 7,7 kg (15 mg) al compararlo con el resultado de 0,9 kg del placebo.^{2,3}

- **SURPASS-2** fue un estudio de 40 semanas que comparó la eficacia y seguridad de tirzepatida de 5 mg (N=470), 10 mg (N=469) y 15 mg (N=469) con semaglutida inyectable de 1 mg (N=468) en adultos con diabetes tipo 2 controlada inadecuadamente con ≥ 1500 mg por día de metformina solamente. A partir de un punto de referencia de HbA1c de 8,3%, tirzepatida redujo la HbA1c de los participantes en un promedio de 2,0%† (5 mg), 2,2%* (10 mg) y 2,3% (15 mg) al compararlo con el resultado de 1,9% de semaglutida. En un objetivo secundario clave, a partir de un punto de referencia de peso de 94 kg, tirzepatida redujo en promedio el peso de los participantes en 7,7 kg† (5 mg), 9,5 kg* (10 mg) y 11,3 kg* (15 mg) al compararlo con el resultado de 5,8 kg de semaglutida.^{4,5}

- **SURPASS-3** estudio de 52 semanas que comparó la eficacia de tirzepatida de 5 mg (N=358), 10 mg (N=360) y 15 mg (N=358) con insulina degludec titulada (N=359) en adultos con diabetes tipo 2 tratados con metformina con o sin un inhibidor SGLT2. A partir de un punto de referencia de HbA1c de 8,2%, tirzepatida redujo la HbA1c de los participantes en un promedio de 1,9% (5 mg), 2,0%* (10 mg) y 2,1%* (15 mg) al compararlo con el resultado de 1,3% de la insulina degludec. A partir de un punto de referencia de peso de 94,3 kg, tirzepatida redujo en promedio el peso de los participantes en 6,8 kg (5 mg), 9,5 kg (10 mg) y 11,3 kg (15 mg) al compararlo con un aumento de 1,8 kg con insulina degludec.

- **SURPASS-4** un estudio de 104 semanas que comparó la eficacia y seguridad de tirzepatida de 5 mg (N=328), 10 mg (N=326) y 15 mg (N=337) con insulina glargina (N=998) en adultos con diabetes tipo 2 controlada inadecuadamente, con un mínimo de uno y un máximo de tres medicamentos antihiper glucémicos orales (metformina, sulfonilureas o - 4 - inhibidores SGLT-2), que presentaban un mayor riesgo cardiovascular (CV). El objetivo primario clave se midió a las 52 semanas. A partir de un punto de referencia de HbA1c de 8,5%, tirzepatida redujo la HbA1c promedio de los participantes en un 2,1% (5 mg), 2,3% (10 mg) y 2,4% (15 mg) al compararlo con el resultado de 1,4% de insulina glargina. A partir de un punto de referencia de peso de 90,2 kg, tirzepatida redujo en promedio el peso de los participantes en 6,3 kg (5 mg), 9 kg (10 mg) y 10,4 kg (15 mg) al compararlo con un aumento de 1,81 kg con la insulina glargina.

Acta No. 03 de 2023 SEMNNIMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



• SURPASS-5 fue un estudio de 40 semanas que comparó la eficacia y seguridad de tirzepatida de 5 mg (N=116), 10 mg (N=118) y 15 mg (N=118) con placebo (N=119) en adultos con diabetes tipo 2 controlada inadecuadamente que ya se estaban tratados con insulina glargina, con o sin metformina. A partir de un punto de referencia de HbA1c de 8,3%, tirzepatida redujo la HbA1c de los participantes en un promedio de 2,1% (5 mg), 2,4% (10 mg) y 2,3% (15 mg) al compararlo con el resultado de 0,9% del placebo. A partir de un punto de referencia de peso de 95,2 kg, tirzepatida redujo en promedio el peso de los participantes en 5,4 kg (5 mg), 7,7 kg (10 mg) y 8,6 kg (15 mg) al compararlo con un aumento de 1,81 kg con placebo.

No se dispone aún información sobre potenciales riesgos del producto de la referencia a nivel de sistemas como cardiovascular y renal.

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

Composición:

Cada 0.5 ml contiene 5 mg de Tirzepatida

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:

“Diabetes mellitus tipo 2

- **Cuando la dieta y el ejercicio no proveen control glicémico adecuado:**
 - 3. **Para pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en terapia combinada, cuando metformina no logra el control glicémico bien sea sola o con otros medicamentos antidiabéticos, incluyendo insulina.**
 - 4. **Para pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en quienes metformina está contraindicada o no se tolera.**

Contraindicaciones:

MOUNJARO® está contraindicado en pacientes con:

•Antecedentes personales o familiares de carcinoma tiroideo medular (MTC) o en pacientes con síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (MEN 2).

•Hipersensibilidad seria conocida a tirzepatida o a cualquiera de los excipientes en MOUNJARO®.

Acta No. 03 de 2023 SEMNINMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Precauciones y advertencias:

Riesgo de tumores de las células C tiroideas

En ratas de ambos sexos, tirzepatida ocasionó un aumento en la incidencia de tumores de las células C tiroideas (adenomas y carcinomas) dependiente de la dosis y de la duración del tratamiento en estudio de 2 años en las exposiciones al plasma relacionadas clínicamente. No se conoce si MOUNJARO® ocasiona los tumores de las células C tiroideas, incluido el carcinoma tiroideo medular (MTC) en humanos, ya que no se ha determinado la pertinencia en humanos de los tumores de células C tiroideas inducidos por tirzepatida en roedores.

MOUNJARO® está contraindicado en pacientes con antecedentes personales o familiares de MTC o pacientes con MEN 2. Aconseje a los pacientes sobre los riesgos de MTC con el uso de MOUNJARO® e infórmeles de los síntomas de los tumores tiroideos (p. ej., una masa en el cuello, disfagia, disnea, ronquera continua).

El monitoreo rutinario de la calcitonina sérica o el ultrasonido de la tiroides tiene un valor incierto para la detección temprana del MTC en pacientes tratados con MOUNJARO®. Dicho monitoreo puede aumentar el riesgo de procedimientos innecesarios, debido a la baja especificidad de la prueba para la calcitonina sérica y una alta incidencia de antecedentes de enfermedad tiroidea. Los valores significativamente elevados de calcitonina sérica pueden indicar MTC y los pacientes con MTC tienen, por lo general, valores de calcitonina > 50 ng/L. Si se mide la calcitonina sérica y se encuentra que está elevada, el paciente debe examinarse más a fondo. Los pacientes con nódulos tiroideos observados en el examen físico o en las imágenes del cuello también deben examinarse más a fondo.

Pancreatitis

En estudios clínicos, se confirmaron 14 eventos de pancreatitis aguda por la adjudicación en 13 pacientes tratados con MOUNJARO® (0.23 pacientes por 100 años de exposición) frente a 3 eventos en pacientes tratados con el comparador (0.11 pacientes por 100 años de exposición).

Después de iniciar MOUNJARO®, observe atentamente a los pacientes para detectar signos y síntomas de pancreatitis (como el dolor abdominal severo continuo, que en ocasiones se irradia a la espalda y que puede o no estar acompañado de vómitos). Si se sospecha pancreatitis, debe interrumpirse MOUNJARO e iniciar la gestión adecuada. Si se confirma, no debe reiniciarse MOUNJARO®. MOUNJARO® no se ha estudiado en pacientes con antecedentes anteriores de pancreatitis. Se desconoce si los pacientes con antecedentes de pancreatitis tienen un riesgo más alto de desarrollar pancreatitis con MOUNJARO®.

En pacientes tratados con agonistas de los receptores del GLP-1, se ha observado pancreatitis aguda, incluida la necrotizante o la hemorrágica mortal y no mortal.

Hipoglucemia con el uso simultáneo de secretagogos de insulina o insulina

Acta No. 03 de 2023 SEMNINMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Los pacientes que reciben MOUNJARO® en combinación con un secretagogo de insulina (p. ej., sulfonilurea) o insulina pueden tener un aumento en el riesgo de hipoglucemia, incluida la hipoglucemia grave.

El riesgo de hipoglucemia puede disminuirse mediante la reducción de la dosis de sulfonilurea (u otro secretagogo de insulina administrado de forma simultánea) o insulina. Informe a los pacientes que utilizan estos medicamentos simultáneos de los riesgos de hipoglucemia y enséñeles los signos y síntomas de la hipoglucemia.

Reacciones de hipersensibilidad

Se han reportado reacciones de hipersensibilidad con MONJAURO en ensayos clínicos, en ocasiones graves (p. ej., urticaria y eccema). Si se presentan reacciones de hipersensibilidad, interrumpa el uso de MOUNJARO®; trate de inmediato según las normas asistenciales y monitoree hasta que se resuelvan los signos y síntomas. No usar en pacientes con una reacción seria de hipersensibilidad anterior a tirzepatida o a cualquiera de los excipientes en MOUNJARO® [ver sección de contraindicaciones].

Se han reportado casos de anafilaxia y angioedema con agonistas de los receptores del GLP-1. Use con precaución en pacientes con antecedentes de angioedema o anafilaxia con los agonistas de los receptores del GLP-1 porque se desconoce si dichos pacientes puedan estar predispuestos a estas reacciones con MOUNJARO®.

Lesión renal aguda

MONJAURO se ha asociado con reacciones gastrointestinales adversas, que incluyen náuseas, vómito y diarrea [ver sección de reacciones adversas]. Estos eventos pueden conducir a la deshidratación, lo que puede ocasionar un deterioro en la función renal que incluye la lesión renal aguda.

Ha habido reportes posteriores a la comercialización de lesión renal aguda y empeoramiento de la falla renal crónica sobre pacientes tratados con agonistas de los receptores del GLP-1, que puede necesitar en ocasiones, hemodiálisis. Algunos de estos eventos se han reportado en pacientes sin una nefropatía preexistente conocida. La mayoría de los eventos reportados ocurrieron en pacientes que presentaron náuseas, vómito, diarrea o deshidratación. Monitoree la función renal cuando se inicie o se aumente de forma escalonada la dosis de MOUNJARO en pacientes con insuficiencia renal que reporten reacciones gastrointestinales adversas graves.

Uso en pacientes con enfermedad gastrointestinal grave

MOUNJAURO no se ha estudiado en pacientes con enfermedad gastrointestinal grave, como la gastroparesia grave y, por lo tanto, no se recomienda en estos pacientes. El uso de MOUNJARO® se ha asociado con reacciones gastrointestinales.

Acta No. 03 de 2023 SEMNINMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Efectos gastrointestinales

Tirzepatida se ha asociado a reacciones adversas gastrointestinales, que incluyen náuseas, vómitos y diarrea. Estas reacciones adversas pueden conducir a la deshidratación, que podría llevar a un deterioro de la función renal, incluyendo la insuficiencia renal aguda. Se debe informar a los pacientes tratados con tirzepatida sobre el riesgo potencial de deshidratación debido a las reacciones adversas gastrointestinales y tomar precauciones para evitar la depleción de líquidos y alteraciones de electrolitos. Esto se debe tener especialmente en cuenta en personas de edad avanzada, que pueden ser más susceptibles a estas complicaciones.

Complicaciones de retinopatía diabética en pacientes con antecedentes de retinopatía diabética

La rápida mejora en el control de la glucosa se ha asociado con un empeoramiento temporal de la retinopatía diabética. MOUNJARO® no se ha estudiado en pacientes con retinopatía diabética no proliferativa que requieran terapia aguda, retinopatía diabética proliferativa o edema macular diabético. Los pacientes con antecedentes de retinopatía diabética deben monitorearse para la progresión de la retinopatía diabética.

Reacciones adversas:

Las siguientes reacciones adversas graves se describen a continuación o en otro sitio en la información para prescribir:

- Riesgo de tumores de las células C tiroideas.
- Pancreatitis
- Hipoglucemia con el uso simultáneo de secretagogos de insulina o insulina
- Hipersensibilidad
- Lesión renal aguda
- Enfermedad gastrointestinal grave
- Complicaciones de retinopatía diabética.

Experiencia en Estudios Clínicos

Debido a que los estudios clínicos se realizan en condiciones muy diversas, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un medicamento no se pueden comparar directamente con las tasas de los estudios clínicos para otro medicamento y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica.

Grupo de estudios comparativos con placebo

Los datos en la tabla 1 se derivan de 2 estudios comparativos con placebo (1 estudio de monoterapia y 1 estudio en combinación con insulina basal con o sin metformina) en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2. Estos datos reflejan la exposición de 718 pacientes a MONJAURO y una media de duración de la exposición a

Acta No. 03 de 2023 SEMNINMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



MONJAURO de 36.6 semanas. En los grupos de tratamiento, la media de la edad de los pacientes era de 58 años, el 4 % tenía 75 años o más y el 54 % eran hombres. La población era 57 % blanca, 3 % negra o afroamericana y 27 % asiática, 25 % se identificó como hispanos o latinos. En la visita basal, los pacientes tuvieron diabetes mellitus tipo 2 durante un promedio de 9.1 años y una media de la HbA1c del 8.1 %. Según lo evaluado en el examen oftalmoscópico en la línea de base, el 13 % de la población tenía retinopatía. En la visita basal, el eGFR era de ≥ 90 mL/min/1.73 m² en el 53%, 60 a 90 mL/min/1.73 m² en el 39%, 45 a 60 mL/min/1.73 m² en el 7% y 30 a 45 mL/min/1.73 m² en el 1% de los pacientes.

Grupo de estudios clínicos

La presencia de reacciones adversas también se evaluó en un gran grupo de pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 que participaron en 7 estudios clínicos, que incluyen dos estudios en pacientes japoneses que evaluaron el uso de **MOUNJARO®** como monoterapia y tratamiento complementario a los medicamentos orales o insulina. En este grupo, se trató un total de 5119 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con **MONJAURO** para una media de duración de 48.1 semanas. En los grupos de tratamiento, la media de la edad de los pacientes era de 58 años, el 4 % tenía 75 años o más y el 58 % eran hombres. La población era 65 % blanca, 3 % negra o afroamericana y 24 % asiática, 38 % se identificó como hispanos o latinos. En la visita basal, los pacientes tuvieron diabetes mellitus tipo 2 durante un promedio de 6.9 años y una media de la HbA1c del 8.3 %. Según lo evaluado en el examen oftalmoscópico en la visita basal, el 15 % de la población tenía retinopatía. En la visita basal, el eGFR era de ≥ 90 mL/min/1.73 m² en el 52%, 60 a 90 mL/min/1.73 m² en el 40%, 45 a 60 mL/min/1.73 m² en el 6% y 30 a 45 mL/min/1.73 m² en el 1% de los pacientes.

Reacciones adversas frecuentes

La tabla 1 muestra las reacciones adversas frecuentes, excepto hipoglucemia, asociadas con el uso de **MOUNJARO®** en el grupo de estudios comparativos con placebo. Estas reacciones adversas se presentaron de forma más frecuente con **MOUNJARO®** que con el placebo y se presentaron en al menos el 5 % de los pacientes tratados con **MOUNJARO®**.

Tabla 1: Reacciones adversas en el grupo de estudios comparativos con placebo reportadas en ≥ 5 % de los pacientes adultos tratados con **MOUNJARO® con diabetes mellitus tipo 2**

Acta No. 03 de 2023 SEMNINMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Reacción adversa	Placebo (n = 235) %	MOUNJARO® 5 mg (n = 237) %	MOUNJARO® 10 mg (n = 240) %	MOUNJARO® 15 mg (n = 241) %
Náuseas	4	12	15	18
Diarrea	9	12	13	17
Disminución del apetito	1	5	10	11
Vómito	2	5	5	9
Estreñimiento	1	6	6	7
Dispepsia	3	8	8	5
Dolor abdominal	4	6	5	5

Nota: Los porcentajes reflejan el número de pacientes que reportaron la presencia de al menos 1 de estas reacciones adversas.

En el grupo de estudios clínicos, los tipos y la frecuencia de las reacciones adversas frecuentes, excepto hipoglucemia, fueron similares a aquellas enumeradas en la tabla 1.

Reacciones adversas gastrointestinales

En el grupo de estudios comparativos con placebo, las reacciones adversas gastrointestinales se presentaron con mayor frecuencia entre los pacientes que recibieron MOUNJARO® frente al placebo (placebo 20.4 %, MOUNJARO® 5 mg 37.1%, MOUNJARO® 10 mg 39.6% y MOUNJARO® 15 mg 43.6%). La mayoría de los pacientes que recibieron MOUNJARO® 5 mg (3.0 %), MOUNJARO® 10 mg (5.4 %), y MOUNJARO® 15 mg (6.6 %) interrumpieron el tratamiento debido a las reacciones adversas gastrointestinales frente a los pacientes que recibieron el placebo (0.4 %). La mayoría de los reportes de náuseas, vómito y/o diarrea se presentaron durante el aumento escalonado y la disminución a lo largo del tiempo. Para los pacientes que reportaron reacciones adversas gastrointestinales, la severidad máxima clasificada por el investigador de las reacciones adversas gastrointestinales de 5 mg, 10 mg y 15 mg de MOUNJARO® fue "leve" en el 69 %, 76 % y 76 % de los pacientes "moderada" en el 26 %, 23 % y 21 % de los pacientes o "grave" en el 5 %, 1 % y 3 % de los pacientes, respectivamente.

Las siguientes reacciones adversas gastrointestinales fueron reportadas en el grupo de estudios comparativos con placebo con una frecuencia < 5 % con MOUNJARO® (frecuencias enumeradas, respectivamente, así: placebo; 5 mg; 10 mg; 15 mg): eructos (0.4 %, 3.0 %, 2.5 %, 3.3 %), flatulencia (0 %, 1.3 %, 2.5 %, 2.9 %), enfermedad por reflujo gastroesofágico (0.4 %, 1.7 %, 2.5 %, 1.7 %), distensión abdominal (0.4 %, 0.4 %, 2.9 %, 0.8 %).

Otras reacciones adversas

Acta No. 03 de 2023 SEMNINIMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Hipoglucemia

La tabla 2 resume la incidencia de los eventos hipoglucémicos en los estudios comparativos con placebo.

Tabla 2: Reacciones adversas hipoglucémicas en estudios comparativos con placebo en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2

	Placebo %	MOUNJARO® 5 mg %	MOUNJARO® 10 mg %	MOUNJARO® 15 mg %
Monoterapia				
(40 semanas) *	n = 115	n = 121	N=119	n = 120
Glucemia < 54 mg/dL	1	0	0	0
Hipoglucemia grave**	0	0	0	0
Tratamiento complementario a la insulina basal con o sin metformina				
(40 semanas) *	n = 120	n = 116	n = 119	n = 120
Glucemia < 54 mg/dL	13	16	19	14
Hipoglucemia grave**	0	0	2	1

* Refleja el periodo de tratamiento del estudio. Los datos incluyen los eventos que se presentaron durante las 4 semanas de seguimiento de seguridad libre de tratamiento. Se excluyen los eventos después de la introducción de un nuevo tratamiento reductor de glucosa.

** Episodios que requirieron la asistencia de otra persona para administrar de forma activa carbohidratos, glucagón u otras acciones de reanimación.

La hipoglucemia fue más frecuente cuando se utilizó MOUNJARO® en combinación con una sulfonilurea [ver estudios clínicos]. En un estudio clínico de hasta 104 semanas de tratamiento, cuando se administró con una sulfonilurea, la hipoglucemia (nivel de glucosa < 54 mg/dL) se presentó en el 13.8 %, 9.9 % y 12.8 % de los pacientes y la hipoglucemia grave se presentó en el 0.5 %, 0 % y 0.6 % de los pacientes tratados con MOUNJARO® 5 mg, 10 mg y 15 mg, respectivamente.

Aumento de la frecuencia cardíaca

En el grupo de estudios comparativos con placebo, el tratamiento con MOUNJARO® dio como resultado una media del aumento de la frecuencia cardíaca de 2 a 4 latidos por minuto en comparación con la media del aumento de 1 latido por minuto en los pacientes tratados con placebo. También se reportaron episodios de taquicardia sinusal con un aumento simultáneo desde la línea basal en la frecuencia cardíaca de ≥ 15 latidos por minuto en el 4.3 %, 4.6 %, 5.9 % y 10 % de los sujetos tratados con placebo, MOUNJARO® 5 mg, 10 mg y 15 mg, respectivamente.

Acta No. 03 de 2023 SEMNNIMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Reacciones de hipersensibilidad

Se han reportado reacciones de hipersensibilidad con MOUNJARO® en estudios clínicos, en ocasiones graves (p. ej., urticaria y eccema). En los estudios clínicos comparativos con placebo, las reacciones de hipersensibilidad se reportaron en el 3.2 % de los pacientes tratados con MOUNJARO® en comparación con el 1.7 % de los pacientes tratados con placebo.

Reacciones en el punto de la inyección

En los estudios comparativos con placebo, las reacciones en el punto de la inyección se reportaron en el 3.2 % de los pacientes tratados con MOUNJARO® en comparación con el 0.4 % de los pacientes tratados con placebo.

Fatiga

En los estudios comparativos con placebo, la fatiga se reportó en el 1.5 % de los pacientes tratados con MOUNJARO® en comparación con el 0 % de los pacientes tratados con placebo.

Colelitiasis

En los estudios clínicos comparativos con placebo, el 0.3 % de los pacientes tratados con MOUNJARO® y el 0 % de los pacientes tratados con placebo reportaron colestiasis. La pérdida sustancial o rápida de peso puede aumentar el riesgo de colestiasis. Si se sospecha colestiasis, se recomiendan estudios de diagnóstico y un seguimiento clínico adecuado.

Anomalías de laboratorio

Aumento de amilasa y lipasa

En los estudios clínicos comparativos con placebo, el tratamiento con MOUNJARO® dio como resultado una media de los aumentos desde la línea basal en las concentraciones de amilasa pancreática sérica del 33 % al 38 % y las concentraciones de lipasa sérica del 31 % al 42 %. Los pacientes tratados con placebo tuvieron una media del aumento desde la línea basal en la amilasa pancreática del 4 % y no se observaron cambios en la lipasa. Se desconoce la significancia clínica de las elevaciones en la lipasa o amilasa con MOUNJARO® en la ausencia de otros signos y síntomas de pancreatitis.

Inmunogenicidad

De acuerdo con las propiedades potencialmente inmunogénicas de las formas farmacéuticas de proteínas y péptidos, los pacientes tratados con MOUNJARO® pueden desarrollar anticuerpos anti-tirzepatida. La detección de la formación de anticuerpos depende en gran medida de la sensibilidad y la especificidad del ensayo. Adicionalmente, la incidencia de positividad de los anticuerpos (incluidos los anticuerpos neutralizantes) observada en un ensayo, puede estar influenciada por varios factores, incluidos, la metodología del ensayo, manejo de la muestra, tiempo

Acta No. 03 de 2023 SEMNINMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



de la recolección de la muestra, medicamentos simultáneos y las enfermedades subyacentes. Por estas razones, la incidencia de los anticuerpos a tirzepatida en los estudios descritos a continuación no puede compararse directamente con la incidencia de los anticuerpos en otros estudios u otros productos.

En siete estudios clínicos, 2570 (51.1 %) pacientes tratados con MOUNJARO® desarrollaron anticuerpos anti- medicamento (ADA). 1705 (33.9 %) y 716 (14.2%) de pacientes positivos con ADA mostraron reactividad cruzada al GIP y GLP-1 naturales, respectivamente. De los 2570 pacientes tratados con MOUNJARO® que desarrollaron ADA a tirzepatida, 94 (1.9 % de la población global) y 107 (2.1 % de la población global) tuvieron anticuerpos neutralizantes contra la actividad de la tirzepatida sobre los receptores de GIP y GLP-1 y 43 (0.9 % de la población general) y 18 (0.4 % de la población general) tuvieron anticuerpos neutralizantes contra el GIP y GLP-1 naturales, respectivamente. No hubo evidencia de un perfil farmacocinético alterado o un impacto de la eficacia asociada con el desarrollo de los ADA. De los 5119 pacientes tratados con MOUNJARO®, 106 (2.1 %) pacientes que tuvieron ADA positivos y 73 (1.4 %) que tuvieron ADA negativos reportaron reacciones de hipersensibilidad y 119 (2.3 %) pacientes que tuvieron ADA positivos y 18 (0.4 %) que tuvieron ADA negativos reportaron reacciones en el punto de inyección. No hubo un patrón detectado entre el momento del evento a reportar y el estado del ADA y los eventos resueltos independientemente del estado del ADA.

Interacciones:

Uso simultáneo con secretagogos de insulina (p. ej., sulfonilurea) o con insulina
Cuando se inicie MOUNJARO®, considere reducir la dosis de los secretagogos de insulina administrados de forma simultánea (p. ej., sulfonilureas) o insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia.

Medicamentos orales

MOUNJARO® retarda el vaciado gástrico y, por ende, tiene la posibilidad de impactar la absorción de los medicamentos orales administrados de forma simultánea.

No se prevé que el tratamiento con tirzepatida de como resultado un impacto significativo a nivel clínico sobre los medicamentos administrados de forma oral. No se requiere ajustar la dosificación de los medicamentos simultáneos. Monitoree a los pacientes en los medicamentos orales que dependen de las concentraciones liminares para la eficacia y aquellos con un índice terapéutico reducido (p. ej., warfarina) cuando se administre de forma simultánea con MOUNJARO®.

Vía de administración: subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Acta No. 03 de 2023 SEMNINMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Dosificación

La dosis inicial recomendada de MOUNJARO® es 2.5 mg inyectada de forma subcutánea una vez a la semana.

Después de 4 semanas, aumente la dosificación a 5 mg inyectada de forma subcutánea una vez a la semana.

Si se necesita un control glucémico adicional, aumente 2.5 mg de la dosificación después de por lo menos 4 semanas de la dosis actual.

La dosis máxima de MOUNJARO® es 15 mg inyectada de forma subcutánea una vez a la semana.

Si se omite una dosis, indique a los pacientes que administren MOUNJARO® lo antes posible dentro de los 4 días (96 horas) después de la dosis omitida. Si han pasado más de 4 días, salte la dosis omitida y administre la siguiente dosis en el día programado habitualmente. En cada caso, los pacientes pueden retomar su programa de dosificación habitual una vez a la semana.

El día de la administración semanal puede cambiarse si es necesario, siempre y cuando el tiempo entre las dos dosis sea de al menos 3 días (72 horas).

Uso en poblaciones específicas

Embarazo

No hay datos o son limitados relativos al uso de tirzepatida en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción. No se recomienda el uso de tirzepatida durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos.

Resumen de riesgos

Los datos disponibles con el uso de MOUNJARO® en mujeres embarazadas son insuficientes para evaluar el riesgo de anomalías congénitas importantes, abortos espontáneos u otros resultados adversos materno-fetales relacionados con el medicamento. Hay riesgos asociados a la madre y al feto con una diabetes mal controlada durante el embarazo.

En las ratas preñadas a las que se les administró tirzepatida durante la organogénesis, se presentaron reducciones en el crecimiento fetal y anomalías en la exposición clínica en ratas maternas con base en el AUC. En conejos a los que se les administró durante la organogénesis, se observaron reducciones en el crecimiento fetal en las exposiciones relacionadas clínicamente con base en el AUC. Estos efectos embrionofetales en los animales coinciden con los efectos farmacológicos sobre el peso materno y el consumo de alimentos. Con base en los estudios de reproducción animal, puede haber riesgos para el feto por la exposición a la tirzepatida durante el embarazo. MOUNJARO® solo debe utilizarse durante el embarazo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

Acta No. 03 de 2023 SEMNNIMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



El riesgo de fondo estimado de anomalías congénitas importantes es del 6 al 10 % en mujeres con diabetes pregestacional con una HbA1c >7 % y se ha reportado tan alto como del 20 al 25 % en mujeres con una HbA1c > 10%. Se desconoce el riesgo de fondo estimado de abortos espontáneos para la población indicada. En la población general de los EE. UU., el riesgo de fondo estimado de anomalías congénitas y abortos espontáneos en embarazos clínicamente reconocidos es del 2 al 4 % y del 15 al 20 %, respectivamente.

Habrà un estudio de seguridad en el embarazo para MOUNJARO®. Si se administra MOUNJARO® durante el embarazo, los profesionales sanitarios deben reportar la exposición a MOUNJARO® contactando a Eli Lilly and Company.

Consideraciones clínicas

Riesgo materno y/o embriofetal asociado con la enfermedad

La diabetes mal controlada en el embarazo aumenta el riesgo materno para la cetoacidosis diabética, preeclampsia, abortos espontáneos, parto prematuro o complicaciones en el parto. La diabetes mal controlada aumenta el riesgo fetal para las anomalías congénitas importantes, muerte fetal y morbilidad relacionada con macrosomía.

Datos

Datos con animales

En ratas preñadas a las que se administraron dosis subcutáneas de tirzepatida de 0.02, 0.1, 7 0.5 mg/kg dos veces por semana (0.03, 0.07 y 0.45 veces la MHRD de 15 mg una vez a la semana con base en el AUC) durante la organogénesis, se aumentaron las incidencias de las malformaciones externas, viscerales y esqueléticas, las variaciones en el desarrollo visceral y esquelético y se disminuyó el peso fetal que coincidió con las reducciones mediadas farmacológicamente en el peso corporal materno y el consumo de alimentos en 0.5 mg/kg. En las conejas preñadas a las que se administraron dosis subcutáneas de tirzepatida de 0.01, 0.03 y 0.1 mg/kg (0.01-, 0.06-, y 0.23 veces la MRHD) una vez a la semana durante la organogénesis se presentaron en todos los niveles de dosis, efectos mediados farmacológicamente sobre el sistema gastrointestinal que resultó en mortalidad materna o aborto en algunas conejas. La reducción en los pesos fetales asociada con la disminución del consumo materno de alimentos y los pesos corporales se observaron en 0.1 mg/kg. En un estudio prenatal-posnatal en F0 ratas maternas a las que se administró dosis subcutáneas de tirzepatida de 0.02, 0.10 o 0.25 mg/kg dos veces a la semana desde la implantación hasta la lactancia, F1 cachorros de F0 ratas maternas a los que se administró 0.25 mg/kg de tirzepatida tuvieron una menor media de peso corporal desde el nacimiento hasta el final del estudio para los machos y el día 56 posnatal para las hembras.

Acta No. 03 de 2023 SEMNINMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Lactancia

Resumen de riesgos

No hay datos sobre la presencia de tirzepatida en la leche humana o animal, ni sobre los efectos en los lactantes o en la producción de leche. Se deben considerar las ventajas en el desarrollo y la salud de la lactancia junto con la necesidad clínica de MOUNJARO® para la madre y cualquier posible efecto adverso en el bebé lactante por MOUNJARO® o de la condición materna subyacente.

Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad y efectividad de MOUNJARO® en los pacientes pediátricos (menores de 18 años).

Uso geriátrico

En el grupo de 7 estudios clínicos, 1539 (30.1 %) pacientes tratados con MOUNJARO® tenían 65 años o más y 212 (4.1 %) tenían 75 años o más en la visita basal.

No se detectaron diferencias globales en la seguridad o eficacia entre estos pacientes y los más jóvenes, pero no se puede descartar una mayor sensibilidad en algunos individuos mayores.

Insuficiencia renal

No se recomienda el ajuste de la dosificación de MOUNJARO® para los pacientes con insuficiencia renal. En sujetos con insuficiencia renal, incluida la insuficiencia renal terminal (ESRD), no se observó ningún cambio en la farmacocinética (PK) de tirzepatida.

Insuficiencia hepática

No se recomienda el ajuste de la dosificación de MOUNJARO® para los pacientes con insuficiencia hepática. En un estudio farmacológico en sujetos con diversos grados de insuficiencia hepática, no se observó ningún cambio en la PK de tirzepatida.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 8.2.3.0.N10

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

La Sala solicita al interesado aportar elementos para demostrar la no similaridad del principio activo tirzepatida con respecto a otros agentes agonistas GIP/GLP1, teniendo en cuenta que la no similaridad farmacológica se debe traducir en diferencias en el perfil de eficacia clínica.

Acta No. 03 de 2023 SEMNNIMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



3.1.1.5. MOUNJARO® (TIRZEPATIDA) 7.5 MG

Expediente : 20232202
Radicado : 20221138360
Fecha : 8/07/2022
Interesado : ELI LILLY AND COMPANY

Composición:

- Cada 0.5 ml contiene 7,5 mg de Tirzepatida

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:

MOUNJARO® está indicado como un complemento a la dieta y actividad física para mejorar el control glucémico en adultos con diabetes mellitus tipo 2.

Contraindicaciones:

MOUNJARO® está contraindicado en pacientes con:

- Antecedentes personales o familiares de carcinoma tiroideo medular (MTC) o en pacientes con síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (MEN 2).
- Hipersensibilidad seria conocida a tirzepatida o a cualquiera de los excipientes en MOUNJARO®.

Precauciones y advertencias:

Riesgo de tumores de las células C tiroideas

En ratas de ambos sexos, tirzepatida ocasionó un aumento en la incidencia de tumores de las células C tiroideas (adenomas y carcinomas) dependiente de la dosis y de la duración del tratamiento en estudio de 2 años en las exposiciones al plasma relacionadas clínicamente. No se conoce si MOUNJARO® ocasiona los tumores de las células C tiroideas, incluido el carcinoma tiroideo medular (MTC) en humanos, ya que no se ha determinado la pertinencia en humanos de los tumores de células C tiroideas inducidos por tirzepatida en roedores.

MOUNJARO® está contraindicado en pacientes con antecedentes personales o familiares de MTC o pacientes con MEN 2. Aconseje a los pacientes sobre los riesgos de MTC con el uso de MOUNJARO® e infórmeles de los síntomas de los tumores tiroideos (p. ej., una masa en el cuello, disfagia, disnea, ronquera continua).

Acta No. 03 de 2023 SEMNIMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



El monitoreo rutinario de la calcitonina sérica o el ultrasonido de la tiroides tiene un valor incierto para la detección temprana del MTC en pacientes tratados con MOUNJARO®. Dicho monitoreo puede aumentar el riesgo de procedimientos innecesarios, debido a la baja especificidad de la prueba para la calcitonina sérica y una alta incidencia de antecedentes de enfermedad tiroidea. Los valores significativamente elevados de calcitonina sérica pueden indicar MTC y los pacientes con MTC tienen, por lo general, valores de calcitonina > 50 ng/L. Si se mide la calcitonina sérica y se encuentra que está elevada, el paciente debe examinarse más a fondo. Los pacientes con nódulos tiroideos observados en el examen físico o en las imágenes del cuello también deben examinarse más a fondo.

Pancreatitis

En estudios clínicos, se confirmaron 14 eventos de pancreatitis aguda por la adjudicación en 13 pacientes tratados con MOUNJARO® (0.23 pacientes por 100 años de exposición) frente a 3 eventos en pacientes tratados con el comparador (0.11 pacientes por 100 años de exposición).

Después de iniciar MOUNJARO®, observe atentamente a los pacientes para detectar signos y síntomas de pancreatitis (como el dolor abdominal severo continuo, que en ocasiones se irradia a la espalda y que puede o no estar acompañado de vómitos). Si se sospecha pancreatitis, debe interrumpirse MOUNJARO® e iniciar la gestión adecuada. Si se confirma, no debe reiniciarse MOUNJARO®. MOUNJARO® no se ha estudiado en pacientes con antecedentes anteriores de pancreatitis. Se desconoce si los pacientes con antecedentes de pancreatitis tienen un riesgo más alto de desarrollar pancreatitis con MOUNJARO®.

En pacientes tratados con agonistas de los receptores del GLP-1, se ha observado pancreatitis aguda, incluida la necrotizante o la hemorrágica mortal y no mortal.

Hipoglucemia con el uso simultáneo de secretagogos de insulina o insulina

Los pacientes que reciben MOUNJARO® en combinación con un secretagogo de insulina (p. ej., sulfonilurea) o insulina pueden tener un aumento en el riesgo de hipoglucemia, incluida la hipoglucemia grave.

El riesgo de hipoglucemia puede disminuirse mediante la reducción de la dosis de sulfonilurea (u otro secretagogo de insulina administrado de forma simultánea) o insulina. Informe a los pacientes que utilizan estos medicamentos simultáneos de los riesgos de hipoglucemia y enséñeles los signos y síntomas de la hipoglucemia.

Reacciones de hipersensibilidad

Se han reportado reacciones de hipersensibilidad con MOUNJARO® en ensayos clínicos, en ocasiones graves (p. ej., urticaria y eccema). Si se presentan reacciones de hipersensibilidad, interrumpa el uso de MOUNJARO®; trate de inmediato según las normas asistenciales y monitoree hasta que se resuelvan los signos y síntomas. No usar en pacientes con una reacción seria de hipersensibilidad anterior a tirzepatida o a cualquiera de los excipientes en MOUNJARO® [ver sección de contraindicaciones].

Acta No. 03 de 2023 SEMNINMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Se han reportado casos de anafilaxia y angioedema con agonistas de los receptores del GLP-1. Use con precaución en pacientes con antecedentes de angioedema o anafilaxia con los agonistas de los receptores del GLP-1 porque se desconoce si dichos pacientes puedan estar predispuestos a estas reacciones con MOUNJARO®.

Lesión renal aguda

MOUNJARO se ha asociado con reacciones gastrointestinales adversas, que incluyen náuseas, vómito y diarrea [ver sección de reacciones adversas]. Estos eventos pueden conducir a la deshidratación, lo que puede ocasionar un deterioro en la función renal que incluye la lesión renal aguda.

Ha habido reportes posteriores a la comercialización de lesión renal aguda y empeoramiento de la falla renal crónica sobre pacientes tratados con agonistas de los receptores del GLP-1, que puede necesitar en ocasiones, hemodiálisis. Algunos de estos eventos se han reportado en pacientes sin una nefropatía preexistente conocida. La mayoría de los eventos reportados ocurrieron en pacientes que presentaron náuseas, vómito, diarrea o deshidratación. Monitoree la función renal cuando se inicie o se aumente de forma escalonada la dosis de MOUNJARO en pacientes con insuficiencia renal que reporten reacciones gastrointestinales adversas graves.

Uso en pacientes con enfermedad gastrointestinal grave

MOUNJARO no se ha estudiado en pacientes con enfermedad gastrointestinal grave, como la gastroparesia grave y, por lo tanto, no se recomienda en estos pacientes. El uso de MOUNJARO® se ha asociado con reacciones gastrointestinales.

Complicaciones de retinopatía diabética en pacientes con antecedentes de retinopatía diabética

La rápida mejora en el control de la glucosa se ha asociado con un empeoramiento temporal de la retinopatía diabética. MOUNJARO® no se ha estudiado en pacientes con retinopatía diabética no proliferativa que requieran terapia aguda, retinopatía diabética proliferativa o edema macular diabético. Los pacientes con antecedentes de retinopatía diabética deben monitorearse para la progresión de la retinopatía diabética.

Reacciones adversas:

Las siguientes reacciones adversas graves se describen a continuación o en otro sitio en la información para prescribir:

- Riesgo de tumores de las células C tiroideas.
- Pancreatitis
- Hipoglucemia con el uso simultáneo de secretagogos de insulina o insulina
- Hipersensibilidad
- Lesión renal aguda
- Enfermedad gastrointestinal grave

Acta No. 03 de 2023 SEMNINMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Complicaciones de retinopatía diabética.

Experiencia en Estudios Clínicos

Debido a que los estudios clínicos se realizan en condiciones muy diversas, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un medicamento no se pueden comparar directamente con las tasas de los estudios clínicos para otro medicamento y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica.

Grupo de estudios comparativos con placebo

Los datos en la tabla 1 se derivan de 2 estudios comparativos con placebo (1 estudio de monoterapia y 1 estudio en combinación con insulina basal con o sin metformina) en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2. Estos datos reflejan la exposición de 718 pacientes a MONJAURO y una media de duración de la exposición a MONJAURO de 36.6 semanas. En los grupos de tratamiento, la media de la edad de los pacientes era de 58 años, el 4 % tenía 75 años o más y el 54 % eran hombres. La población era 57 % blanca, 3 % negra o afroamericana y 27 % asiática, 25 % se identificó como hispanos o latinos. En la visita basal, los pacientes tuvieron diabetes mellitus tipo 2 durante un promedio de 9.1 años y una media de la HbA1c del 8.1 %. Según lo evaluado en el examen oftalmoscópico en la línea de base, el 13 % de la población tenía retinopatía. En la visita basal, el eGFR era de ≥ 90 mL/min/1.73 m² en el 53%, 60 a 90 mL/min/1.73 m² en el 39%, 45 a 60 mL/min/1.73 m² en el 7% y 30 a 45 mL/min/1.73 m² en el 1% de los pacientes.

Grupo de estudios clínicos

La presencia de reacciones adversas también se evaluó en un gran grupo de pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 que participaron en 7 estudios clínicos, que incluyen dos estudios en pacientes japoneses que evaluaron el uso de MOUNJARO® como monoterapia y tratamiento complementario a los medicamentos orales o insulina. En este grupo, se trató un total de 5119 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con MONJAURO para una media de duración de 48.1 semanas. En los grupos de tratamiento, la media de la edad de los pacientes era de 58 años, el 4 % tenía 75 años o más y el 58 % eran hombres. La población era 65 % blanca, 3 % negra o afroamericana y 24 % asiática, 38 % se identificó como hispanos o latinos. En la visita basal, los pacientes tuvieron diabetes mellitus tipo 2 durante un promedio de 6.9 años y una media de la HbA1c del 8.3 %. Según lo evaluado en el examen oftalmoscópico en la visita basal, el 15 % de la población tenía retinopatía. En la visita basal, el eGFR era de ≥ 90 mL/min/1.73 m² en el 52%, 60 a 90 mL/min/1.73 m² en el 40%, 45 a 60 mL/min/1.73 m² en el 6% y 30 a 45 mL/min/1.73 m² en el 1% de los pacientes.

Reacciones adversas frecuentes

La tabla 1 muestra las reacciones adversas frecuentes, excepto hipoglucemia, asociadas con el uso de MOUNJARO® en el grupo de estudios comparativos con placebo. Estas reacciones adversas se presentaron de forma más frecuente con MOUNJARO® que con

Acta No. 03 de 2023 SEMNNIMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



el placebo y se presentaron en al menos el 5 % de los pacientes tratados con MOUNJARO®.

Tabla 1: Reacciones adversas en el grupo de estudios comparativos con placebo reportadas en ≥ 5 % de los pacientes adultos tratados con MOUNJARO® con diabetes mellitus tipo 2

Reacción adversa	Placebo (n = 235) %	MOUNJARO® 5 mg (n = 237) %	MOUNJARO® 10 mg (n = 240) %	MOUNJARO® 15 mg (n = 241) %
Náuseas	4	12	15	18
Diarrea	9	12	13	17
Disminución del apetito	1	5	10	11
Vómito	2	5	5	9
Estreñimiento	1	6	6	7
Dispepsia	3	8	8	5
Dolor abdominal	4	6	5	5

Nota: Los porcentajes reflejan el número de pacientes que reportaron la presencia de al menos 1 de estas reacciones adversas.

En el grupo de estudios clínicos, los tipos y la frecuencia de las reacciones adversas frecuentes, excepto hipoglucemia, fueron similares a aquellas enumeradas en la tabla 1.

Reacciones adversas gastrointestinales

En el grupo de estudios comparativos con placebo, las reacciones adversas gastrointestinales se presentaron con mayor frecuencia entre los pacientes que recibieron MOUNJARO® frente al placebo (placebo 20.4 %, MOUNJARO® 5 mg 37.1%, MOUNJARO® 10 mg 39.6% y MOUNJARO® 15 mg 43.6%). La mayoría de los pacientes que recibieron MOUNJARO® 5 mg (3.0 %), MOUNJARO® 10 mg (5.4 %), y MOUNJARO® 15 mg (6.6 %) interrumpieron el tratamiento debido a las reacciones adversas gastrointestinales frente a los pacientes que recibieron el placebo (0.4 %). La mayoría de los reportes de náuseas, vómito y/o diarrea se presentaron durante el aumento escalonado y la disminución a lo largo del tiempo. Para los pacientes que reportaron reacciones adversas gastrointestinales, la severidad máxima clasificada por el investigador de las reacciones adversas gastrointestinales de 5 mg, 10 mg y 15 mg de MOUNJARO® fue "leve" en el 69 %, 76 % y 76 % de los pacientes "moderada" en el 26 %, 23 % y 21 % de los pacientes o "grave" en el 5 %, 1 % y 3 % de los pacientes, respectivamente.

Las siguientes reacciones adversas gastrointestinales fueron reportadas en el grupo de estudios comparativos con placebo con una frecuencia < 5 % con MOUNJARO (frecuencias enumeradas, respectivamente, así: placebo; 5 mg; 10 mg; 15 mg): eructos (0.4 %, 3.0 %, 3.0 %, 3.0 %).



2.5 %, 3.3 %), flatulencia (0 %, 1.3 %, 2.5 %, 2.9 %), enfermedad por reflujo gastroesofágico (0.4 %, 1.7 %, 2.5 %, 1.7 %), distensión abdominal (0.4 %, 0.4 %, 2.9 %, 0.8 %).

Otras reacciones adversas

Hipoglucemia

La tabla 2 resume la incidencia de los eventos hipoglucémicos en los estudios comparativos con placebo.

Tabla 2: Reacciones adversas hipoglucémicas en estudios comparativos con placebo en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2

	Placebo	MOUNJARO® 5 mg	MOUNJARO® 10 mg	MOUNJARO® 15 mg
	%	%	%	%
Monoterapia				
(40 semanas) *	n = 115	n = 121	N=119	n = 120
Glucemia < 54 mg/dL	1	0	0	0
Hipoglucemia grave**	0	0	0	0
Tratamiento complementario a la insulina basal con o sin metformina				
(40 semanas) *	n = 120	n = 116	n = 119	n = 120
Glucemia < 54 mg/dL	13	16	19	14
Hipoglucemia grave**	0	0	2	1

* Refleja el periodo de tratamiento del estudio. Los datos incluyen los eventos que se presentaron durante las 4 semanas de seguimiento de seguridad libre de tratamiento. Se excluyen los eventos después de la introducción de un nuevo tratamiento reductor de glucosa.

** Episodios que requirieron la asistencia de otra persona para administrar de forma activa carbohidratos, glucagón u otras acciones de reanimación.

La hipoglucemia fue más frecuente cuando se utilizó MOUNJARO® en combinación con una sulfonilurea [ver estudios clínicos]. En un estudio clínico de hasta 104 semanas de tratamiento, cuando se administró con una sulfonilurea, la hipoglucemia (nivel de glucosa < 54 mg/dL) se presentó en el 13.8 %, 9.9 % y 12.8 % de los pacientes y la hipoglucemia grave se presentó en el 0.5 %, 0 % y 0.6 % de los pacientes tratados con MOUNJARO® 5 mg, 10 mg y 15 mg, respectivamente.

Aumento de la frecuencia cardíaca

En el grupo de estudios comparativos con placebo, el tratamiento con MOUNJARO® dio como resultado una media del aumento de la frecuencia cardíaca de 2 a 4 latidos por minuto

Acta No. 03 de 2023 SEMNINMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



en comparación con la media del aumento de 1 latido por minuto en los pacientes tratados con placebo. También se reportaron episodios de taquicardia sinusal con un aumento simultáneo desde la línea basal en la frecuencia cardíaca de ≥ 15 latidos por minuto en el 4.3 %, 4.6 %, 5.9 % y 10 % de los sujetos tratados con placebo, MOUNJARO® 5 mg, 10 mg y 15 mg, respectivamente.

Reacciones de hipersensibilidad

Se han reportado reacciones de hipersensibilidad con MOUNJARO® en estudios clínicos, en ocasiones graves (p. ej., urticaria y eccema). En los estudios clínicos comparativos con placebo, las reacciones de hipersensibilidad se reportaron en el 3.2 % de los pacientes tratados con MOUNJARO® en comparación con el 1.7 % de los pacientes tratados con placebo.

Reacciones en el punto de la inyección

En los estudios comparativos con placebo, las reacciones en el punto de la inyección se reportaron en el 3.2 % de los pacientes tratados con MOUNJARO® en comparación con el 0.4 % de los pacientes tratados con placebo.

Fatiga

En los estudios comparativos con placebo, la fatiga se reportó en el 1.5 % de los pacientes tratados con MOUNJARO® en comparación con el 0 % de los pacientes tratados con placebo.

Colelitiasis

En los estudios clínicos comparativos con placebo, el 0.3 % de los pacientes tratados con MOUNJARO® y el 0 % de los pacientes tratados con placebo reportaron colelitiasis. La pérdida sustancial o rápida de peso puede aumentar el riesgo de colelitiasis. Si se sospecha colelitiasis, se recomiendan estudios de diagnóstico y un seguimiento clínico adecuado.

Anomalías de laboratorio

Aumento de amilasa y lipasa

En los estudios clínicos comparativos con placebo, el tratamiento con MOUNJARO® dio como resultado una media de los aumentos desde la línea basal en las concentraciones de amilasa pancreática sérica del 33 % al 38 % y las concentraciones de lipasa sérica del 31 % al 42 %. Los pacientes tratados con placebo tuvieron una media del aumento desde la línea basal en la amilasa pancreática del 4 % y no se observaron cambios en la lipasa. Se desconoce la significancia clínica de las elevaciones en la lipasa o amilasa con MOUNJARO® en la ausencia de otros signos y síntomas de pancreatitis.

Inmunogenicidad

De acuerdo con las propiedades potencialmente inmunogénicas de las formas farmacéuticas de proteínas y péptidos, los pacientes tratados con MOUNJARO® pueden desarrollar anticuerpos anti-tirzepatida. La detección de la formación de anticuerpos

Acta No. 03 de 2023 SEMNINMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



depende en gran medida de la sensibilidad y la especificidad del ensayo. Adicionalmente, la incidencia de positividad de los anticuerpos (incluidos los anticuerpos neutralizantes) observada en un ensayo, puede estar influenciada por varios factores, incluidos, la metodología del ensayo, manejo de la muestra, tiempo de la recolección de la muestra, medicamentos simultáneos y las enfermedades subyacentes. Por estas razones, la incidencia de los anticuerpos a tirzepatida en los estudios descritos a continuación no puede compararse directamente con la incidencia de los anticuerpos en otros estudios u otros productos.

En siete estudios clínicos, 2570 (51.1 %) pacientes tratados con MOUNJARO® desarrollaron anticuerpos anti- medicamento (ADA). 1705 (33.9 %) y 716 (14.2%) de pacientes positivos con ADA mostraron reactividad cruzada al GIP y GLP-1 naturales, respectivamente. De los 2570 pacientes tratados con MOUNJARO® que desarrollaron ADA a tirzepatida, 94 (1.9 % de la población global) y 107 (2.1 % de la población global) tuvieron anticuerpos neutralizantes contra la actividad de la tirzepatida sobre los receptores de GIP y GLP-1 y 43 (0.9 % de la población general) y 18 (0.4 % de la población general) tuvieron anticuerpos neutralizantes contra el GIP y GLP-1 naturales, respectivamente. No hubo evidencia de un perfil farmacocinético alterado o un impacto de la eficacia asociada con el desarrollo de los ADA. De los 5119 pacientes tratados con MOUNJARO®, 106 (2.1 %) pacientes que tuvieron ADA positivos y 73 (1.4 %) que tuvieron ADA negativos reportaron reacciones de hipersensibilidad y 119 (2.3 %) pacientes que tuvieron ADA positivos y 18 (0.4 %) que tuvieron ADA negativos reportaron reacciones en el punto de inyección. No hubo un patrón detectado entre el momento del evento a reportar y el estado del ADA y los eventos resueltos independientemente del estado del ADA.

Interacciones:

Uso simultáneo con secretagogos de insulina (p. ej., sulfonilurea) o con insulina
Cuando se inicie MOUNJARO®, considere reducir la dosis de los secretagogos de insulina administrados de forma simultánea (p. ej., sulfonilureas) o insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia.

Medicamentos orales

MOUNJARO® retarda el vaciado gástrico y, por ende, tiene la posibilidad de impactar la absorción de los medicamentos orales administrados de forma simultánea.

No se prevé que el tratamiento con tirzepatida de como resultado un impacto significativo a nivel clínico sobre los medicamentos administrados de forma oral. No se requiere ajustar la dosificación de los medicamentos simultáneos. Monitoree a los pacientes en los medicamentos orales que dependen de las concentraciones liminales para la eficacia y aquellos con un índice terapéutico reducido (p. ej., warfarina) cuando se administre de forma simultánea con MOUNJARO®.

Vía de administración: subcutánea

Acta No. 03 de 2023 SEMNINMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Dosificación y Grupo etario:

Dosificación

La dosis inicial recomendada de MOUNJARO® es 2.5 mg inyectada de forma subcutánea una vez a la semana.

Después de 4 semanas, aumente la dosificación a 5 mg inyectada de forma subcutánea una vez a la semana.

Si se necesita un control glucémico adicional, aumente 2.5 mg de la dosificación después de por lo menos 4 semanas de la dosis actual.

La dosis máxima de MOUNJARO® es 15 mg inyectada de forma subcutánea una vez a la semana.

Si se omite una dosis, indique a los pacientes que administren MOUNJARO® lo antes posible dentro de los 4 días (96 horas) después de la dosis omitida. Si han pasado más de 4 días, salte la dosis omitida y administre la siguiente dosis en el día programado habitualmente. En cada caso, los pacientes pueden retomar su programa de dosificación habitual una vez a la semana.

El día de la administración semanal puede cambiarse si es necesario, siempre y cuando el tiempo entre las dos dosis sea de al menos 3 días (72 horas).

Uso en poblaciones específicas

Embarazo

Resumen de riesgos

Los datos disponibles con el uso de MOUNJARO® en mujeres embarazadas son insuficientes para evaluar el riesgo de anomalías congénitas importantes, abortos espontáneos u otros resultados adversos materno-fetales relacionados con el medicamento. Hay riesgos asociados a la madre y al feto con una diabetes mal controlada durante el embarazo.

En las ratas preñadas a las que se les administró tirzepatida durante la organogénesis, se presentaron reducciones en el crecimiento fetal y anomalías en la exposición clínica en ratas maternas con base en el AUC. En conejos a los que se les administró durante la organogénesis, se observaron reducciones en el crecimiento fetal en las exposiciones relacionadas clínicamente con base en el AUC. Estos efectos embriofetales en los animales coinciden con los efectos farmacológicos sobre el peso materno y el consumo de alimentos. Con base en los estudios de reproducción animal, puede haber riesgos para el feto por la exposición a la tirzepatida durante el embarazo. MOUNJARO® solo debe utilizarse durante el embarazo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

El riesgo de fondo estimado de anomalías congénitas importantes es del 6 al 10 % en mujeres con diabetes pregestacional con una HbA1c >7 % y se ha reportado tan alto como del 20 al 25 % en mujeres con una HbA1c > 10%. Se desconoce el riesgo de fondo estimado de abortos espontáneos para la población indicada. En la población general de los EE. UU.,

Acta No. 03 de 2023 SEMNINMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



el riesgo de fondo estimado de anomalías congénitas y abortos espontáneos en embarazos clínicamente reconocidos es del 2 al 4 % y del 15 al 20 %, respectivamente.

Habrà un estudio de seguridad en el embarazo para MOUNJARO®. Si se administra MOUNJARO® durante el embarazo, los profesionales sanitarios deben reportar la exposición a MOUNJARO® contactando a Eli Lilly and Company.

Consideraciones clínicas

Riesgo materno y/o embriofetal asociado con la enfermedad

La diabetes mal controlada en el embarazo aumenta el riesgo materno para la cetoacidosis diabética, preeclampsia, abortos espontáneos, parto prematuro o complicaciones en el parto. La diabetes mal controlada aumenta el riesgo fetal para las anomalías congénitas importantes, muerte fetal y morbilidad relacionada con macrosomía.

Datos

Datos con animales

En ratas preñadas a las que se administraron dosis subcutáneas de tirzepatida de 0.02, 0.1, 7 0.5 mg/kg dos veces por semana (0.03, 0.07 y 0.45 veces la MHRD de 15 mg una vez a la semana con base en el AUC) durante la organogénesis, se aumentaron las incidencias de las malformaciones externas, viscerales y esqueléticas, las variaciones en el desarrollo visceral y esquelético y se disminuyó el peso fetal que coincidió con las reducciones mediadas farmacológicamente en el peso corporal materno y el consumo de alimentos en 0.5 mg/kg. En las conejas preñadas a las que se administraron dosis subcutáneas de tirzepatida de 0.01, 0.03 y 0.1 mg/kg (0.01-, 0.06-, y 0.23 veces la MRHD) una vez a la semana durante la organogénesis se presentaron en todos los niveles de dosis, efectos mediados farmacológicamente sobre el sistema gastrointestinal que resultó en mortalidad materna o aborto en algunas conejas. La reducción en los pesos fetales asociada con la disminución del consumo materno de alimentos y los pesos corporales se observaron en 0.1 mg/kg. En un estudio prenatal-posnatal en F0 ratas maternas a las que se administró dosis subcutáneas de tirzepatida de 0.02, 0.10 o 0.25 mg/kg dos veces a la semana desde la implantación hasta la lactancia, F1 cachorros de F0 ratas maternas a los que se administró 0.25 mg/kg de tirzepatida tuvieron una menor media de peso corporal desde el nacimiento hasta el final del estudio para los machos y el día 56 posnatal para las hembras.

Lactancia

Resumen de riesgos

No hay datos sobre la presencia de tirzepatida en la leche humana o animal, ni sobre los efectos en los lactantes o en la producción de leche. Se deben considerar las ventajas en el desarrollo y la salud de la lactancia junto con la necesidad clínica de MOUNJARO® para

Acta No. 03 de 2023 SEMNINMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



la madre y cualquier posible efecto adverso en el bebé lactante por MOUNJARO® o de la condición materna subyacente.

Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad y efectividad de MOUNJARO® en los pacientes pediátricos (menores de 18 años).

Uso geriátrico

En el grupo de 7 estudios clínicos, 1539 (30.1 %) pacientes tratados con MOUNJARO® tenían 65 años o más y 212 (4.1 %) tenían 75 años o más en la visita basal.

No se detectaron diferencias globales en la seguridad o eficacia entre estos pacientes y los más jóvenes, pero no se puede descartar una mayor sensibilidad en algunos individuos mayores.

Insuficiencia renal

No se recomienda el ajuste de la dosificación de MOUNJARO® para los pacientes con insuficiencia renal. En sujetos con insuficiencia renal, incluida la insuficiencia renal terminal (ESRD), no se observó ningún cambio en la farmacocinética (PK) de tirzepatida.

Insuficiencia hepática

No se recomienda el ajuste de la dosificación de MOUNJARO® para los pacientes con insuficiencia hepática. En un estudio farmacológico en sujetos con diversos grados de insuficiencia hepática, no se observó ningún cambio en la PK de tirzepatida.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Información Para Prescribir CDS11DIC2019 Proposed Truth Copy v2.0 (25May22) allegado mediante solicitud inicial

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado allega información preclínica y clínica, la información del programa de desarrollo clínico global SURPASS para tirzepatida comenzó a finales del 2018 e incluyó cinco ensayos de registro global y dos ensayos regionales en Japón. Estos estudios se realizaron en un período de 40 a 52 semanas

Acta No. 03 de 2023 SEMNNIMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



y evaluaron la eficacia y seguridad de tirzepatida de 5 mg, 10 mg y 15 mg. Estos pacientes habían padecido diabetes por un promedio de 5 a 13 años.

SURPASS-1 fue un estudio de 40 semanas que comparó la eficacia y seguridad de tirzepatida de 5 mg (N=121), 10 mg (N=121) y 15 mg (N=120) como monoterapia con placebo (N=113) en adultos con diabetes tipo 2 controlada inadecuadamente solo con dieta y ejercicio. A partir de un punto de referencia de HbA1c de 7,9%, tirzepatida redujo la HbA1c de los participantes en un promedio de 1,8% (5 mg) y 1,7% (10 mg y 15 mg) comparado con el resultado del 0,1% del placebo. En un objetivo secundario clave, a partir de un punto de referencia de peso de 85,7 kg, tirzepatida redujo en promedio el peso de los participantes en 6,3 kg (5 mg), 6,8 kg (10 mg) y 7,7 kg (15 mg) al compararlo con el resultado de 0,9 kg del placebo.^{2,3}

- **SURPASS-2** fue un estudio de 40 semanas que comparó la eficacia y seguridad de tirzepatida de 5 mg (N=470), 10 mg (N=469) y 15 mg (N=469) con semaglutida inyectable de 1 mg (N=468) en adultos con diabetes tipo 2 controlada inadecuadamente con ≥ 1500 mg por día de metformina solamente. A partir de un punto de referencia de HbA1c de 8,3%, tirzepatida redujo la HbA1c de los participantes en un promedio de 2,0%† (5 mg), 2,2%* (10 mg) y 2,3% (15 mg) al compararlo con el resultado de 1,9% de semaglutida. En un objetivo secundario clave, a partir de un punto de referencia de peso de 94 kg, tirzepatida redujo en promedio el peso de los participantes en 7,7 kg† (5 mg), 9,5 kg* (10 mg) y 11,3 kg* (15 mg) al compararlo con el resultado de 5,8 kg de semaglutida.^{4,5}

- **SURPASS-3** estudio de 52 semanas que comparó la eficacia de tirzepatida de 5 mg (N=358), 10 mg (N=360) y 15 mg (N=358) con insulina degludec titulada (N=359) en adultos con diabetes tipo 2 tratados con metformina con o sin un inhibidor SGLT2. A partir de un punto de referencia de HbA1c de 8,2%, tirzepatida redujo la HbA1c de los participantes en un promedio de 1,9% (5 mg), 2,0%* (10 mg) y 2,1%* (15 mg) al compararlo con el resultado de 1,3% de la insulina degludec. A partir de un punto de referencia de peso de 94,3 kg, tirzepatida redujo en promedio el peso de los participantes en 6,8 kg (5 mg), 9,5 kg (10 mg) y 11,3 kg (15 mg) al compararlo con un aumento de 1,8 kg con insulina degludec.

- **SURPASS-4** un estudio de 104 semanas que comparó la eficacia y seguridad de tirzepatida de 5 mg (N=328), 10 mg (N=326) y 15 mg (N=337) con insulina glargina (N=998) en adultos con diabetes tipo 2 controlada inadecuadamente, con un mínimo de uno y un máximo de tres medicamentos antihiper glucémicos orales (metformina, sulfonilureas o - 4 - inhibidores SGLT-2), que presentaban un mayor riesgo cardiovascular (CV). El objetivo primario clave se midió a las 52 semanas. A partir de un punto de referencia de HbA1c de 8,5%, tirzepatida redujo la HbA1c promedio de los participantes en un 2,1% (5 mg), 2,3% (10 mg) y 2,4% (15 mg) al compararlo con el resultado de 1,4% de insulina glargina. A partir de un punto de referencia de peso

Acta No. 03 de 2023 SEMNNIMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



de 90,2 kg, tirzepatida redujo en promedio el peso de los participantes en 6,3 kg (5 mg), 9 kg (10 mg) y 10,4 kg (15 mg) al compararlo con un aumento de 1,81 kg con la insulina glargina.

• SURPASS-5 fue un estudio de 40 semanas que comparó la eficacia y seguridad de tirzepatida de 5 mg (N=116), 10 mg (N=118) y 15 mg (N=118) con placebo (N=119) en adultos con diabetes tipo 2 controlada inadecuadamente que ya se estaban tratados con insulina glargina, con o sin metformina. A partir de un punto de referencia de HbA1c de 8,3%, tirzepatida redujo la HbA1c de los participantes en un promedio de 2,1% (5 mg), 2,4% (10 mg) y 2,3% (15 mg) al compararlo con el resultado de 0,9% del placebo. A partir de un punto de referencia de peso de 95,2 kg, tirzepatida redujo en promedio el peso de los participantes en 5,4 kg (5 mg), 7,7 kg (10 mg) y 8,6 kg (15 mg) al compararlo con un aumento de 1,81 kg con placebo.

No se dispone aún información sobre potenciales riesgos del producto de la referencia a nivel de sistemas como cardiovascular y renal.

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

Composición:

- Cada 0.5 ml contiene 7,5 mg de Tirzepatida

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:

“Diabetes mellitus tipo 2

- **Cuando la dieta y el ejercicio no proveen control glicémico adecuado:**
- 1. **Para pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en terapia combinada, cuando metformina no logra el control glicémico bien sea sola o con otros medicamentos antidiabéticos, incluyendo insulina.**
- 2. **Para pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en quienes metformina está contraindicada o no se tolera.**

Contraindicaciones:

MOUNJARO® está contraindicado en pacientes con:

• **Antecedentes personales o familiares de carcinoma tiroideo medular (MTC) o en pacientes con síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (MEN 2).**

Acta No. 03 de 2023 SEMNINMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



•Hipersensibilidad seria conocida a tirzepatida o a cualquiera de los excipientes en MOUNJARO®.

Precauciones y advertencias:

Riesgo de tumores de las células C tiroideas

En ratas de ambos sexos, tirzepatida ocasionó un aumento en la incidencia de tumores de las células C tiroideas (adenomas y carcinomas) dependiente de la dosis y de la duración del tratamiento en estudio de 2 años en las exposiciones al plasma relacionadas clínicamente. No se conoce si MOUNJARO® ocasiona los tumores de las células C tiroideas, incluido el carcinoma tiroideo medular (MTC) en humanos, ya que no se ha determinado la pertinencia en humanos de los tumores de células C tiroideas inducidos por tirzepatida en roedores.

MOUNJARO® está contraindicado en pacientes con antecedentes personales o familiares de MTC o pacientes con MEN 2. Aconseje a los pacientes sobre los riesgos de MTC con el uso de MOUNJARO® e infórmeles de los síntomas de los tumores tiroideos (p. ej., una masa en el cuello, disfagia, disnea, ronquera continua).

El monitoreo rutinario de la calcitonina sérica o el ultrasonido de la tiroides tiene un valor incierto para la detección temprana del MTC en pacientes tratados con MOUNJARO®. Dicho monitoreo puede aumentar el riesgo de procedimientos innecesarios, debido a la baja especificidad de la prueba para la calcitonina sérica y una alta incidencia de antecedentes de enfermedad tiroidea. Los valores significativamente elevados de calcitonina sérica pueden indicar MTC y los pacientes con MTC tienen, por lo general, valores de calcitonina > 50 ng/L. Si se mide la calcitonina sérica y se encuentra que está elevada, el paciente debe examinarse más a fondo. Los pacientes con nódulos tiroideos observados en el examen físico o en las imágenes del cuello también deben examinarse más a fondo.

Pancreatitis

En estudios clínicos, se confirmaron 14 eventos de pancreatitis aguda por la adjudicación en 13 pacientes tratados con MOUNJARO® (0.23 pacientes por 100 años de exposición) frente a 3 eventos en pacientes tratados con el comparador (0.11 pacientes por 100 años de exposición).

Después de iniciar MOUNJARO®, observe atentamente a los pacientes para detectar signos y síntomas de pancreatitis (como el dolor abdominal severo continuo, que en ocasiones se irradia a la espalda y que puede o no estar acompañado de vómitos). Si se sospecha pancreatitis, debe interrumpirse MOUNJARO e iniciar la gestión adecuada. Si se confirma, no debe reiniciarse MOUNJARO®. MOUNJARO® no se ha estudiado en pacientes con antecedentes anteriores de pancreatitis. Se desconoce si los pacientes con antecedentes de pancreatitis tienen un riesgo más alto de desarrollar pancreatitis con MOUNJARO®.

En pacientes tratados con agonistas de los receptores del GLP-1, se ha observado pancreatitis aguda, incluida la necrotizante o la hemorrágica mortal y no mortal.

Acta No. 03 de 2023 SEMNINMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Hipoglucemia con el uso simultáneo de secretagogos de insulina o insulina

Los pacientes que reciben MOUNJARO® en combinación con un secretagogo de insulina (p. ej., sulfonilurea) o insulina pueden tener un aumento en el riesgo de hipoglucemia, incluida la hipoglucemia grave.

El riesgo de hipoglucemia puede disminuirse mediante la reducción de la dosis de sulfonilurea (u otro secretagogo de insulina administrado de forma simultánea) o insulina. Informe a los pacientes que utilizan estos medicamentos simultáneos de los riesgos de hipoglucemia y enséñeles los signos y síntomas de la hipoglucemia.

Reacciones de hipersensibilidad

Se han reportado reacciones de hipersensibilidad con MONJAURO en ensayos clínicos, en ocasiones graves (p. ej., urticaria y eccema). Si se presentan reacciones de hipersensibilidad, interrumpa el uso de MOUNJARO®; trate de inmediato según las normas asistenciales y monitoree hasta que se resuelvan los signos y síntomas. No usar en pacientes con una reacción seria de hipersensibilidad anterior a tirzepatida o a cualquiera de los excipientes en MOUNJARO® [ver sección de contraindicaciones].

Se han reportado casos de anafilaxia y angioedema con agonistas de los receptores del GLP-1. Use con precaución en pacientes con antecedentes de angioedema o anafilaxia con los agonistas de los receptores del GLP-1 porque se desconoce si dichos pacientes puedan estar predispuestos a estas reacciones con MOUNJARO®.

Lesión renal aguda

MONJAURO se ha asociado con reacciones gastrointestinales adversas, que incluyen náuseas, vómito y diarrea [ver sección de reacciones adversas]. Estos eventos pueden conducir a la deshidratación, lo que puede ocasionar un deterioro en la función renal que incluye la lesión renal aguda.

Ha habido reportes posteriores a la comercialización de lesión renal aguda y empeoramiento de la falla renal crónica sobre pacientes tratados con agonistas de los receptores del GLP-1, que puede necesitar en ocasiones, hemodiálisis. Algunos de estos eventos se han reportado en pacientes sin una nefropatía preexistente conocida. La mayoría de los eventos reportados ocurrieron en pacientes que presentaron náuseas, vómito, diarrea o deshidratación. Monitoree la función renal cuando se inicie o se aumente de forma escalonada la dosis de MOUNJARO en pacientes con insuficiencia renal que reporten reacciones gastrointestinales adversas graves.

Uso en pacientes con enfermedad gastrointestinal grave

Acta No. 03 de 2023 SEMNINMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



MOUNJAURO no se ha estudiado en pacientes con enfermedad gastrointestinal grave, como la gastroparesia grave y, por lo tanto, no se recomienda en estos pacientes. El uso de MOUNJARO® se ha asociado con reacciones gastrointestinales.

Efectos gastrointestinales

Tirzepatida se ha asociado a reacciones adversas gastrointestinales, que incluyen náuseas, vómitos y diarrea. Estas reacciones adversas pueden conducir a la deshidratación, que podría llevar a un deterioro de la función renal, incluyendo la insuficiencia renal aguda. Se debe informar a los pacientes tratados con tirzepatida sobre el riesgo potencial de deshidratación debido a las reacciones adversas gastrointestinales y tomar precauciones para evitar la depleción de líquidos y alteraciones de electrolitos. Esto se debe tener especialmente en cuenta en personas de edad avanzada, que pueden ser más susceptibles a estas complicaciones.

Complicaciones de retinopatía diabética en pacientes con antecedentes de retinopatía diabética

La rápida mejora en el control de la glucosa se ha asociado con un empeoramiento temporal de la retinopatía diabética. MOUNJARO® no se ha estudiado en pacientes con retinopatía diabética no proliferativa que requieran terapia aguda, retinopatía diabética proliferativa o edema macular diabético. Los pacientes con antecedentes de retinopatía diabética deben monitorearse para la progresión de la retinopatía diabética.

Reacciones adversas:

Las siguientes reacciones adversas graves se describen a continuación o en otro sitio en la información para prescribir:

- Riesgo de tumores de las células C tiroideas.
- Pancreatitis
- Hipoglucemia con el uso simultáneo de secretagogos de insulina o insulina
- Hipersensibilidad
- Lesión renal aguda
- Enfermedad gastrointestinal grave
- Complicaciones de retinopatía diabética.

Experiencia en Estudios Clínicos

Debido a que los estudios clínicos se realizan en condiciones muy diversas, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un medicamento no se pueden comparar directamente con las tasas de los estudios clínicos para otro medicamento y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica.

Grupo de estudios comparativos con placebo

Acta No. 03 de 2023 SEMNNIMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Los datos en la tabla 1 se derivan de 2 estudios comparativos con placebo (1 estudio de monoterapia y 1 estudio en combinación con insulina basal con o sin metformina) en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2. Estos datos reflejan la exposición de 718 pacientes a MONJAURO y una media de duración de la exposición a MONJAURO de 36.6 semanas. En los grupos de tratamiento, la media de la edad de los pacientes era de 58 años, el 4 % tenía 75 años o más y el 54 % eran hombres. La población era 57 % blanca, 3 % negra o afroamericana y 27 % asiática, 25 % se identificó como hispanos o latinos. En la visita basal, los pacientes tuvieron diabetes mellitus tipo 2 durante un promedio de 9.1 años y una media de la HbA1c del 8.1 %. Según lo evaluado en el examen oftalmoscópico en la línea de base, el 13 % de la población tenía retinopatía. En la visita basal, el eGFR era de ≥ 90 mL/min/1.73 m² en el 53%, 60 a 90 mL/min/1.73 m² en el 39%, 45 a 60 mL/min/1.73 m² en el 7% y 30 a 45 mL/min/1.73 m² en el 1% de los pacientes.

Grupo de estudios clínicos

La presencia de reacciones adversas también se evaluó en un gran grupo de pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 que participaron en 7 estudios clínicos, que incluyen dos estudios en pacientes japoneses que evaluaron el uso de MOUNJARO® como monoterapia y tratamiento complementario a los medicamentos orales o insulina. En este grupo, se trató un total de 5119 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con MONJAURO para una media de duración de 48.1 semanas. En los grupos de tratamiento, la media de la edad de los pacientes era de 58 años, el 4 % tenía 75 años o más y el 58 % eran hombres. La población era 65 % blanca, 3 % negra o afroamericana y 24 % asiática, 38 % se identificó como hispanos o latinos. En la visita basal, los pacientes tuvieron diabetes mellitus tipo 2 durante un promedio de 6.9 años y una media de la HbA1c del 8.3 %. Según lo evaluado en el examen oftalmoscópico en la visita basal, el 15 % de la población tenía retinopatía. En la visita basal, el eGFR era de ≥ 90 mL/min/1.73 m² en el 52%, 60 a 90 mL/min/1.73 m² en el 40%, 45 a 60 mL/min/1.73 m² en el 6% y 30 a 45 mL/min/1.73 m² en el 1% de los pacientes.

Reacciones adversas frecuentes

La tabla 1 muestra las reacciones adversas frecuentes, excepto hipoglucemia, asociadas con el uso de MOUNJARO® en el grupo de estudios comparativos con placebo. Estas reacciones adversas se presentaron de forma más frecuente con MOUNJARO® que con el placebo y se presentaron en al menos el 5 % de los pacientes tratados con MOUNJARO®.

Tabla 1: Reacciones adversas en el grupo de estudios comparativos con placebo reportadas en ≥ 5 % de los pacientes adultos tratados con MOUNJARO® con diabetes mellitus tipo 2.

Acta No. 03 de 2023 SEMNINMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Reacción adversa	Placebo (n = 235) %	MOUNJARO® 5 mg (n = 237) %	MOUNJARO® 10 mg (n = 240) %	MOUNJARO® 15 mg (n = 241) %
Náuseas	4	12	15	18
Diarrea	9	12	13	17
Disminución del apetito	1	5	10	11
Vómito	2	5	5	9
Estreñimiento	1	6	6	7
Dispepsia	3	8	8	5
Dolor abdominal	4	6	5	5

Nota: Los porcentajes reflejan el número de pacientes que reportaron la presencia de al menos 1 de estas reacciones adversas.

En el grupo de estudios clínicos, los tipos y la frecuencia de las reacciones adversas frecuentes, excepto hipoglucemia, fueron similares a aquellas enumeradas en la tabla 1.

Reacciones adversas gastrointestinales

En el grupo de estudios comparativos con placebo, las reacciones adversas gastrointestinales se presentaron con mayor frecuencia entre los pacientes que recibieron MOUNJARO® frente al placebo (placebo 20.4 %, MOUNJARO® 5 mg 37.1%, MOUNJARO® 10 mg 39.6% y MOUNJARO® 15 mg 43.6%). La mayoría de los pacientes que recibieron MOUNJARO® 5 mg (3.0 %), MOUNJARO® 10 mg (5.4 %), y MOUNJARO® 15 mg (6.6 %) interrumpieron el tratamiento debido a las reacciones adversas gastrointestinales frente a los pacientes que recibieron el placebo (0.4 %). La mayoría de los reportes de náuseas, vómito y/o diarrea se presentaron durante el aumento escalonado y la disminución a lo largo del tiempo. Para los pacientes que reportaron reacciones adversas gastrointestinales, la severidad máxima clasificada por el investigador de las reacciones adversas gastrointestinales de 5 mg, 10 mg y 15 mg de MOUNJARO® fue "leve" en el 69 %, 76 % y 76 % de los pacientes "moderada" en el 26 %, 23 % y 21 % de los pacientes o "grave" en el 5 %, 1 % y 3 % de los pacientes, respectivamente.

Las siguientes reacciones adversas gastrointestinales fueron reportadas en el grupo de estudios comparativos con placebo con una frecuencia < 5 % con MONJAURO (frecuencias enumeradas, respectivamente, así: placebo; 5 mg; 10 mg; 15 mg): eructos (0.4 %, 3.0 %, 2.5 %, 3.3 %), flatulencia (0 %, 1.3 %, 2.5 %, 2.9 %), enfermedad por reflujo gastroesofágico (0.4 %, 1.7 %, 2.5 %, 1.7 %), distensión abdominal (0.4 %, 0.4 %, 2.9 %, 0.8 %).

Otras reacciones adversas

Acta No. 03 de 2023 SEMNNIMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Hipoglucemia

La tabla 2 resume la incidencia de los eventos hipoglucémicos en los estudios comparativos con placebo.

Tabla 2: Reacciones adversas hipoglucémicas en estudios comparativos con placebo en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2

	Placebo %	MOUNJARO® 5 mg %	MOUNJARO® 10 mg %	MOUNJARO® 15 mg %
Monoterapia				
(40 semanas) *	n = 115	n = 121	N=119	n = 120
Glucemia < 54 mg/dL	1	0	0	0
Hipoglucemia grave**	0	0	0	0
Tratamiento complementario a la insulina basal con o sin metformina				
(40 semanas) *	n = 120	n = 116	n = 119	n = 120
Glucemia < 54 mg/dL	13	16	19	14
Hipoglucemia grave**	0	0	2	1

* Refleja el periodo de tratamiento del estudio. Los datos incluyen los eventos que se presentaron durante las 4 semanas de seguimiento de seguridad libre de tratamiento. Se excluyen los eventos después de la introducción de un nuevo tratamiento reductor de glucosa.

** Episodios que requirieron la asistencia de otra persona para administrar de forma activa carbohidratos, glucagón u otras acciones de reanimación.

La hipoglucemia fue más frecuente cuando se utilizó MOUNJARO® en combinación con una sulfonilurea [ver estudios clínicos]. En un estudio clínico de hasta 104 semanas de tratamiento, cuando se administró con una sulfonilurea, la hipoglucemia (nivel de glucosa < 54 mg/dL) se presentó en el 13.8 %, 9.9 % y 12.8 % de los pacientes y la hipoglucemia grave se presentó en el 0.5 %, 0 % y 0.6 % de los pacientes tratados con MOUNJARO® 5 mg, 10 mg y 15 mg, respectivamente.

Aumento de la frecuencia cardíaca

En el grupo de estudios comparativos con placebo, el tratamiento con MOUNJARO® dio como resultado una media del aumento de la frecuencia cardíaca de 2 a 4 latidos por minuto en comparación con la media del aumento de 1 latido por minuto en los pacientes tratados con placebo. También se reportaron episodios de taquicardia sinusal con un aumento simultáneo desde la línea basal en la frecuencia cardíaca de ≥ 15 latidos por minuto en el 4.3 %, 4.6 %, 5.9 % y 10 % de los sujetos tratados con placebo, MOUNJARO® 5 mg, 10 mg y 15 mg, respectivamente.

Acta No. 03 de 2023 SEMNNIMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Reacciones de hipersensibilidad

Se han reportado reacciones de hipersensibilidad con MOUNJARO® en estudios clínicos, en ocasiones graves (p. ej., urticaria y eccema). En los estudios clínicos comparativos con placebo, las reacciones de hipersensibilidad se reportaron en el 3.2 % de los pacientes tratados con MOUNJARO® en comparación con el 1.7 % de los pacientes tratados con placebo.

Reacciones en el punto de la inyección

En los estudios comparativos con placebo, las reacciones en el punto de la inyección se reportaron en el 3.2 % de los pacientes tratados con MOUNJARO® en comparación con el 0.4 % de los pacientes tratados con placebo.

Fatiga

En los estudios comparativos con placebo, la fatiga se reportó en el 1.5 % de los pacientes tratados con MOUNJARO® en comparación con el 0 % de los pacientes tratados con placebo.

Colelitiasis

En los estudios clínicos comparativos con placebo, el 0.3 % de los pacientes tratados con MOUNJARO® y el 0 % de los pacientes tratados con placebo reportaron colestiasis. La pérdida sustancial o rápida de peso puede aumentar el riesgo de colestiasis. Si se sospecha colestiasis, se recomiendan estudios de diagnóstico y un seguimiento clínico adecuado.

Anomalías de laboratorio

Aumento de amilasa y lipasa

En los estudios clínicos comparativos con placebo, el tratamiento con MOUNJARO® dio como resultado una media de los aumentos desde la línea basal en las concentraciones de amilasa pancreática sérica del 33 % al 38 % y las concentraciones de lipasa sérica del 31 % al 42 %. Los pacientes tratados con placebo tuvieron una media del aumento desde la línea basal en la amilasa pancreática del 4 % y no se observaron cambios en la lipasa. Se desconoce la significancia clínica de las elevaciones en la lipasa o amilasa con MOUNJARO® en la ausencia de otros signos y síntomas de pancreatitis.

Inmunogenicidad

De acuerdo con las propiedades potencialmente inmunogénicas de las formas farmacéuticas de proteínas y péptidos, los pacientes tratados con MOUNJARO® pueden desarrollar anticuerpos anti-tirzepatida. La detección de la formación de anticuerpos depende en gran medida de la sensibilidad y la especificidad del ensayo. Adicionalmente, la incidencia de positividad de los anticuerpos (incluidos los anticuerpos neutralizantes) observada en un ensayo, puede estar influenciada por varios factores, incluidos, la metodología del ensayo, manejo de la muestra, tiempo

Acta No. 03 de 2023 SEMNINMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



de la recolección de la muestra, medicamentos simultáneos y las enfermedades subyacentes. Por estas razones, la incidencia de los anticuerpos a tirzepatida en los estudios descritos a continuación no puede compararse directamente con la incidencia de los anticuerpos en otros estudios u otros productos.

En siete estudios clínicos, 2570 (51.1 %) pacientes tratados con MOUNJARO® desarrollaron anticuerpos anti- medicamento (ADA). 1705 (33.9 %) y 716 (14.2%) de pacientes positivos con ADA mostraron reactividad cruzada al GIP y GLP-1 naturales, respectivamente. De los 2570 pacientes tratados con MOUNJARO® que desarrollaron ADA a tirzepatida, 94 (1.9 % de la población global) y 107 (2.1 % de la población global) tuvieron anticuerpos neutralizantes contra la actividad de la tirzepatida sobre los receptores de GIP y GLP-1 y 43 (0.9 % de la población general) y 18 (0.4 % de la población general) tuvieron anticuerpos neutralizantes contra el GIP y GLP-1 naturales, respectivamente. No hubo evidencia de un perfil farmacocinético alterado o un impacto de la eficacia asociada con el desarrollo de los ADA. De los 5119 pacientes tratados con MOUNJARO®, 106 (2.1 %) pacientes que tuvieron ADA positivos y 73 (1.4 %) que tuvieron ADA negativos reportaron reacciones de hipersensibilidad y 119 (2.3 %) pacientes que tuvieron ADA positivos y 18 (0.4 %) que tuvieron ADA negativos reportaron reacciones en el punto de inyección. No hubo un patrón detectado entre el momento del evento a reportar y el estado del ADA y los eventos resueltos independientemente del estado del ADA.

Interacciones:

Uso simultáneo con secretagogos de insulina (p. ej., sulfonilurea) o con insulina
Cuando se inicie MOUNJARO®, considere reducir la dosis de los secretagogos de insulina administrados de forma simultánea (p. ej., sulfonilureas) o insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia.

Medicamentos orales

MOUNJARO® retarda el vaciado gástrico y, por ende, tiene la posibilidad de impactar la absorción de los medicamentos orales administrados de forma simultánea.

No se prevé que el tratamiento con tirzepatida de como resultado un impacto significativo a nivel clínico sobre los medicamentos administrados de forma oral. No se requiere ajustar la dosificación de los medicamentos simultáneos. Monitoree a los pacientes en los medicamentos orales que dependen de las concentraciones liminares para la eficacia y aquellos con un índice terapéutico reducido (p. ej., warfarina) cuando se administre de forma simultánea con MOUNJARO®.

Vía de administración: subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Acta No. 03 de 2023 SEMNINMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Dosificación

La dosis inicial recomendada de MOUNJARO® es 2.5 mg inyectada de forma subcutánea una vez a la semana.

Después de 4 semanas, aumente la dosificación a 5 mg inyectada de forma subcutánea una vez a la semana.

Si se necesita un control glucémico adicional, aumente 2.5 mg de la dosificación después de por lo menos 4 semanas de la dosis actual.

La dosis máxima de MOUNJARO® es 15 mg inyectada de forma subcutánea una vez a la semana.

Si se omite una dosis, indique a los pacientes que administren MOUNJARO® lo antes posible dentro de los 4 días (96 horas) después de la dosis omitida. Si han pasado más de 4 días, salte la dosis omitida y administre la siguiente dosis en el día programado habitualmente. En cada caso, los pacientes pueden retomar su programa de dosificación habitual una vez a la semana.

El día de la administración semanal puede cambiarse si es necesario, siempre y cuando el tiempo entre las dos dosis sea de al menos 3 días (72 horas).

Uso en poblaciones específicas

Embarazo

No hay datos o son limitados relativos al uso de tirzepatida en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción. No se recomienda el uso de tirzepatida durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos.

Resumen de riesgos

Los datos disponibles con el uso de MOUNJARO® en mujeres embarazadas son insuficientes para evaluar el riesgo de anomalías congénitas importantes, abortos espontáneos u otros resultados adversos materno-fetales relacionados con el medicamento. Hay riesgos asociados a la madre y al feto con una diabetes mal controlada durante el embarazo.

En las ratas preñadas a las que se les administró tirzepatida durante la organogénesis, se presentaron reducciones en el crecimiento fetal y anomalías en la exposición clínica en ratas maternas con base en el AUC. En conejos a los que se les administró durante la organogénesis, se observaron reducciones en el crecimiento fetal en las exposiciones relacionadas clínicamente con base en el AUC. Estos efectos embrionofetales en los animales coinciden con los efectos farmacológicos sobre el peso materno y el consumo de alimentos. Con base en los estudios de reproducción animal, puede haber riesgos para el feto por la exposición a la tirzepatida durante el embarazo. MOUNJARO® solo debe utilizarse durante el embarazo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

Acta No. 03 de 2023 SEMNNIMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



El riesgo de fondo estimado de anomalías congénitas importantes es del 6 al 10 % en mujeres con diabetes pregestacional con una HbA1c >7 % y se ha reportado tan alto como del 20 al 25 % en mujeres con una HbA1c > 10%. Se desconoce el riesgo de fondo estimado de abortos espontáneos para la población indicada. En la población general de los EE. UU., el riesgo de fondo estimado de anomalías congénitas y abortos espontáneos en embarazos clínicamente reconocidos es del 2 al 4 % y del 15 al 20 %, respectivamente.

Habrà un estudio de seguridad en el embarazo para MOUNJARO®. Si se administra MOUNJARO® durante el embarazo, los profesionales sanitarios deben reportar la exposición a MOUNJARO® contactando a Eli Lilly and Company.

Consideraciones clínicas

Riesgo materno y/o embriofetal asociado con la enfermedad

La diabetes mal controlada en el embarazo aumenta el riesgo materno para la cetoacidosis diabética, preeclampsia, abortos espontáneos, parto prematuro o complicaciones en el parto. La diabetes mal controlada aumenta el riesgo fetal para las anomalías congénitas importantes, muerte fetal y morbilidad relacionada con macrosomía.

Datos

Datos con animales

En ratas preñadas a las que se administraron dosis subcutáneas de tirzepatida de 0.02, 0.1, 7 0.5 mg/kg dos veces por semana (0.03, 0.07 y 0.45 veces la MHRD de 15 mg una vez a la semana con base en el AUC) durante la organogénesis, se aumentaron las incidencias de las malformaciones externas, viscerales y esqueléticas, las variaciones en el desarrollo visceral y esquelético y se disminuyó el peso fetal que coincidió con las reducciones mediadas farmacológicamente en el peso corporal materno y el consumo de alimentos en 0.5 mg/kg. En las conejas preñadas a las que se administraron dosis subcutáneas de tirzepatida de 0.01, 0.03 y 0.1 mg/kg (0.01-, 0.06-, y 0.23 veces la MRHD) una vez a la semana durante la organogénesis se presentaron en todos los niveles de dosis, efectos mediados farmacológicamente sobre el sistema gastrointestinal que resultó en mortalidad materna o aborto en algunas conejas. La reducción en los pesos fetales asociada con la disminución del consumo materno de alimentos y los pesos corporales se observaron en 0.1 mg/kg. En un estudio prenatal-posnatal en F0 ratas maternas a las que se administró dosis subcutáneas de tirzepatida de 0.02, 0.10 o 0.25 mg/kg dos veces a la semana desde la implantación hasta la lactancia, F1 cachorros de F0 ratas maternas a los que se administró 0.25 mg/kg de tirzepatida tuvieron una menor media de peso corporal desde el nacimiento hasta el final del estudio para los machos y el día 56 posnatal para las hembras.

Acta No. 03 de 2023 SEMNINMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Lactancia

Resumen de riesgos

No hay datos sobre la presencia de tirzepatida en la leche humana o animal, ni sobre los efectos en los lactantes o en la producción de leche. Se deben considerar las ventajas en el desarrollo y la salud de la lactancia junto con la necesidad clínica de MOUNJARO® para la madre y cualquier posible efecto adverso en el bebé lactante por MOUNJARO® o de la condición materna subyacente.

Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad y efectividad de MOUNJARO® en los pacientes pediátricos (menores de 18 años).

Uso geriátrico

En el grupo de 7 estudios clínicos, 1539 (30.1 %) pacientes tratados con MOUNJARO® tenían 65 años o más y 212 (4.1 %) tenían 75 años o más en la visita basal.

No se detectaron diferencias globales en la seguridad o eficacia entre estos pacientes y los más jóvenes, pero no se puede descartar una mayor sensibilidad en algunos individuos mayores.

Insuficiencia renal

No se recomienda el ajuste de la dosificación de MOUNJARO® para los pacientes con insuficiencia renal. En sujetos con insuficiencia renal, incluida la insuficiencia renal terminal (ESRD), no se observó ningún cambio en la farmacocinética (PK) de tirzepatida.

Insuficiencia hepática

No se recomienda el ajuste de la dosificación de MOUNJARO® para los pacientes con insuficiencia hepática. En un estudio farmacológico en sujetos con diversos grados de insuficiencia hepática, no se observó ningún cambio en la PK de tirzepatida.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 8.2.3.0.N10

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

La Sala solicita al interesado aportar elementos para demostrar la no similaridad del principio activo tirzepatida con respecto a otros agentes agonistas GIP/GLP1, teniendo en cuenta que la no similaridad farmacológica se debe traducir en diferencias en el perfil de eficacia clínica.

Acta No. 03 de 2023 SEMNNIMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



3.1.1.6. MOUNJARO® (TIRZEPATIDA) 15 MG

Expediente : 20232208
Radicado : 20221138400
Fecha : 8/07/2022
Interesado : ELI LILLY AND COMPANY

Composición:

- Cada 0.5 ml contiene 15 mg de Tirzepatida

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:

MOUNJARO® está indicado como un complemento a la dieta y actividad física para mejorar el control glucémico en adultos con diabetes mellitus tipo 2.

Contraindicaciones:

MOUNJARO® está contraindicado en pacientes con:

- Antecedentes personales o familiares de carcinoma tiroideo medular (MTC) o en pacientes con síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (MEN 2).
- Hipersensibilidad seria conocida a tirzepatida o a cualquiera de los excipientes en MOUNJARO®.

Precauciones y advertencias:

Riesgo de tumores de las células C tiroideas

En ratas de ambos sexos, tirzepatida ocasionó un aumento en la incidencia de tumores de las células C tiroideas (adenomas y carcinomas) dependiente de la dosis y de la duración del tratamiento en estudio de 2 años en las exposiciones al plasma relacionadas clínicamente. No se conoce si MOUNJARO® ocasiona los tumores de las células C tiroideas, incluido el carcinoma tiroideo medular (MTC) en humanos, ya que no se ha determinado la pertinencia en humanos de los tumores de células C tiroideas inducidos por tirzepatida en roedores.

MOUNJARO® está contraindicado en pacientes con antecedentes personales o familiares de MTC o pacientes con MEN 2. Aconseje a los pacientes sobre los riesgos de MTC con el uso de MOUNJARO® e infórmeles de los síntomas de los tumores tiroideos (p. ej., una masa en el cuello, disfagia, disnea, ronquera continua).

Acta No. 03 de 2023 SEMNINMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



El monitoreo rutinario de la calcitonina sérica o el ultrasonido de la tiroides tiene un valor incierto para la detección temprana del MTC en pacientes tratados con MOUNJARO®. Dicho monitoreo puede aumentar el riesgo de procedimientos innecesarios, debido a la baja especificidad de la prueba para la calcitonina sérica y una alta incidencia de antecedentes de enfermedad tiroidea. Los valores significativamente elevados de calcitonina sérica pueden indicar MTC y los pacientes con MTC tienen, por lo general, valores de calcitonina > 50 ng/L. Si se mide la calcitonina sérica y se encuentra que está elevada, el paciente debe examinarse más a fondo. Los pacientes con nódulos tiroideos observados en el examen físico o en las imágenes del cuello también deben examinarse más a fondo.

Pancreatitis

En estudios clínicos, se confirmaron 14 eventos de pancreatitis aguda por la adjudicación en 13 pacientes tratados con MOUNJARO® (0.23 pacientes por 100 años de exposición) frente a 3 eventos en pacientes tratados con el comparador (0.11 pacientes por 100 años de exposición).

Después de iniciar MOUNJARO®, observe atentamente a los pacientes para detectar signos y síntomas de pancreatitis (como el dolor abdominal severo continuo, que en ocasiones se irradia a la espalda y que puede o no estar acompañado de vómitos). Si se sospecha pancreatitis, debe interrumpirse MOUNJARO® e iniciar la gestión adecuada. Si se confirma, no debe reiniciarse MOUNJARO®. MOUNJARO® no se ha estudiado en pacientes con antecedentes anteriores de pancreatitis. Se desconoce si los pacientes con antecedentes de pancreatitis tienen un riesgo más alto de desarrollar pancreatitis con MOUNJARO®.

En pacientes tratados con agonistas de los receptores del GLP-1, se ha observado pancreatitis aguda, incluida la necrotizante o la hemorrágica mortal y no mortal.

Hipoglucemia con el uso simultáneo de secretagogos de insulina o insulina

Los pacientes que reciben MOUNJARO® en combinación con un secretagogo de insulina (p. ej., sulfonilurea) o insulina pueden tener un aumento en el riesgo de hipoglucemia, incluida la hipoglucemia grave.

El riesgo de hipoglucemia puede disminuirse mediante la reducción de la dosis de sulfonilurea (u otro secretagogo de insulina administrado de forma simultánea) o insulina. Informe a los pacientes que utilizan estos medicamentos simultáneos de los riesgos de hipoglucemia y enséñeles los signos y síntomas de la hipoglucemia.

Reacciones de hipersensibilidad

Se han reportado reacciones de hipersensibilidad con MOUNJARO® en ensayos clínicos, en ocasiones graves (p. ej., urticaria y eccema). Si se presentan reacciones de hipersensibilidad, interrumpa el uso de MOUNJARO®; trate de inmediato según las normas asistenciales y monitoree hasta que se resuelvan los signos y síntomas. No usar en pacientes con una reacción seria de hipersensibilidad anterior a tirzepatida o a cualquiera de los excipientes en MOUNJARO® [ver sección de contraindicaciones].

Acta No. 03 de 2023 SEMNINMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Se han reportado casos de anafilaxia y angioedema con agonistas de los receptores del GLP-1. Use con precaución en pacientes con antecedentes de angioedema o anafilaxia con los agonistas de los receptores del GLP-1 porque se desconoce si dichos pacientes puedan estar predispuestos a estas reacciones con MOUNJARO®.

Lesión renal aguda

MOUNJARO se ha asociado con reacciones gastrointestinales adversas, que incluyen náuseas, vómito y diarrea [ver sección de reacciones adversas]. Estos eventos pueden conducir a la deshidratación, lo que puede ocasionar un deterioro en la función renal que incluye la lesión renal aguda.

Ha habido reportes posteriores a la comercialización de lesión renal aguda y empeoramiento de la falla renal crónica sobre pacientes tratados con agonistas de los receptores del GLP-1, que puede necesitar en ocasiones, hemodiálisis. Algunos de estos eventos se han reportado en pacientes sin una nefropatía preexistente conocida. La mayoría de los eventos reportados ocurrieron en pacientes que presentaron náuseas, vómito, diarrea o deshidratación. Monitoree la función renal cuando se inicie o se aumente de forma escalonada la dosis de MOUNJARO en pacientes con insuficiencia renal que reporten reacciones gastrointestinales adversas graves.

Uso en pacientes con enfermedad gastrointestinal grave

MOUNJARO no se ha estudiado en pacientes con enfermedad gastrointestinal grave, como la gastroparesia grave y, por lo tanto, no se recomienda en estos pacientes. El uso de MOUNJARO® se ha asociado con reacciones gastrointestinales.

Complicaciones de retinopatía diabética en pacientes con antecedentes de retinopatía diabética

La rápida mejora en el control de la glucosa se ha asociado con un empeoramiento temporal de la retinopatía diabética. MOUNJARO® no se ha estudiado en pacientes con retinopatía diabética no proliferativa que requieran terapia aguda, retinopatía diabética proliferativa o edema macular diabético. Los pacientes con antecedentes de retinopatía diabética deben monitorearse para la progresión de la retinopatía diabética.

Reacciones adversas:

Las siguientes reacciones adversas graves se describen a continuación o en otro sitio en la información para prescribir:

- Riesgo de tumores de las células C tiroideas.
- Pancreatitis
- Hipoglucemia con el uso simultáneo de secretagogos de insulina o insulina
- Hipersensibilidad
- Lesión renal aguda
- Enfermedad gastrointestinal grave

Acta No. 03 de 2023 SEMNNIMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Complicaciones de retinopatía diabética.

Experiencia en Estudios Clínicos

Debido a que los estudios clínicos se realizan en condiciones muy diversas, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un medicamento no se pueden comparar directamente con las tasas de los estudios clínicos para otro medicamento y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica.

Grupo de estudios comparativos con placebo

Los datos en la tabla 1 se derivan de 2 estudios comparativos con placebo (1 estudio de monoterapia y 1 estudio en combinación con insulina basal con o sin metformina) en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2. Estos datos reflejan la exposición de 718 pacientes a MONJAURO y una media de duración de la exposición a MONJAURO de 36.6 semanas. En los grupos de tratamiento, la media de la edad de los pacientes era de 58 años, el 4 % tenía 75 años o más y el 54 % eran hombres. La población era 57 % blanca, 3 % negra o afroamericana y 27 % asiática, 25 % se identificó como hispanos o latinos. En la visita basal, los pacientes tuvieron diabetes mellitus tipo 2 durante un promedio de 9.1 años y una media de la HbA1c del 8.1 %. Según lo evaluado en el examen oftalmoscópico en la línea de base, el 13 % de la población tenía retinopatía. En la visita basal, el eGFR era de ≥ 90 mL/min/1.73 m² en el 53%, 60 a 90 mL/min/1.73 m² en el 39%, 45 a 60 mL/min/1.73 m² en el 7% y 30 a 45 mL/min/1.73 m² en el 1% de los pacientes.

Grupo de estudios clínicos

La presencia de reacciones adversas también se evaluó en un gran grupo de pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 que participaron en 7 estudios clínicos, que incluyen dos estudios en pacientes japoneses que evaluaron el uso de MOUNJARO® como monoterapia y tratamiento complementario a los medicamentos orales o insulina. En este grupo, se trató un total de 5119 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con MONJAURO para una media de duración de 48.1 semanas. En los grupos de tratamiento, la media de la edad de los pacientes era de 58 años, el 4 % tenía 75 años o más y el 58 % eran hombres. La población era 65 % blanca, 3 % negra o afroamericana y 24 % asiática, 38 % se identificó como hispanos o latinos. En la visita basal, los pacientes tuvieron diabetes mellitus tipo 2 durante un promedio de 6.9 años y una media de la HbA1c del 8.3 %. Según lo evaluado en el examen oftalmoscópico en la visita basal, el 15 % de la población tenía retinopatía. En la visita basal, el eGFR era de ≥ 90 mL/min/1.73 m² en el 52%, 60 a 90 mL/min/1.73 m² en el 40%, 45 a 60 mL/min/1.73 m² en el 6% y 30 a 45 mL/min/1.73 m² en el 1% de los pacientes.

Reacciones adversas frecuentes

La tabla 1 muestra las reacciones adversas frecuentes, excepto hipoglucemia, asociadas con el uso de MOUNJARO® en el grupo de estudios comparativos con placebo. Estas reacciones adversas se presentaron de forma más frecuente con MOUNJARO® que con

Acta No. 03 de 2023 SEMNNIMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



el placebo y se presentaron en al menos el 5 % de los pacientes tratados con MOUNJARO®.

Tabla 1: Reacciones adversas en el grupo de estudios comparativos con placebo reportadas en ≥ 5 % de los pacientes adultos tratados con MOUNJARO® con diabetes mellitus tipo 2

Reacción adversa	Placebo (n = 235) %	MOUNJARO® 5 mg (n = 237) %	MOUNJARO® 10 mg (n = 240) %	MOUNJARO® 15 mg (n = 241) %
Náuseas	4	12	15	18
Diarrea	9	12	13	17
Disminución del apetito	1	5	10	11
Vómito	2	5	5	9
Estreñimiento	1	6	6	7
Dispepsia	3	8	8	5
Dolor abdominal	4	6	5	5

Nota: Los porcentajes reflejan el número de pacientes que reportaron la presencia de al menos 1 de estas reacciones adversas.

En el grupo de estudios clínicos, los tipos y la frecuencia de las reacciones adversas frecuentes, excepto hipoglucemia, fueron similares a aquellas enumeradas en la tabla 1.

Reacciones adversas gastrointestinales

En el grupo de estudios comparativos con placebo, las reacciones adversas gastrointestinales se presentaron con mayor frecuencia entre los pacientes que recibieron MOUNJARO® frente al placebo (placebo 20.4 %, MOUNJARO® 5 mg 37.1%, MOUNJARO® 10 mg 39.6% y MOUNJARO® 15 mg 43.6%). La mayoría de los pacientes que recibieron MOUNJARO® 5 mg (3.0 %), MOUNJARO® 10 mg (5.4 %), y MOUNJARO® 15 mg (6.6 %) interrumpieron el tratamiento debido a las reacciones adversas gastrointestinales frente a los pacientes que recibieron el placebo (0.4 %). La mayoría de los reportes de náuseas, vómito y/o diarrea se presentaron durante el aumento escalonado y la disminución a lo largo del tiempo. Para los pacientes que reportaron reacciones adversas gastrointestinales, la severidad máxima clasificada por el investigador de las reacciones adversas gastrointestinales de 5 mg, 10 mg y 15 mg de MOUNJARO® fue "leve" en el 69 %, 76 % y 76 % de los pacientes "moderada" en el 26 %, 23 % y 21 % de los pacientes o "grave" en el 5 %, 1 % y 3 % de los pacientes, respectivamente.

Las siguientes reacciones adversas gastrointestinales fueron reportadas en el grupo de estudios comparativos con placebo con una frecuencia < 5 % con MOUNJARO (frecuencias enumeradas, respectivamente, así: placebo; 5 mg; 10 mg; 15 mg): eructos (0.4 %, 3.0 %, 3.0 %, 3.0 %).



2.5 %, 3.3 %), flatulencia (0 %, 1.3 %, 2.5 %, 2.9 %), enfermedad por reflujo gastroesofágico (0.4 %, 1.7 %, 2.5 %, 1.7 %), distensión abdominal (0.4 %, 0.4 %, 2.9 %, 0.8 %).

Otras reacciones adversas

Hipoglucemia

La tabla 2 resume la incidencia de los eventos hipoglucémicos en los estudios comparativos con placebo.

Tabla 2: Reacciones adversas hipoglucémicas en estudios comparativos con placebo en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2

	Placebo	MOUNJARO® 5 mg	MOUNJARO® 10 mg	MOUNJARO® 15 mg
	%	%	%	%
Monoterapia				
(40 semanas) *	n = 115	n = 121	N=119	n = 120
Glucemia < 54 mg/dL	1	0	0	0
Hipoglucemia grave**	0	0	0	0
Tratamiento complementario a la insulina basal con o sin metformina				
(40 semanas) *	n = 120	n = 116	n = 119	n = 120
Glucemia < 54 mg/dL	13	16	19	14
Hipoglucemia grave**	0	0	2	1

* Refleja el periodo de tratamiento del estudio. Los datos incluyen los eventos que se presentaron durante las 4 semanas de seguimiento de seguridad libre de tratamiento. Se excluyen los eventos después de la introducción de un nuevo tratamiento reductor de glucosa.

** Episodios que requirieron la asistencia de otra persona para administrar de forma activa carbohidratos, glucagón u otras acciones de reanimación.

La hipoglucemia fue más frecuente cuando se utilizó MOUNJARO® en combinación con una sulfonilurea [ver estudios clínicos]. En un estudio clínico de hasta 104 semanas de tratamiento, cuando se administró con una sulfonilurea, la hipoglucemia (nivel de glucosa < 54 mg/dL) se presentó en el 13.8 %, 9.9 % y 12.8 % de los pacientes y la hipoglucemia grave se presentó en el 0.5 %, 0 % y 0.6 % de los pacientes tratados con MOUNJARO® 5 mg, 10 mg y 15 mg, respectivamente.

Aumento de la frecuencia cardíaca

En el grupo de estudios comparativos con placebo, el tratamiento con MOUNJARO® dio como resultado una media del aumento de la frecuencia cardíaca de 2 a 4 latidos por minuto

Acta No. 03 de 2023 SEMNINMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



en comparación con la media del aumento de 1 latido por minuto en los pacientes tratados con placebo. También se reportaron episodios de taquicardia sinusal con un aumento simultáneo desde la línea basal en la frecuencia cardíaca de ≥ 15 latidos por minuto en el 4.3 %, 4.6 %, 5.9 % y 10 % de los sujetos tratados con placebo, MOUNJARO® 5 mg, 10 mg y 15 mg, respectivamente.

Reacciones de hipersensibilidad

Se han reportado reacciones de hipersensibilidad con MOUNJARO® en estudios clínicos, en ocasiones graves (p. ej., urticaria y eccema). En los estudios clínicos comparativos con placebo, las reacciones de hipersensibilidad se reportaron en el 3.2 % de los pacientes tratados con MOUNJARO® en comparación con el 1.7 % de los pacientes tratados con placebo.

Reacciones en el punto de la inyección

En los estudios comparativos con placebo, las reacciones en el punto de la inyección se reportaron en el 3.2 % de los pacientes tratados con MOUNJARO® en comparación con el 0.4 % de los pacientes tratados con placebo.

Fatiga

En los estudios comparativos con placebo, la fatiga se reportó en el 1.5 % de los pacientes tratados con MOUNJARO® en comparación con el 0 % de los pacientes tratados con placebo.

Colelitiasis

En los estudios clínicos comparativos con placebo, el 0.3 % de los pacientes tratados con MOUNJARO® y el 0 % de los pacientes tratados con placebo reportaron colestiasis. La pérdida sustancial o rápida de peso puede aumentar el riesgo de colestiasis. Si se sospecha colestiasis, se recomiendan estudios de diagnóstico y un seguimiento clínico adecuado.

Anomalías de laboratorio

Aumento de amilasa y lipasa

En los estudios clínicos comparativos con placebo, el tratamiento con MOUNJARO® dio como resultado una media de los aumentos desde la línea basal en las concentraciones de amilasa pancreática sérica del 33 % al 38 % y las concentraciones de lipasa sérica del 31 % al 42 %. Los pacientes tratados con placebo tuvieron una media del aumento desde la línea basal en la amilasa pancreática del 4 % y no se observaron cambios en la lipasa. Se desconoce la significancia clínica de las elevaciones en la lipasa o amilasa con MOUNJARO® en la ausencia de otros signos y síntomas de pancreatitis.

Inmunogenicidad

De acuerdo con las propiedades potencialmente inmunogénicas de las formas farmacéuticas de proteínas y péptidos, los pacientes tratados con MOUNJARO® pueden desarrollar anticuerpos anti-tirzepatida. La detección de la formación de anticuerpos

Acta No. 03 de 2023 SEMNINMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



depende en gran medida de la sensibilidad y la especificidad del ensayo. Adicionalmente, la incidencia de positividad de los anticuerpos (incluidos los anticuerpos neutralizantes) observada en un ensayo, puede estar influenciada por varios factores, incluidos, la metodología del ensayo, manejo de la muestra, tiempo de la recolección de la muestra, medicamentos simultáneos y las enfermedades subyacentes. Por estas razones, la incidencia de los anticuerpos a tirzepatida en los estudios descritos a continuación no puede compararse directamente con la incidencia de los anticuerpos en otros estudios u otros productos.

En siete estudios clínicos, 2570 (51.1 %) pacientes tratados con MOUNJARO® desarrollaron anticuerpos anti- medicamento (ADA). 1705 (33.9 %) y 716 (14.2%) de pacientes positivos con ADA mostraron reactividad cruzada al GIP y GLP-1 naturales, respectivamente. De los 2570 pacientes tratados con MOUNJARO® que desarrollaron ADA a tirzepatida, 94 (1.9 % de la población global) y 107 (2.1 % de la población global) tuvieron anticuerpos neutralizantes contra la actividad de la tirzepatida sobre los receptores de GIP y GLP-1 y 43 (0.9 % de la población general) y 18 (0.4 % de la población general) tuvieron anticuerpos neutralizantes contra el GIP y GLP-1 naturales, respectivamente. No hubo evidencia de un perfil farmacocinético alterado o un impacto de la eficacia asociada con el desarrollo de los ADA. De los 5119 pacientes tratados con MOUNJARO®, 106 (2.1 %) pacientes que tuvieron ADA positivos y 73 (1.4 %) que tuvieron ADA negativos reportaron reacciones de hipersensibilidad y 119 (2.3 %) pacientes que tuvieron ADA positivos y 18 (0.4 %) que tuvieron ADA negativos reportaron reacciones en el punto de inyección. No hubo un patrón detectado entre el momento del evento a reportar y el estado del ADA y los eventos resueltos independientemente del estado del ADA.

Interacciones:

Uso simultáneo con secretagogos de insulina (p. ej., sulfonilurea) o con insulina
Cuando se inicie MOUNJARO®, considere reducir la dosis de los secretagogos de insulina administrados de forma simultánea (p. ej., sulfonilureas) o insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia.

Medicamentos orales

MOUNJARO® retarda el vaciado gástrico y, por ende, tiene la posibilidad de impactar la absorción de los medicamentos orales administrados de forma simultánea.

No se prevé que el tratamiento con tirzepatida de como resultado un impacto significativo a nivel clínico sobre los medicamentos administrados de forma oral. No se requiere ajustar la dosificación de los medicamentos simultáneos. Monitoree a los pacientes en los medicamentos orales que dependen de las concentraciones liminares para la eficacia y aquellos con un índice terapéutico reducido (p. ej., warfarina) cuando se administre de forma simultánea con MOUNJARO®.

Vía de administración: subcutánea

Acta No. 03 de 2023 SEMNNIMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Dosificación y Grupo etario:

Dosificación

La dosis inicial recomendada de MOUNJARO® es 2.5 mg inyectada de forma subcutánea una vez a la semana.

Después de 4 semanas, aumente la dosificación a 5 mg inyectada de forma subcutánea una vez a la semana.

Si se necesita un control glucémico adicional, aumente 2.5 mg de la dosificación después de por lo menos 4 semanas de la dosis actual.

La dosis máxima de MOUNJARO® es 15 mg inyectada de forma subcutánea una vez a la semana.

Si se omite una dosis, indique a los pacientes que administren MOUNJARO® lo antes posible dentro de los 4 días (96 horas) después de la dosis omitida. Si han pasado más de 4 días, salte la dosis omitida y administre la siguiente dosis en el día programado habitualmente. En cada caso, los pacientes pueden retomar su programa de dosificación habitual una vez a la semana.

El día de la administración semanal puede cambiarse si es necesario, siempre y cuando el tiempo entre las dos dosis sea de al menos 3 días (72 horas).

Uso en poblaciones específicas

Embarazo

Resumen de riesgos

Los datos disponibles con el uso de MOUNJARO® en mujeres embarazadas son insuficientes para evaluar el riesgo de anomalías congénitas importantes, abortos espontáneos u otros resultados adversos materno-fetales relacionados con el medicamento. Hay riesgos asociados a la madre y al feto con una diabetes mal controlada durante el embarazo.

En las ratas preñadas a las que se les administró tirzepatida durante la organogénesis, se presentaron reducciones en el crecimiento fetal y anomalías en la exposición clínica en ratas maternas con base en el AUC. En conejos a los que se les administró durante la organogénesis, se observaron reducciones en el crecimiento fetal en las exposiciones relacionadas clínicamente con base en el AUC. Estos efectos embriofetales en los animales coinciden con los efectos farmacológicos sobre el peso materno y el consumo de alimentos. Con base en los estudios de reproducción animal, puede haber riesgos para el feto por la exposición a la tirzepatida durante el embarazo. MOUNJARO® solo debe utilizarse durante el embarazo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

El riesgo de fondo estimado de anomalías congénitas importantes es del 6 al 10 % en mujeres con diabetes pregestacional con una HbA1c >7 % y se ha reportado tan alto como del 20 al 25 % en mujeres con una HbA1c > 10%. Se desconoce el riesgo de fondo estimado de abortos espontáneos para la población indicada. En la población general de los EE. UU.,

Acta No. 03 de 2023 SEMNINMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



el riesgo de fondo estimado de anomalías congénitas y abortos espontáneos en embarazos clínicamente reconocidos es del 2 al 4 % y del 15 al 20 %, respectivamente.

Habrà un estudio de seguridad en el embarazo para MOUNJARO®. Si se administra MOUNJARO® durante el embarazo, los profesionales sanitarios deben reportar la exposición a MOUNJARO® contactando a Eli Lilly and Company.

Consideraciones clínicas

Riesgo materno y/o embriofetal asociado con la enfermedad

La diabetes mal controlada en el embarazo aumenta el riesgo materno para la cetoacidosis diabética, preeclampsia, abortos espontáneos, parto prematuro o complicaciones en el parto. La diabetes mal controlada aumenta el riesgo fetal para las anomalías congénitas importantes, muerte fetal y morbilidad relacionada con macrosomía.

Datos

Datos con animales

En ratas preñadas a las que se administraron dosis subcutáneas de tirzepatida de 0.02, 0.1, 7 0.5 mg/kg dos veces por semana (0.03, 0.07 y 0.45 veces la MHRD de 15 mg una vez a la semana con base en el AUC) durante la organogénesis, se aumentaron las incidencias de las malformaciones externas, viscerales y esqueléticas, las variaciones en el desarrollo visceral y esquelético y se disminuyó el peso fetal que coincidió con las reducciones mediadas farmacológicamente en el peso corporal materno y el consumo de alimentos en 0.5 mg/kg. En las conejas preñadas a las que se administraron dosis subcutáneas de tirzepatida de 0.01, 0.03 y 0.1 mg/kg (0.01-, 0.06-, y 0.23 veces la MRHD) una vez a la semana durante la organogénesis se presentaron en todos los niveles de dosis, efectos mediados farmacológicamente sobre el sistema gastrointestinal que resultó en mortalidad materna o aborto en algunas conejas. La reducción en los pesos fetales asociada con la disminución del consumo materno de alimentos y los pesos corporales se observaron en 0.1 mg/kg. En un estudio prenatal-posnatal en F0 ratas maternas a las que se administró dosis subcutáneas de tirzepatida de 0.02, 0.10 o 0.25 mg/kg dos veces a la semana desde la implantación hasta la lactancia, F1 cachorros de F0 ratas maternas a los que se administró 0.25 mg/kg de tirzepatida tuvieron una menor media de peso corporal desde el nacimiento hasta el final del estudio para los machos y el día 56 posnatal para las hembras.

Lactancia

Resumen de riesgos

No hay datos sobre la presencia de tirzepatida en la leche humana o animal, ni sobre los efectos en los lactantes o en la producción de leche. Se deben considerar las ventajas en el desarrollo y la salud de la lactancia junto con la necesidad clínica de MOUNJARO® para

Acta No. 03 de 2023 SEMNNIMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



la madre y cualquier posible efecto adverso en el bebé lactante por MOUNJARO® o de la condición materna subyacente.

Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad y efectividad de MOUNJARO® en los pacientes pediátricos (menores de 18 años).

Uso geriátrico

En el grupo de 7 estudios clínicos, 1539 (30.1 %) pacientes tratados con MOUNJARO® tenían 65 años o más y 212 (4.1 %) tenían 75 años o más en la visita basal.

No se detectaron diferencias globales en la seguridad o eficacia entre estos pacientes y los más jóvenes, pero no se puede descartar una mayor sensibilidad en algunos individuos mayores.

Insuficiencia renal

No se recomienda el ajuste de la dosificación de MOUNJARO® para los pacientes con insuficiencia renal. En sujetos con insuficiencia renal, incluida la insuficiencia renal terminal (ESRD), no se observó ningún cambio en la farmacocinética (PK) de tirzepatida.

Insuficiencia hepática

No se recomienda el ajuste de la dosificación de MOUNJARO® para los pacientes con insuficiencia hepática. En un estudio farmacológico en sujetos con diversos grados de insuficiencia hepática, no se observó ningún cambio en la PK de tirzepatida.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Información Para Prescribir CDS11DIC2019 Proposed Truth Copy v2.0 (25May22) allegado mediante solicitud inicial

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado allega información preclínica y clínica, la información del programa de desarrollo clínico global SURPASS para tirzepatida comenzó a finales del 2018 e incluyó cinco ensayos de registro global y dos ensayos regionales en Japón. Estos estudios se realizaron en un período de 40 a 52 semanas

Acta No. 03 de 2023 SEMNNIMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



y evaluaron la eficacia y seguridad de tirzepatida de 5 mg, 10 mg y 15 mg. Estos pacientes habían padecido diabetes por un promedio de 5 a 13 años.

SURPASS-1 fue un estudio de 40 semanas que comparó la eficacia y seguridad de tirzepatida de 5 mg (N=121), 10 mg (N=121) y 15 mg (N=120) como monoterapia con placebo (N=113) en adultos con diabetes tipo 2 controlada inadecuadamente solo con dieta y ejercicio. A partir de un punto de referencia de HbA1c de 7,9%, tirzepatida redujo la HbA1c de los participantes en un promedio de 1,8% (5 mg) y 1,7% (10 mg y 15 mg) comparado con el resultado del 0,1% del placebo. En un objetivo secundario clave, a partir de un punto de referencia de peso de 85,7 kg, tirzepatida redujo en promedio el peso de los participantes en 6,3 kg (5 mg), 6,8 kg (10 mg) y 7,7 kg (15 mg) al compararlo con el resultado de 0,9 kg del placebo.^{2,3}

- **SURPASS-2** fue un estudio de 40 semanas que comparó la eficacia y seguridad de tirzepatida de 5 mg (N=470), 10 mg (N=469) y 15 mg (N=469) con semaglutida inyectable de 1 mg (N=468) en adultos con diabetes tipo 2 controlada inadecuadamente con ≥ 1500 mg por día de metformina solamente. A partir de un punto de referencia de HbA1c de 8,3%, tirzepatida redujo la HbA1c de los participantes en un promedio de 2,0%† (5 mg), 2,2%* (10 mg) y 2,3% (15 mg) al compararlo con el resultado de 1,9% de semaglutida. En un objetivo secundario clave, a partir de un punto de referencia de peso de 94 kg, tirzepatida redujo en promedio el peso de los participantes en 7,7 kg† (5 mg), 9,5 kg* (10 mg) y 11,3 kg* (15 mg) al compararlo con el resultado de 5,8 kg de semaglutida.^{4,5}

- **SURPASS-3** estudio de 52 semanas que comparó la eficacia de tirzepatida de 5 mg (N=358), 10 mg (N=360) y 15 mg (N=358) con insulina degludec titulada (N=359) en adultos con diabetes tipo 2 tratados con metformina con o sin un inhibidor SGLT2. A partir de un punto de referencia de HbA1c de 8,2%, tirzepatida redujo la HbA1c de los participantes en un promedio de 1,9% (5 mg), 2,0%* (10 mg) y 2,1%* (15 mg) al compararlo con el resultado de 1,3% de la insulina degludec. A partir de un punto de referencia de peso de 94,3 kg, tirzepatida redujo en promedio el peso de los participantes en 6,8 kg (5 mg), 9,5 kg (10 mg) y 11,3 kg (15 mg) al compararlo con un aumento de 1,8 kg con insulina degludec.

- **SURPASS-4** un estudio de 104 semanas que comparó la eficacia y seguridad de tirzepatida de 5 mg (N=328), 10 mg (N=326) y 15 mg (N=337) con insulina glargina (N=998) en adultos con diabetes tipo 2 controlada inadecuadamente, con un mínimo de uno y un máximo de tres medicamentos antihiper glucémicos orales (metformina, sulfonilureas o - 4 - inhibidores SGLT-2), que presentaban un mayor riesgo cardiovascular (CV). El objetivo primario clave se midió a las 52 semanas. A partir de un punto de referencia de HbA1c de 8,5%, tirzepatida redujo la HbA1c promedio de los participantes en un 2,1% (5 mg), 2,3% (10 mg) y 2,4% (15 mg) al compararlo con el resultado de 1,4% de insulina glargina. A partir de un punto de referencia de peso

Acta No. 03 de 2023 SEMNINMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



de 90,2 kg, tirzepatida redujo en promedio el peso de los participantes en 6,3 kg (5 mg), 9 kg (10 mg) y 10,4 kg (15 mg) al compararlo con un aumento de 1,81 kg con la insulina glargina.

• SURPASS-5 fue un estudio de 40 semanas que comparó la eficacia y seguridad de tirzepatida de 5 mg (N=116), 10 mg (N=118) y 15 mg (N=118) con placebo (N=119) en adultos con diabetes tipo 2 controlada inadecuadamente que ya se estaban tratados con insulina glargina, con o sin metformina. A partir de un punto de referencia de HbA1c de 8,3%, tirzepatida redujo la HbA1c de los participantes en un promedio de 2,1% (5 mg), 2,4% (10 mg) y 2,3% (15 mg) al compararlo con el resultado de 0,9% del placebo. A partir de un punto de referencia de peso de 95,2 kg, tirzepatida redujo en promedio el peso de los participantes en 5,4 kg (5 mg), 7,7 kg (10 mg) y 8,6 kg (15 mg) al compararlo con un aumento de 1,81 kg con placebo.

No se dispone aún información sobre potenciales riesgos del producto de la referencia a nivel de sistemas como cardiovascular y renal.

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

Composición:

- Cada 0.5 ml contiene 15 mg de Tirzepatida

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:

“Diabetes mellitus tipo 2

- **Cuando la dieta y el ejercicio no proveen control glicémico adecuado:**
- 1. **Para pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en terapia combinada, cuando metformina no logra el control glicémico bien sea sola o con otros medicamentos antidiabéticos, incluyendo insulina.**
- 2. **Para pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en quienes metformina está contraindicada o no se tolera.**

Contraindicaciones:

MOUNJARO® está contraindicado en pacientes con:

• **Antecedentes personales o familiares de carcinoma tiroideo medular (MTC) o en pacientes con síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (MEN 2).**

Acta No. 03 de 2023 SEMNINMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



•Hipersensibilidad seria conocida a tirzepatida o a cualquiera de los excipientes en MOUNJARO®.

Precauciones y advertencias:

Riesgo de tumores de las células C tiroideas

En ratas de ambos sexos, tirzepatida ocasionó un aumento en la incidencia de tumores de las células C tiroideas (adenomas y carcinomas) dependiente de la dosis y de la duración del tratamiento en estudio de 2 años en las exposiciones al plasma relacionadas clínicamente. No se conoce si MOUNJARO® ocasiona los tumores de las células C tiroideas, incluido el carcinoma tiroideo medular (MTC) en humanos, ya que no se ha determinado la pertinencia en humanos de los tumores de células C tiroideas inducidos por tirzepatida en roedores.

MOUNJARO® está contraindicado en pacientes con antecedentes personales o familiares de MTC o pacientes con MEN 2. Aconseje a los pacientes sobre los riesgos de MTC con el uso de MOUNJARO® e infórmeles de los síntomas de los tumores tiroideos (p. ej., una masa en el cuello, disfagia, disnea, ronquera continua).

El monitoreo rutinario de la calcitonina sérica o el ultrasonido de la tiroides tiene un valor incierto para la detección temprana del MTC en pacientes tratados con MOUNJARO®. Dicho monitoreo puede aumentar el riesgo de procedimientos innecesarios, debido a la baja especificidad de la prueba para la calcitonina sérica y una alta incidencia de antecedentes de enfermedad tiroidea. Los valores significativamente elevados de calcitonina sérica pueden indicar MTC y los pacientes con MTC tienen, por lo general, valores de calcitonina > 50 ng/L. Si se mide la calcitonina sérica y se encuentra que está elevada, el paciente debe examinarse más a fondo. Los pacientes con nódulos tiroideos observados en el examen físico o en las imágenes del cuello también deben examinarse más a fondo.

Pancreatitis

En estudios clínicos, se confirmaron 14 eventos de pancreatitis aguda por la adjudicación en 13 pacientes tratados con MOUNJARO® (0.23 pacientes por 100 años de exposición) frente a 3 eventos en pacientes tratados con el comparador (0.11 pacientes por 100 años de exposición).

Después de iniciar MOUNJARO®, observe atentamente a los pacientes para detectar signos y síntomas de pancreatitis (como el dolor abdominal severo continuo, que en ocasiones se irradia a la espalda y que puede o no estar acompañado de vómitos). Si se sospecha pancreatitis, debe interrumpirse MOUNJARO e iniciar la gestión adecuada. Si se confirma, no debe reiniciarse MOUNJARO®. MOUNJARO® no se ha estudiado en pacientes con antecedentes anteriores de pancreatitis. Se desconoce si los pacientes con antecedentes de pancreatitis tienen un riesgo más alto de desarrollar pancreatitis con MOUNJARO®.

En pacientes tratados con agonistas de los receptores del GLP-1, se ha observado pancreatitis aguda, incluida la necrotizante o la hemorrágica mortal y no mortal.

Acta No. 03 de 2023 SEMNINMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Hipoglucemia con el uso simultáneo de secretagogos de insulina o insulina

Los pacientes que reciben MOUNJARO® en combinación con un secretagogo de insulina (p. ej., sulfonilurea) o insulina pueden tener un aumento en el riesgo de hipoglucemia, incluida la hipoglucemia grave.

El riesgo de hipoglucemia puede disminuirse mediante la reducción de la dosis de sulfonilurea (u otro secretagogo de insulina administrado de forma simultánea) o insulina. Informe a los pacientes que utilizan estos medicamentos simultáneos de los riesgos de hipoglucemia y enséñeles los signos y síntomas de la hipoglucemia.

Reacciones de hipersensibilidad

Se han reportado reacciones de hipersensibilidad con MONJAURO en ensayos clínicos, en ocasiones graves (p. ej., urticaria y eccema). Si se presentan reacciones de hipersensibilidad, interrumpa el uso de MOUNJARO®; trate de inmediato según las normas asistenciales y monitoree hasta que se resuelvan los signos y síntomas. No usar en pacientes con una reacción seria de hipersensibilidad anterior a tirzepatida o a cualquiera de los excipientes en MOUNJARO® [ver sección de contraindicaciones].

Se han reportado casos de anafilaxia y angioedema con agonistas de los receptores del GLP-1. Use con precaución en pacientes con antecedentes de angioedema o anafilaxia con los agonistas de los receptores del GLP-1 porque se desconoce si dichos pacientes puedan estar predispuestos a estas reacciones con MOUNJARO®.

Lesión renal aguda

MONJAURO se ha asociado con reacciones gastrointestinales adversas, que incluyen náuseas, vómito y diarrea [ver sección de reacciones adversas]. Estos eventos pueden conducir a la deshidratación, lo que puede ocasionar un deterioro en la función renal que incluye la lesión renal aguda.

Ha habido reportes posteriores a la comercialización de lesión renal aguda y empeoramiento de la falla renal crónica sobre pacientes tratados con agonistas de los receptores del GLP-1, que puede necesitar en ocasiones, hemodiálisis. Algunos de estos eventos se han reportado en pacientes sin una nefropatía preexistente conocida. La mayoría de los eventos reportados ocurrieron en pacientes que presentaron náuseas, vómito, diarrea o deshidratación. Monitoree la función renal cuando se inicie o se aumente de forma escalonada la dosis de MOUNJARO en pacientes con insuficiencia renal que reporten reacciones gastrointestinales adversas graves.

Uso en pacientes con enfermedad gastrointestinal grave

Acta No. 03 de 2023 SEMNINMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



MOUNJAURO no se ha estudiado en pacientes con enfermedad gastrointestinal grave, como la gastroparesia grave y, por lo tanto, no se recomienda en estos pacientes. El uso de MOUNJARO® se ha asociado con reacciones gastrointestinales.

Efectos gastrointestinales

Tirzepatida se ha asociado a reacciones adversas gastrointestinales, que incluyen náuseas, vómitos y diarrea. Estas reacciones adversas pueden conducir a la deshidratación, que podría llevar a un deterioro de la función renal, incluyendo la insuficiencia renal aguda. Se debe informar a los pacientes tratados con tirzepatida sobre el riesgo potencial de deshidratación debido a las reacciones adversas gastrointestinales y tomar precauciones para evitar la depleción de líquidos y alteraciones de electrolitos. Esto se debe tener especialmente en cuenta en personas de edad avanzada, que pueden ser más susceptibles a estas complicaciones.

Complicaciones de retinopatía diabética en pacientes con antecedentes de retinopatía diabética

La rápida mejora en el control de la glucosa se ha asociado con un empeoramiento temporal de la retinopatía diabética. MOUNJARO® no se ha estudiado en pacientes con retinopatía diabética no proliferativa que requieran terapia aguda, retinopatía diabética proliferativa o edema macular diabético. Los pacientes con antecedentes de retinopatía diabética deben monitorearse para la progresión de la retinopatía diabética.

Reacciones adversas:

Las siguientes reacciones adversas graves se describen a continuación o en otro sitio en la información para prescribir:

- Riesgo de tumores de las células C tiroideas.
- Pancreatitis
- Hipoglucemia con el uso simultáneo de secretagogos de insulina o insulina
- Hipersensibilidad
- Lesión renal aguda
- Enfermedad gastrointestinal grave
- Complicaciones de retinopatía diabética.

Experiencia en Estudios Clínicos

Debido a que los estudios clínicos se realizan en condiciones muy diversas, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un medicamento no se pueden comparar directamente con las tasas de los estudios clínicos para otro medicamento y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica.

Grupo de estudios comparativos con placebo

Acta No. 03 de 2023 SEMNINMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Los datos en la tabla 1 se derivan de 2 estudios comparativos con placebo (1 estudio de monoterapia y 1 estudio en combinación con insulina basal con o sin metformina) en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2. Estos datos reflejan la exposición de 718 pacientes a MONJAURO y una media de duración de la exposición a MONJAURO de 36.6 semanas. En los grupos de tratamiento, la media de la edad de los pacientes era de 58 años, el 4 % tenía 75 años o más y el 54 % eran hombres. La población era 57 % blanca, 3 % negra o afroamericana y 27 % asiática, 25 % se identificó como hispanos o latinos. En la visita basal, los pacientes tuvieron diabetes mellitus tipo 2 durante un promedio de 9.1 años y una media de la HbA1c del 8.1 %. Según lo evaluado en el examen oftalmoscópico en la línea de base, el 13 % de la población tenía retinopatía. En la visita basal, el eGFR era de ≥ 90 mL/min/1.73 m² en el 53%, 60 a 90 mL/min/1.73 m² en el 39%, 45 a 60 mL/min/1.73 m² en el 7% y 30 a 45 mL/min/1.73 m² en el 1% de los pacientes.

Grupo de estudios clínicos

La presencia de reacciones adversas también se evaluó en un gran grupo de pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 que participaron en 7 estudios clínicos, que incluyen dos estudios en pacientes japoneses que evaluaron el uso de MOUNJARO® como monoterapia y tratamiento complementario a los medicamentos orales o insulina. En este grupo, se trató un total de 5119 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con MONJAURO para una media de duración de 48.1 semanas. En los grupos de tratamiento, la media de la edad de los pacientes era de 58 años, el 4 % tenía 75 años o más y el 58 % eran hombres. La población era 65 % blanca, 3 % negra o afroamericana y 24 % asiática, 38 % se identificó como hispanos o latinos. En la visita basal, los pacientes tuvieron diabetes mellitus tipo 2 durante un promedio de 6.9 años y una media de la HbA1c del 8.3 %. Según lo evaluado en el examen oftalmoscópico en la visita basal, el 15 % de la población tenía retinopatía. En la visita basal, el eGFR era de ≥ 90 mL/min/1.73 m² en el 52%, 60 a 90 mL/min/1.73 m² en el 40%, 45 a 60 mL/min/1.73 m² en el 6% y 30 a 45 mL/min/1.73 m² en el 1% de los pacientes.

Reacciones adversas frecuentes

La tabla 1 muestra las reacciones adversas frecuentes, excepto hipoglucemia, asociadas con el uso de MOUNJARO® en el grupo de estudios comparativos con placebo. Estas reacciones adversas se presentaron de forma más frecuente con MOUNJARO® que con el placebo y se presentaron en al menos el 5 % de los pacientes tratados con MOUNJARO®.

Tabla 1: Reacciones adversas en el grupo de estudios comparativos con placebo reportadas en ≥ 5 % de los pacientes adultos tratados con MOUNJARO® con diabetes mellitus tipo 2

Acta No. 03 de 2023 SEMNINIMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Reacción adversa	Placebo (n = 235) %	MOUNJARO® 5 mg (n = 237) %	MOUNJARO® 10 mg (n = 240) %	MOUNJARO® 15 mg (n = 241) %
Náuseas	4	12	15	18
Diarrea	9	12	13	17
Disminución del apetito	1	5	10	11
Vómito	2	5	5	9
Estreñimiento	1	6	6	7
Dispepsia	3	8	8	5
Dolor abdominal	4	6	5	5

Nota: Los porcentajes reflejan el número de pacientes que reportaron la presencia de al menos 1 de estas reacciones adversas.

En el grupo de estudios clínicos, los tipos y la frecuencia de las reacciones adversas frecuentes, excepto hipoglucemia, fueron similares a aquellas enumeradas en la tabla 1.

Reacciones adversas gastrointestinales

En el grupo de estudios comparativos con placebo, las reacciones adversas gastrointestinales se presentaron con mayor frecuencia entre los pacientes que recibieron MOUNJARO® frente al placebo (placebo 20.4 %, MOUNJARO® 5 mg 37.1%, MOUNJARO® 10 mg 39.6% y MOUNJARO® 15 mg 43.6%). La mayoría de los pacientes que recibieron MOUNJARO® 5 mg (3.0 %), MOUNJARO® 10 mg (5.4 %), y MOUNJARO® 15 mg (6.6 %) interrumpieron el tratamiento debido a las reacciones adversas gastrointestinales frente a los pacientes que recibieron el placebo (0.4 %). La mayoría de los reportes de náuseas, vómito y/o diarrea se presentaron durante el aumento escalonado y la disminución a lo largo del tiempo. Para los pacientes que reportaron reacciones adversas gastrointestinales, la severidad máxima clasificada por el investigador de las reacciones adversas gastrointestinales de 5 mg, 10 mg y 15 mg de MOUNJARO® fue "leve" en el 69 %, 76 % y 76 % de los pacientes "moderada" en el 26 %, 23 % y 21 % de los pacientes o "grave" en el 5 %, 1 % y 3 % de los pacientes, respectivamente.

Las siguientes reacciones adversas gastrointestinales fueron reportadas en el grupo de estudios comparativos con placebo con una frecuencia < 5 % con MONJAURO (frecuencias enumeradas, respectivamente, así: placebo; 5 mg; 10 mg; 15 mg): eructos (0.4 %, 3.0 %, 2.5 %, 3.3 %), flatulencia (0 %, 1.3 %, 2.5 %, 2.9 %), enfermedad por reflujo gastroesofágico (0.4 %, 1.7 %, 2.5 %, 1.7 %), distensión abdominal (0.4 %, 0.4 %, 2.9 %, 0.8 %).

Otras reacciones adversas

Acta No. 03 de 2023 SEMNNIMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Hipoglucemia

La tabla 2 resume la incidencia de los eventos hipoglucémicos en los estudios comparativos con placebo.

Tabla 2: Reacciones adversas hipoglucémicas en estudios comparativos con placebo en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2

	Placebo %	MOUNJARO® 5 mg %	MOUNJARO® 10 mg %	MOUNJARO® 15 mg %
Monoterapia				
(40 semanas) *	n = 115	n = 121	N=119	n = 120
Glucemia < 54 mg/dL	1	0	0	0
Hipoglucemia grave**	0	0	0	0
Tratamiento complementario a la insulina basal con o sin metformina				
(40 semanas) *	n = 120	n = 116	n = 119	n = 120
Glucemia < 54 mg/dL	13	16	19	14
Hipoglucemia grave**	0	0	2	1

* Refleja el periodo de tratamiento del estudio. Los datos incluyen los eventos que se presentaron durante las 4 semanas de seguimiento de seguridad libre de tratamiento. Se excluyen los eventos después de la introducción de un nuevo tratamiento reductor de glucosa.

** Episodios que requirieron la asistencia de otra persona para administrar de forma activa carbohidratos, glucagón u otras acciones de reanimación.

La hipoglucemia fue más frecuente cuando se utilizó MOUNJARO® en combinación con una sulfonilurea [ver estudios clínicos]. En un estudio clínico de hasta 104 semanas de tratamiento, cuando se administró con una sulfonilurea, la hipoglucemia (nivel de glucosa < 54 mg/dL) se presentó en el 13.8 %, 9.9 % y 12.8 % de los pacientes y la hipoglucemia grave se presentó en el 0.5 %, 0 % y 0.6 % de los pacientes tratados con MOUNJARO® 5 mg, 10 mg y 15 mg, respectivamente.

Aumento de la frecuencia cardíaca

En el grupo de estudios comparativos con placebo, el tratamiento con MOUNJARO® dio como resultado una media del aumento de la frecuencia cardíaca de 2 a 4 latidos por minuto en comparación con la media del aumento de 1 latido por minuto en los pacientes tratados con placebo. También se reportaron episodios de taquicardia sinusal con un aumento simultáneo desde la línea basal en la frecuencia cardíaca de ≥ 15 latidos por minuto en el 4.3 %, 4.6 %, 5.9 % y 10 % de los sujetos tratados con placebo, MOUNJARO® 5 mg, 10 mg y 15 mg, respectivamente.

Acta No. 03 de 2023 SEMNNIMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Reacciones de hipersensibilidad

Se han reportado reacciones de hipersensibilidad con MOUNJARO® en estudios clínicos, en ocasiones graves (p. ej., urticaria y eccema). En los estudios clínicos comparativos con placebo, las reacciones de hipersensibilidad se reportaron en el 3.2 % de los pacientes tratados con MOUNJARO® en comparación con el 1.7 % de los pacientes tratados con placebo.

Reacciones en el punto de la inyección

En los estudios comparativos con placebo, las reacciones en el punto de la inyección se reportaron en el 3.2 % de los pacientes tratados con MOUNJARO® en comparación con el 0.4 % de los pacientes tratados con placebo.

Fatiga

En los estudios comparativos con placebo, la fatiga se reportó en el 1.5 % de los pacientes tratados con MOUNJARO® en comparación con el 0 % de los pacientes tratados con placebo.

Colelitiasis

En los estudios clínicos comparativos con placebo, el 0.3 % de los pacientes tratados con MOUNJARO® y el 0 % de los pacientes tratados con placebo reportaron colestiasis. La pérdida sustancial o rápida de peso puede aumentar el riesgo de colestiasis. Si se sospecha colestiasis, se recomiendan estudios de diagnóstico y un seguimiento clínico adecuado.

Anomalías de laboratorio

Aumento de amilasa y lipasa

En los estudios clínicos comparativos con placebo, el tratamiento con MOUNJARO® dio como resultado una media de los aumentos desde la línea basal en las concentraciones de amilasa pancreática sérica del 33 % al 38 % y las concentraciones de lipasa sérica del 31 % al 42 %. Los pacientes tratados con placebo tuvieron una media del aumento desde la línea basal en la amilasa pancreática del 4 % y no se observaron cambios en la lipasa. Se desconoce la significancia clínica de las elevaciones en la lipasa o amilasa con MOUNJARO® en la ausencia de otros signos y síntomas de pancreatitis.

Inmunogenicidad

De acuerdo con las propiedades potencialmente inmunogénicas de las formas farmacéuticas de proteínas y péptidos, los pacientes tratados con MOUNJARO® pueden desarrollar anticuerpos anti-tirzepatida. La detección de la formación de anticuerpos depende en gran medida de la sensibilidad y la especificidad del ensayo. Adicionalmente, la incidencia de positividad de los anticuerpos (incluidos los anticuerpos neutralizantes) observada en un ensayo, puede estar influenciada por varios factores, incluidos, la metodología del ensayo, manejo de la muestra, tiempo

Acta No. 03 de 2023 SEMNINMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



de la recolección de la muestra, medicamentos simultáneos y las enfermedades subyacentes. Por estas razones, la incidencia de los anticuerpos a tirzepatida en los estudios descritos a continuación no puede compararse directamente con la incidencia de los anticuerpos en otros estudios u otros productos.

En siete estudios clínicos, 2570 (51.1 %) pacientes tratados con MOUNJARO® desarrollaron anticuerpos anti- medicamento (ADA). 1705 (33.9 %) y 716 (14.2%) de pacientes positivos con ADA mostraron reactividad cruzada al GIP y GLP-1 naturales, respectivamente. De los 2570 pacientes tratados con MOUNJARO® que desarrollaron ADA a tirzepatida, 94 (1.9 % de la población global) y 107 (2.1 % de la población global) tuvieron anticuerpos neutralizantes contra la actividad de la tirzepatida sobre los receptores de GIP y GLP-1 y 43 (0.9 % de la población general) y 18 (0.4 % de la población general) tuvieron anticuerpos neutralizantes contra el GIP y GLP-1 naturales, respectivamente. No hubo evidencia de un perfil farmacocinético alterado o un impacto de la eficacia asociada con el desarrollo de los ADA. De los 5119 pacientes tratados con MOUNJARO®, 106 (2.1 %) pacientes que tuvieron ADA positivos y 73 (1.4 %) que tuvieron ADA negativos reportaron reacciones de hipersensibilidad y 119 (2.3 %) pacientes que tuvieron ADA positivos y 18 (0.4 %) que tuvieron ADA negativos reportaron reacciones en el punto de inyección. No hubo un patrón detectado entre el momento del evento a reportar y el estado del ADA y los eventos resueltos independientemente del estado del ADA.

Interacciones:

Uso simultáneo con secretagogos de insulina (p. ej., sulfonilurea) o con insulina
Cuando se inicie MOUNJARO®, considere reducir la dosis de los secretagogos de insulina administrados de forma simultánea (p. ej., sulfonilureas) o insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia.

Medicamentos orales

MOUNJARO® retarda el vaciado gástrico y, por ende, tiene la posibilidad de impactar la absorción de los medicamentos orales administrados de forma simultánea.

No se prevé que el tratamiento con tirzepatida de como resultado un impacto significativo a nivel clínico sobre los medicamentos administrados de forma oral. No se requiere ajustar la dosificación de los medicamentos simultáneos. Monitoree a los pacientes en los medicamentos orales que dependen de las concentraciones liminares para la eficacia y aquellos con un índice terapéutico reducido (p. ej., warfarina) cuando se administre de forma simultánea con MOUNJARO®.

Vía de administración: subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Acta No. 03 de 2023 SEMNINMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Dosificación

La dosis inicial recomendada de MOUNJARO® es 2.5 mg inyectada de forma subcutánea una vez a la semana.

Después de 4 semanas, aumente la dosificación a 5 mg inyectada de forma subcutánea una vez a la semana.

Si se necesita un control glucémico adicional, aumente 2.5 mg de la dosificación después de por lo menos 4 semanas de la dosis actual.

La dosis máxima de MOUNJARO® es 15 mg inyectada de forma subcutánea una vez a la semana.

Si se omite una dosis, indique a los pacientes que administren MOUNJARO® lo antes posible dentro de los 4 días (96 horas) después de la dosis omitida. Si han pasado más de 4 días, salte la dosis omitida y administre la siguiente dosis en el día programado habitualmente. En cada caso, los pacientes pueden retomar su programa de dosificación habitual una vez a la semana.

El día de la administración semanal puede cambiarse si es necesario, siempre y cuando el tiempo entre las dos dosis sea de al menos 3 días (72 horas).

Uso en poblaciones específicas

Embarazo

No hay datos o son limitados relativos al uso de tirzepatida en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción. No se recomienda el uso de tirzepatida durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos.

Resumen de riesgos

Los datos disponibles con el uso de MOUNJARO® en mujeres embarazadas son insuficientes para evaluar el riesgo de anomalías congénitas importantes, abortos espontáneos u otros resultados adversos materno-fetales relacionados con el medicamento. Hay riesgos asociados a la madre y al feto con una diabetes mal controlada durante el embarazo.

En las ratas preñadas a las que se les administró tirzepatida durante la organogénesis, se presentaron reducciones en el crecimiento fetal y anomalías en la exposición clínica en ratas maternas con base en el AUC. En conejos a los que se les administró durante la organogénesis, se observaron reducciones en el crecimiento fetal en las exposiciones relacionadas clínicamente con base en el AUC. Estos efectos embrionofetales en los animales coinciden con los efectos farmacológicos sobre el peso materno y el consumo de alimentos. Con base en los estudios de reproducción animal, puede haber riesgos para el feto por la exposición a la tirzepatida durante el embarazo. MOUNJARO® solo debe utilizarse durante el embarazo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

Acta No. 03 de 2023 SEMNINMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



El riesgo de fondo estimado de anomalías congénitas importantes es del 6 al 10 % en mujeres con diabetes pregestacional con una HbA1c >7 % y se ha reportado tan alto como del 20 al 25 % en mujeres con una HbA1c > 10%. Se desconoce el riesgo de fondo estimado de abortos espontáneos para la población indicada. En la población general de los EE. UU., el riesgo de fondo estimado de anomalías congénitas y abortos espontáneos en embarazos clínicamente reconocidos es del 2 al 4 % y del 15 al 20 %, respectivamente.

Habrà un estudio de seguridad en el embarazo para MOUNJARO®. Si se administra MOUNJARO® durante el embarazo, los profesionales sanitarios deben reportar la exposición a MOUNJARO® contactando a Eli Lilly and Company.

Consideraciones clínicas

Riesgo materno y/o embriofetal asociado con la enfermedad

La diabetes mal controlada en el embarazo aumenta el riesgo materno para la cetoacidosis diabética, preeclampsia, abortos espontáneos, parto prematuro o complicaciones en el parto. La diabetes mal controlada aumenta el riesgo fetal para las anomalías congénitas importantes, muerte fetal y morbilidad relacionada con macrosomía.

Datos

Datos con animales

En ratas preñadas a las que se administraron dosis subcutáneas de tirzepatida de 0.02, 0.1, 7 0.5 mg/kg dos veces por semana (0.03, 0.07 y 0.45 veces la MHRD de 15 mg una vez a la semana con base en el AUC) durante la organogénesis, se aumentaron las incidencias de las malformaciones externas, viscerales y esqueléticas, las variaciones en el desarrollo visceral y esquelético y se disminuyó el peso fetal que coincidió con las reducciones mediadas farmacológicamente en el peso corporal materno y el consumo de alimentos en 0.5 mg/kg. En las conejas preñadas a las que se administraron dosis subcutáneas de tirzepatida de 0.01, 0.03 y 0.1 mg/kg (0.01-, 0.06-, y 0.23 veces la MRHD) una vez a la semana durante la organogénesis se presentaron en todos los niveles de dosis, efectos mediados farmacológicamente sobre el sistema gastrointestinal que resultó en mortalidad materna o aborto en algunas conejas. La reducción en los pesos fetales asociada con la disminución del consumo materno de alimentos y los pesos corporales se observaron en 0.1 mg/kg. En un estudio prenatal-posnatal en F0 ratas maternas a las que se administró dosis subcutáneas de tirzepatida de 0.02, 0.10 o 0.25 mg/kg dos veces a la semana desde la implantación hasta la lactancia, F1 cachorros de F0 ratas maternas a los que se administró 0.25 mg/kg de tirzepatida tuvieron una menor media de peso corporal desde el nacimiento hasta el final del estudio para los machos y el día 56 posnatal para las hembras.

Acta No. 03 de 2023 SEMNINMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Lactancia

Resumen de riesgos

No hay datos sobre la presencia de tirzepatida en la leche humana o animal, ni sobre los efectos en los lactantes o en la producción de leche. Se deben considerar las ventajas en el desarrollo y la salud de la lactancia junto con la necesidad clínica de MOUNJARO® para la madre y cualquier posible efecto adverso en el bebé lactante por MOUNJARO® o de la condición materna subyacente.

Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad y efectividad de MOUNJARO® en los pacientes pediátricos (menores de 18 años).

Uso geriátrico

En el grupo de 7 estudios clínicos, 1539 (30.1 %) pacientes tratados con MOUNJARO® tenían 65 años o más y 212 (4.1 %) tenían 75 años o más en la visita basal.

No se detectaron diferencias globales en la seguridad o eficacia entre estos pacientes y los más jóvenes, pero no se puede descartar una mayor sensibilidad en algunos individuos mayores.

Insuficiencia renal

No se recomienda el ajuste de la dosificación de MOUNJARO® para los pacientes con insuficiencia renal. En sujetos con insuficiencia renal, incluida la insuficiencia renal terminal (ESRD), no se observó ningún cambio en la farmacocinética (PK) de tirzepatida.

Insuficiencia hepática

No se recomienda el ajuste de la dosificación de MOUNJARO® para los pacientes con insuficiencia hepática. En un estudio farmacológico en sujetos con diversos grados de insuficiencia hepática, no se observó ningún cambio en la PK de tirzepatida.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 8.2.3.0.N10

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

La Sala solicita al interesado aportar elementos para demostrar la no similaridad del principio activo tirzepatida con respecto a otros agentes agonistas GIP/GLP1, teniendo en cuenta que la no similaridad farmacológica se debe traducir en diferencias en el perfil de eficacia clínica.

Acta No. 03 de 2023 SEMNNIMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



3.1.1.7. MOUNJARO® 10 MG

Expediente : 20232216
Radicado : 20221138430
Fecha : 8/07/2022
Interesado : ELI LILLY AND COMPANY

Composición:

- Cada 0,5 ml contiene 10 mg de Tirzepatida

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:

MOUNJARO® está indicado como un complemento a la dieta y actividad física para mejorar el control glucémico en adultos con diabetes mellitus tipo 2.

Contraindicaciones:

MOUNJARO® está contraindicado en pacientes con:

- Antecedentes personales o familiares de carcinoma tiroideo medular (MTC) o en pacientes con síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (MEN 2).
- Hipersensibilidad seria conocida a tirzepatida o a cualquiera de los excipientes en MOUNJARO®.

Precauciones y advertencias:

Riesgo de tumores de las células C tiroideas

En ratas de ambos sexos, tirzepatida ocasionó un aumento en la incidencia de tumores de las células C tiroideas (adenomas y carcinomas) dependiente de la dosis y de la duración del tratamiento en estudio de 2 años en las exposiciones al plasma relacionadas clínicamente. No se conoce si MOUNJARO® ocasiona los tumores de las células C tiroideas, incluido el carcinoma tiroideo medular (MTC) en humanos, ya que no se ha determinado la pertinencia en humanos de los tumores de células C tiroideas inducidos por tirzepatida en roedores.

MOUNJARO® está contraindicado en pacientes con antecedentes personales o familiares de MTC o pacientes con MEN 2. Aconseje a los pacientes sobre los riesgos de MTC con el uso de MOUNJARO® e infórmeles de los síntomas de los tumores tiroideos (p. ej., una masa en el cuello, disfagia, disnea, ronquera continua).

Acta No. 03 de 2023 SEMNIMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



El monitoreo rutinario de la calcitonina sérica o el ultrasonido de la tiroides tiene un valor incierto para la detección temprana del MTC en pacientes tratados con MOUNJARO®. Dicho monitoreo puede aumentar el riesgo de procedimientos innecesarios, debido a la baja especificidad de la prueba para la calcitonina sérica y una alta incidencia de antecedentes de enfermedad tiroidea. Los valores significativamente elevados de calcitonina sérica pueden indicar MTC y los pacientes con MTC tienen, por lo general, valores de calcitonina > 50 ng/L. Si se mide la calcitonina sérica y se encuentra que está elevada, el paciente debe examinarse más a fondo. Los pacientes con nódulos tiroideos observados en el examen físico o en las imágenes del cuello también deben examinarse más a fondo.

Pancreatitis

En estudios clínicos, se confirmaron 14 eventos de pancreatitis aguda por la adjudicación en 13 pacientes tratados con MOUNJARO® (0.23 pacientes por 100 años de exposición) frente a 3 eventos en pacientes tratados con el comparador (0.11 pacientes por 100 años de exposición).

Después de iniciar MOUNJARO®, observe atentamente a los pacientes para detectar signos y síntomas de pancreatitis (como el dolor abdominal severo continuo, que en ocasiones se irradia a la espalda y que puede o no estar acompañado de vómitos). Si se sospecha pancreatitis, debe interrumpirse MOUNJARO® e iniciar la gestión adecuada. Si se confirma, no debe reiniciarse MOUNJARO®. MOUNJARO® no se ha estudiado en pacientes con antecedentes anteriores de pancreatitis. Se desconoce si los pacientes con antecedentes de pancreatitis tienen un riesgo más alto de desarrollar pancreatitis con MOUNJARO®.

En pacientes tratados con agonistas de los receptores del GLP-1, se ha observado pancreatitis aguda, incluida la necrotizante o la hemorrágica mortal y no mortal.

Hipoglucemia con el uso simultáneo de secretagogos de insulina o insulina

Los pacientes que reciben MOUNJARO® en combinación con un secretagogo de insulina (p. ej., sulfonilurea) o insulina pueden tener un aumento en el riesgo de hipoglucemia, incluida la hipoglucemia grave.

El riesgo de hipoglucemia puede disminuirse mediante la reducción de la dosis de sulfonilurea (u otro secretagogo de insulina administrado de forma simultánea) o insulina. Informe a los pacientes que utilizan estos medicamentos simultáneos de los riesgos de hipoglucemia y enséñeles los signos y síntomas de la hipoglucemia.

Reacciones de hipersensibilidad

Se han reportado reacciones de hipersensibilidad con MOUNJARO® en ensayos clínicos, en ocasiones graves (p. ej., urticaria y eccema). Si se presentan reacciones de hipersensibilidad, interrumpa el uso de MOUNJARO®; trate de inmediato según las normas asistenciales y monitoree hasta que se resuelvan los signos y síntomas. No usar en pacientes con una reacción seria de hipersensibilidad anterior a tirzepatida o a cualquiera de los excipientes en MOUNJARO® [ver sección de contraindicaciones].

Acta No. 03 de 2023 SEMNINMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Se han reportado casos de anafilaxia y angioedema con agonistas de los receptores del GLP-1. Use con precaución en pacientes con antecedentes de angioedema o anafilaxia con los agonistas de los receptores del GLP-1 porque se desconoce si dichos pacientes puedan estar predispuestos a estas reacciones con MOUNJARO®.

Lesión renal aguda

MOUNJARO se ha asociado con reacciones gastrointestinales adversas, que incluyen náuseas, vómito y diarrea [ver sección de reacciones adversas]. Estos eventos pueden conducir a la deshidratación, lo que puede ocasionar un deterioro en la función renal que incluye la lesión renal aguda.

Ha habido reportes posteriores a la comercialización de lesión renal aguda y empeoramiento de la falla renal crónica sobre pacientes tratados con agonistas de los receptores del GLP-1, que puede necesitar en ocasiones, hemodiálisis. Algunos de estos eventos se han reportado en pacientes sin una nefropatía preexistente conocida. La mayoría de los eventos reportados ocurrieron en pacientes que presentaron náuseas, vómito, diarrea o deshidratación. Monitoree la función renal cuando se inicie o se aumente de forma escalonada la dosis de MOUNJARO en pacientes con insuficiencia renal que reporten reacciones gastrointestinales adversas graves.

Uso en pacientes con enfermedad gastrointestinal grave

MOUNJARO no se ha estudiado en pacientes con enfermedad gastrointestinal grave, como la gastroparesia grave y, por lo tanto, no se recomienda en estos pacientes. El uso de MOUNJARO® se ha asociado con reacciones gastrointestinales.

Complicaciones de retinopatía diabética en pacientes con antecedentes de retinopatía diabética

La rápida mejora en el control de la glucosa se ha asociado con un empeoramiento temporal de la retinopatía diabética. MOUNJARO® no se ha estudiado en pacientes con retinopatía diabética no proliferativa que requieran terapia aguda, retinopatía diabética proliferativa o edema macular diabético. Los pacientes con antecedentes de retinopatía diabética deben monitorearse para la progresión de la retinopatía diabética.

Reacciones adversas:

Las siguientes reacciones adversas graves se describen a continuación o en otro sitio en la información para prescribir:

- Riesgo de tumores de las células C tiroideas.
- Pancreatitis
- Hipoglucemia con el uso simultáneo de secretagogos de insulina o insulina
- Hipersensibilidad
- Lesión renal aguda
- Enfermedad gastrointestinal grave

Acta No. 03 de 2023 SEMNIMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Complicaciones de retinopatía diabética.

Experiencia en Estudios Clínicos

Debido a que los estudios clínicos se realizan en condiciones muy diversas, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un medicamento no se pueden comparar directamente con las tasas de los estudios clínicos para otro medicamento y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica.

Grupo de estudios comparativos con placebo

Los datos en la tabla 1 se derivan de 2 estudios comparativos con placebo (1 estudio de monoterapia y 1 estudio en combinación con insulina basal con o sin metformina) en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2. Estos datos reflejan la exposición de 718 pacientes a MONJAURO y una media de duración de la exposición a MONJAURO de 36.6 semanas. En los grupos de tratamiento, la media de la edad de los pacientes era de 58 años, el 4 % tenía 75 años o más y el 54 % eran hombres. La población era 57 % blanca, 3 % negra o afroamericana y 27 % asiática, 25 % se identificó como hispanos o latinos. En la visita basal, los pacientes tuvieron diabetes mellitus tipo 2 durante un promedio de 9.1 años y una media de la HbA1c del 8.1 %. Según lo evaluado en el examen oftalmoscópico en la línea de base, el 13 % de la población tenía retinopatía. En la visita basal, el eGFR era de ≥ 90 mL/min/1.73 m² en el 53%, 60 a 90 mL/min/1.73 m² en el 39%, 45 a 60 mL/min/1.73 m² en el 7% y 30 a 45 mL/min/1.73 m² en el 1% de los pacientes.

Grupo de estudios clínicos

La presencia de reacciones adversas también se evaluó en un gran grupo de pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 que participaron en 7 estudios clínicos, que incluyen dos estudios en pacientes japoneses que evaluaron el uso de MOUNJARO® como monoterapia y tratamiento complementario a los medicamentos orales o insulina. En este grupo, se trató un total de 5119 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con MONJAURO para una media de duración de 48.1 semanas. En los grupos de tratamiento, la media de la edad de los pacientes era de 58 años, el 4 % tenía 75 años o más y el 58 % eran hombres. La población era 65 % blanca, 3 % negra o afroamericana y 24 % asiática, 38 % se identificó como hispanos o latinos. En la visita basal, los pacientes tuvieron diabetes mellitus tipo 2 durante un promedio de 6.9 años y una media de la HbA1c del 8.3 %. Según lo evaluado en el examen oftalmoscópico en la visita basal, el 15 % de la población tenía retinopatía. En la visita basal, el eGFR era de ≥ 90 mL/min/1.73 m² en el 52%, 60 a 90 mL/min/1.73 m² en el 40%, 45 a 60 mL/min/1.73 m² en el 6% y 30 a 45 mL/min/1.73 m² en el 1% de los pacientes.

Reacciones adversas frecuentes

La tabla 1 muestra las reacciones adversas frecuentes, excepto hipoglucemia, asociadas con el uso de MOUNJARO® en el grupo de estudios comparativos con placebo. Estas reacciones adversas se presentaron de forma más frecuente con MOUNJARO® que con

Acta No. 03 de 2023 SEMNNIMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



el placebo y se presentaron en al menos el 5 % de los pacientes tratados con MOUNJARO®.

Tabla 1: Reacciones adversas en el grupo de estudios comparativos con placebo reportadas en ≥ 5 % de los pacientes adultos tratados con MOUNJARO® con diabetes mellitus tipo 2

Reacción adversa	Placebo (n = 235) %	MOUNJARO® 5 mg (n = 237) %	MOUNJARO® 10 mg (n = 240) %	MOUNJARO® 15 mg (n = 241) %
Náuseas	4	12	15	18
Diarrea	9	12	13	17
Disminución del apetito	1	5	10	11
Vómito	2	5	5	9
Estreñimiento	1	6	6	7
Dispepsia	3	8	8	5
Dolor abdominal	4	6	5	5

Nota: Los porcentajes reflejan el número de pacientes que reportaron la presencia de al menos 1 de estas reacciones adversas.

En el grupo de estudios clínicos, los tipos y la frecuencia de las reacciones adversas frecuentes, excepto hipoglucemia, fueron similares a aquellas enumeradas en la tabla 1.

Reacciones adversas gastrointestinales

En el grupo de estudios comparativos con placebo, las reacciones adversas gastrointestinales se presentaron con mayor frecuencia entre los pacientes que recibieron MOUNJARO® frente al placebo (placebo 20.4 %, MOUNJARO® 5 mg 37.1%, MOUNJARO® 10 mg 39.6% y MOUNJARO® 15 mg 43.6%). La mayoría de los pacientes que recibieron MOUNJARO® 5 mg (3.0 %), MOUNJARO® 10 mg (5.4 %), y MOUNJARO® 15 mg (6.6 %) interrumpieron el tratamiento debido a las reacciones adversas gastrointestinales frente a los pacientes que recibieron el placebo (0.4 %). La mayoría de los reportes de náuseas, vómito y/o diarrea se presentaron durante el aumento escalonado y la disminución a lo largo del tiempo. Para los pacientes que reportaron reacciones adversas gastrointestinales, la severidad máxima clasificada por el investigador de las reacciones adversas gastrointestinales de 5 mg, 10 mg y 15 mg de MOUNJARO® fue "leve" en el 69 %, 76 % y 76 % de los pacientes "moderada" en el 26 %, 23 % y 21 % de los pacientes o "grave" en el 5 %, 1 % y 3 % de los pacientes, respectivamente.

Las siguientes reacciones adversas gastrointestinales fueron reportadas en el grupo de estudios comparativos con placebo con una frecuencia < 5 % con MOUNJARO (frecuencias enumeradas, respectivamente, así: placebo; 5 mg; 10 mg; 15 mg): eructos (0.4 %, 3.0 %, 3.0 %, 3.0 %).

Acta No. 03 de 2023 SEMNINMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



2.5 %, 3.3 %), flatulencia (0 %, 1.3 %, 2.5 %, 2.9 %), enfermedad por reflujo gastroesofágico (0.4 %, 1.7 %, 2.5 %, 1.7 %), distensión abdominal (0.4 %, 0.4 %, 2.9 %, 0.8 %).

Otras reacciones adversas

Hipoglucemia

La tabla 2 resume la incidencia de los eventos hipoglucémicos en los estudios comparativos con placebo.

Tabla 2: Reacciones adversas hipoglucémicas en estudios comparativos con placebo en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2

	Placebo	MOUNJARO® 5 mg	MOUNJARO® 10 mg	MOUNJARO® 15 mg
	%	%	%	%
Monoterapia				
(40 semanas) *	n = 115	n = 121	N=119	n = 120
Glucemia < 54 mg/dL	1	0	0	0
Hipoglucemia grave**	0	0	0	0
Tratamiento complementario a la insulina basal con o sin metformina				
(40 semanas) *	n = 120	n = 116	n = 119	n = 120
Glucemia < 54 mg/dL	13	16	19	14
Hipoglucemia grave**	0	0	2	1

* Refleja el periodo de tratamiento del estudio. Los datos incluyen los eventos que se presentaron durante las 4 semanas de seguimiento de seguridad libre de tratamiento. Se excluyen los eventos después de la introducción de un nuevo tratamiento reductor de glucosa.

** Episodios que requirieron la asistencia de otra persona para administrar de forma activa carbohidratos, glucagón u otras acciones de reanimación.

La hipoglucemia fue más frecuente cuando se utilizó MOUNJARO® en combinación con una sulfonilurea [ver estudios clínicos]. En un estudio clínico de hasta 104 semanas de tratamiento, cuando se administró con una sulfonilurea, la hipoglucemia (nivel de glucosa < 54 mg/dL) se presentó en el 13.8 %, 9.9 % y 12.8 % de los pacientes y la hipoglucemia grave se presentó en el 0.5 %, 0 % y 0.6 % de los pacientes tratados con MOUNJARO® 5 mg, 10 mg y 15 mg, respectivamente.

Aumento de la frecuencia cardíaca

En el grupo de estudios comparativos con placebo, el tratamiento con MOUNJARO® dio como resultado una media del aumento de la frecuencia cardíaca de 2 a 4 latidos por minuto

Acta No. 03 de 2023 SEMNINMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



en comparación con la media del aumento de 1 latido por minuto en los pacientes tratados con placebo. También se reportaron episodios de taquicardia sinusal con un aumento simultáneo desde la línea basal en la frecuencia cardíaca de ≥ 15 latidos por minuto en el 4.3 %, 4.6 %, 5.9 % y 10 % de los sujetos tratados con placebo, MOUNJARO® 5 mg, 10 mg y 15 mg, respectivamente.

Reacciones de hipersensibilidad

Se han reportado reacciones de hipersensibilidad con MOUNJARO® en estudios clínicos, en ocasiones graves (p. ej., urticaria y eccema). En los estudios clínicos comparativos con placebo, las reacciones de hipersensibilidad se reportaron en el 3.2 % de los pacientes tratados con MOUNJARO® en comparación con el 1.7 % de los pacientes tratados con placebo.

Reacciones en el punto de la inyección

En los estudios comparativos con placebo, las reacciones en el punto de la inyección se reportaron en el 3.2 % de los pacientes tratados con MOUNJARO® en comparación con el 0.4 % de los pacientes tratados con placebo.

Fatiga

En los estudios comparativos con placebo, la fatiga se reportó en el 1.5 % de los pacientes tratados con MOUNJARO® en comparación con el 0 % de los pacientes tratados con placebo.

Colelitiasis

En los estudios clínicos comparativos con placebo, el 0.3 % de los pacientes tratados con MOUNJARO® y el 0 % de los pacientes tratados con placebo reportaron colestiasis. La pérdida sustancial o rápida de peso puede aumentar el riesgo de colestiasis. Si se sospecha colestiasis, se recomiendan estudios de diagnóstico y un seguimiento clínico adecuado.

Anomalías de laboratorio

Aumento de amilasa y lipasa

En los estudios clínicos comparativos con placebo, el tratamiento con MOUNJARO® dio como resultado una media de los aumentos desde la línea basal en las concentraciones de amilasa pancreática sérica del 33 % al 38 % y las concentraciones de lipasa sérica del 31 % al 42 %. Los pacientes tratados con placebo tuvieron una media del aumento desde la línea basal en la amilasa pancreática del 4 % y no se observaron cambios en la lipasa. Se desconoce la significancia clínica de las elevaciones en la lipasa o amilasa con MOUNJARO® en la ausencia de otros signos y síntomas de pancreatitis.

Inmunogenicidad

De acuerdo con las propiedades potencialmente inmunogénicas de las formas farmacéuticas de proteínas y péptidos, los pacientes tratados con MOUNJARO® pueden desarrollar anticuerpos anti-tirzepatida. La detección de la formación de anticuerpos

Acta No. 03 de 2023 SEMNINMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



depende en gran medida de la sensibilidad y la especificidad del ensayo. Adicionalmente, la incidencia de positividad de los anticuerpos (incluidos los anticuerpos neutralizantes) observada en un ensayo, puede estar influenciada por varios factores, incluidos, la metodología del ensayo, manejo de la muestra, tiempo de la recolección de la muestra, medicamentos simultáneos y las enfermedades subyacentes. Por estas razones, la incidencia de los anticuerpos a tirzepatida en los estudios descritos a continuación no puede compararse directamente con la incidencia de los anticuerpos en otros estudios u otros productos.

En siete estudios clínicos, 2570 (51.1 %) pacientes tratados con MOUNJARO® desarrollaron anticuerpos anti- medicamento (ADA). 1705 (33.9 %) y 716 (14.2%) de pacientes positivos con ADA mostraron reactividad cruzada al GIP y GLP-1 naturales, respectivamente. De los 2570 pacientes tratados con MOUNJARO® que desarrollaron ADA a tirzepatida, 94 (1.9 % de la población global) y 107 (2.1 % de la población global) tuvieron anticuerpos neutralizantes contra la actividad de la tirzepatida sobre los receptores de GIP y GLP-1 y 43 (0.9 % de la población general) y 18 (0.4 % de la población general) tuvieron anticuerpos neutralizantes contra el GIP y GLP-1 naturales, respectivamente. No hubo evidencia de un perfil farmacocinético alterado o un impacto de la eficacia asociada con el desarrollo de los ADA. De los 5119 pacientes tratados con MOUNJARO®, 106 (2.1 %) pacientes que tuvieron ADA positivos y 73 (1.4 %) que tuvieron ADA negativos reportaron reacciones de hipersensibilidad y 119 (2.3 %) pacientes que tuvieron ADA positivos y 18 (0.4 %) que tuvieron ADA negativos reportaron reacciones en el punto de inyección. No hubo un patrón detectado entre el momento del evento a reportar y el estado del ADA y los eventos resueltos independientemente del estado del ADA.

Interacciones:

Uso simultáneo con secretagogos de insulina (p. ej., sulfonilurea) o con insulina
Cuando se inicie MOUNJARO®, considere reducir la dosis de los secretagogos de insulina administrados de forma simultánea (p. ej., sulfonilureas) o insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia.

Medicamentos orales

MOUNJARO® retarda el vaciado gástrico y, por ende, tiene la posibilidad de impactar la absorción de los medicamentos orales administrados de forma simultánea.

No se prevé que el tratamiento con tirzepatida de como resultado un impacto significativo a nivel clínico sobre los medicamentos administrados de forma oral. No se requiere ajustar la dosificación de los medicamentos simultáneos. Monitoree a los pacientes en los medicamentos orales que dependen de las concentraciones liminares para la eficacia y aquellos con un índice terapéutico reducido (p. ej., warfarina) cuando se administre de forma simultánea con MOUNJARO®.

Vía de administración: subcutánea

Acta No. 03 de 2023 SEMNNIMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Dosificación y Grupo etario:

Dosificación

La dosis inicial recomendada de MOUNJARO® es 2.5 mg inyectada de forma subcutánea una vez a la semana.

Después de 4 semanas, aumente la dosificación a 5 mg inyectada de forma subcutánea una vez a la semana.

Si se necesita un control glucémico adicional, aumente 2.5 mg de la dosificación después de por lo menos 4 semanas de la dosis actual.

La dosis máxima de MOUNJARO® es 15 mg inyectada de forma subcutánea una vez a la semana.

Si se omite una dosis, indique a los pacientes que administren MOUNJARO® lo antes posible dentro de los 4 días (96 horas) después de la dosis omitida. Si han pasado más de 4 días, salte la dosis omitida y administre la siguiente dosis en el día programado habitualmente. En cada caso, los pacientes pueden retomar su programa de dosificación habitual una vez a la semana.

El día de la administración semanal puede cambiarse si es necesario, siempre y cuando el tiempo entre las dos dosis sea de al menos 3 días (72 horas).

Uso en poblaciones específicas

Embarazo

Resumen de riesgos

Los datos disponibles con el uso de MOUNJARO® en mujeres embarazadas son insuficientes para evaluar el riesgo de anomalías congénitas importantes, abortos espontáneos u otros resultados adversos materno-fetales relacionados con el medicamento. Hay riesgos asociados a la madre y al feto con una diabetes mal controlada durante el embarazo.

En las ratas preñadas a las que se les administró tirzepatida durante la organogénesis, se presentaron reducciones en el crecimiento fetal y anomalías en la exposición clínica en ratas maternas con base en el AUC. En conejos a los que se les administró durante la organogénesis, se observaron reducciones en el crecimiento fetal en las exposiciones relacionadas clínicamente con base en el AUC. Estos efectos embriofetales en los animales coinciden con los efectos farmacológicos sobre el peso materno y el consumo de alimentos. Con base en los estudios de reproducción animal, puede haber riesgos para el feto por la exposición a la tirzepatida durante el embarazo. MOUNJARO® solo debe utilizarse durante el embarazo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

El riesgo de fondo estimado de anomalías congénitas importantes es del 6 al 10 % en mujeres con diabetes pregestacional con una HbA1c >7 % y se ha reportado tan alto como del 20 al 25 % en mujeres con una HbA1c > 10%. Se desconoce el riesgo de fondo estimado de abortos espontáneos para la población indicada. En la población general de los EE. UU.,

Acta No. 03 de 2023 SEMNINMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



el riesgo de fondo estimado de anomalías congénitas y abortos espontáneos en embarazos clínicamente reconocidos es del 2 al 4 % y del 15 al 20 %, respectivamente.

Habrà un estudio de seguridad en el embarazo para MOUNJARO®. Si se administra MOUNJARO® durante el embarazo, los profesionales sanitarios deben reportar la exposición a MOUNJARO® contactando a Eli Lilly and Company.

Consideraciones clínicas

Riesgo materno y/o embriofetal asociado con la enfermedad

La diabetes mal controlada en el embarazo aumenta el riesgo materno para la cetoacidosis diabética, preeclampsia, abortos espontáneos, parto prematuro o complicaciones en el parto. La diabetes mal controlada aumenta el riesgo fetal para las anomalías congénitas importantes, muerte fetal y morbilidad relacionada con macrosomía.

Datos

Datos con animales

En ratas preñadas a las que se administraron dosis subcutáneas de tirzepatida de 0.02, 0.1, 7 0.5 mg/kg dos veces por semana (0.03, 0.07 y 0.45 veces la MHRD de 15 mg una vez a la semana con base en el AUC) durante la organogénesis, se aumentaron las incidencias de las malformaciones externas, viscerales y esqueléticas, las variaciones en el desarrollo visceral y esquelético y se disminuyó el peso fetal que coincidió con las reducciones mediadas farmacológicamente en el peso corporal materno y el consumo de alimentos en 0.5 mg/kg. En las conejas preñadas a las que se administraron dosis subcutáneas de tirzepatida de 0.01, 0.03 y 0.1 mg/kg (0.01-, 0.06-, y 0.23 veces la MRHD) una vez a la semana durante la organogénesis se presentaron en todos los niveles de dosis, efectos mediados farmacológicamente sobre el sistema gastrointestinal que resultó en mortalidad materna o aborto en algunas conejas. La reducción en los pesos fetales asociada con la disminución del consumo materno de alimentos y los pesos corporales se observaron en 0.1 mg/kg. En un estudio prenatal-posnatal en F0 ratas maternas a las que se administró dosis subcutáneas de tirzepatida de 0.02, 0.10 o 0.25 mg/kg dos veces a la semana desde la implantación hasta la lactancia, F1 cachorros de F0 ratas maternas a los que se administró 0.25 mg/kg de tirzepatida tuvieron una menor media de peso corporal desde el nacimiento hasta el final del estudio para los machos y el día 56 posnatal para las hembras.

Lactancia

Resumen de riesgos

No hay datos sobre la presencia de tirzepatida en la leche humana o animal, ni sobre los efectos en los lactantes o en la producción de leche. Se deben considerar las ventajas en el desarrollo y la salud de la lactancia junto con la necesidad clínica de MOUNJARO® para

Acta No. 03 de 2023 SEMNINMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



la madre y cualquier posible efecto adverso en el bebé lactante por MOUNJARO® o de la condición materna subyacente.

Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad y efectividad de MOUNJARO® en los pacientes pediátricos (menores de 18 años).

Uso geriátrico

En el grupo de 7 estudios clínicos, 1539 (30.1 %) pacientes tratados con MOUNJARO® tenían 65 años o más y 212 (4.1 %) tenían 75 años o más en la visita basal.

No se detectaron diferencias globales en la seguridad o eficacia entre estos pacientes y los más jóvenes, pero no se puede descartar una mayor sensibilidad en algunos individuos mayores.

Insuficiencia renal

No se recomienda el ajuste de la dosificación de MOUNJARO® para los pacientes con insuficiencia renal. En sujetos con insuficiencia renal, incluida la insuficiencia renal terminal (ESRD), no se observó ningún cambio en la farmacocinética (PK) de tirzepatida.

Insuficiencia hepática

No se recomienda el ajuste de la dosificación de MOUNJARO® para los pacientes con insuficiencia hepática. En un estudio farmacológico en sujetos con diversos grados de insuficiencia hepática, no se observó ningún cambio en la PK de tirzepatida.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Información Para Prescribir CDS11DIC2019 Proposed Truth Copy v2.0 (25May22) allegado mediante solicitud inicial

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado allega información preclínica y clínica, la información del programa de desarrollo clínico global SURPASS para tirzepatida comenzó a finales del 2018 e incluyó cinco ensayos de registro global y dos ensayos regionales en Japón. Estos estudios se realizaron en un período de 40 a 52 semanas

Acta No. 03 de 2023 SEMNNIMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



y evaluaron la eficacia y seguridad de tirzepatida de 5 mg, 10 mg y 15 mg. Estos pacientes habían padecido diabetes por un promedio de 5 a 13 años.

SURPASS-1 fue un estudio de 40 semanas que comparó la eficacia y seguridad de tirzepatida de 5 mg (N=121), 10 mg (N=121) y 15 mg (N=120) como monoterapia con placebo (N=113) en adultos con diabetes tipo 2 controlada inadecuadamente solo con dieta y ejercicio. A partir de un punto de referencia de HbA1c de 7,9%, tirzepatida redujo la HbA1c de los participantes en un promedio de 1,8% (5 mg) y 1,7% (10 mg y 15 mg) comparado con el resultado del 0,1% del placebo. En un objetivo secundario clave, a partir de un punto de referencia de peso de 85,7 kg, tirzepatida redujo en promedio el peso de los participantes en 6,3 kg (5 mg), 6,8 kg (10 mg) y 7,7 kg (15 mg) al compararlo con el resultado de 0,9 kg del placebo.^{2,3}

- **SURPASS-2** fue un estudio de 40 semanas que comparó la eficacia y seguridad de tirzepatida de 5 mg (N=470), 10 mg (N=469) y 15 mg (N=469) con semaglutida inyectable de 1 mg (N=468) en adultos con diabetes tipo 2 controlada inadecuadamente con ≥ 1500 mg por día de metformina solamente. A partir de un punto de referencia de HbA1c de 8,3%, tirzepatida redujo la HbA1c de los participantes en un promedio de 2,0%† (5 mg), 2,2%* (10 mg) y 2,3% (15 mg) al compararlo con el resultado de 1,9% de semaglutida. En un objetivo secundario clave, a partir de un punto de referencia de peso de 94 kg, tirzepatida redujo en promedio el peso de los participantes en 7,7 kg† (5 mg), 9,5 kg* (10 mg) y 11,3 kg* (15 mg) al compararlo con el resultado de 5,8 kg de semaglutida.^{4,5}

- **SURPASS-3** estudio de 52 semanas que comparó la eficacia de tirzepatida de 5 mg (N=358), 10 mg (N=360) y 15 mg (N=358) con insulina degludec titulada (N=359) en adultos con diabetes tipo 2 tratados con metformina con o sin un inhibidor SGLT2. A partir de un punto de referencia de HbA1c de 8,2%, tirzepatida redujo la HbA1c de los participantes en un promedio de 1,9% (5 mg), 2,0%* (10 mg) y 2,1%* (15 mg) al compararlo con el resultado de 1,3% de la insulina degludec. A partir de un punto de referencia de peso de 94,3 kg, tirzepatida redujo en promedio el peso de los participantes en 6,8 kg (5 mg), 9,5 kg (10 mg) y 11,3 kg (15 mg) al compararlo con un aumento de 1,8 kg con insulina degludec.

- **SURPASS-4** un estudio de 104 semanas que comparó la eficacia y seguridad de tirzepatida de 5 mg (N=328), 10 mg (N=326) y 15 mg (N=337) con insulina glargina (N=998) en adultos con diabetes tipo 2 controlada inadecuadamente, con un mínimo de uno y un máximo de tres medicamentos antihiper glucémicos orales (metformina, sulfonilureas o - 4 - inhibidores SGLT-2), que presentaban un mayor riesgo cardiovascular (CV). El objetivo primario clave se midió a las 52 semanas. A partir de un punto de referencia de HbA1c de 8,5%, tirzepatida redujo la HbA1c promedio de los participantes en un 2,1% (5 mg), 2,3% (10 mg) y 2,4% (15 mg) al compararlo con el resultado de 1,4% de insulina glargina. A partir de un punto de referencia de peso

Acta No. 03 de 2023 SEMNNIMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



de 90,2 kg, tirzepatida redujo en promedio el peso de los participantes en 6,3 kg (5 mg), 9 kg (10 mg) y 10,4 kg (15 mg) al compararlo con un aumento de 1,81 kg con la insulina glargina.

• SURPASS-5 fue un estudio de 40 semanas que comparó la eficacia y seguridad de tirzepatida de 5 mg (N=116), 10 mg (N=118) y 15 mg (N=118) con placebo (N=119) en adultos con diabetes tipo 2 controlada inadecuadamente que ya se estaban tratados con insulina glargina, con o sin metformina. A partir de un punto de referencia de HbA1c de 8,3%, tirzepatida redujo la HbA1c de los participantes en un promedio de 2,1% (5 mg), 2,4% (10 mg) y 2,3% (15 mg) al compararlo con el resultado de 0,9% del placebo. A partir de un punto de referencia de peso de 95,2 kg, tirzepatida redujo en promedio el peso de los participantes en 5,4 kg (5 mg), 7,7 kg (10 mg) y 8,6 kg (15 mg) al compararlo con un aumento de 1,81 kg con placebo.

No se dispone aún información sobre potenciales riesgos del producto de la referencia a nivel de sistemas como cardiovascular y renal.

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

Composición:

- Cada 0,5 ml contiene 10 mg de Tirzepatida

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:

“Diabetes mellitus tipo 2

- **Cuando la dieta y el ejercicio no proveen control glicémico adecuado:**
- 1. **Para pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en terapia combinada, cuando metformina no logra el control glicémico bien sea sola o con otros medicamentos antidiabéticos, incluyendo insulina.**
- 2. **Para pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en quienes metformina está contraindicada o no se tolera.**

Contraindicaciones:

MOUNJARO® está contraindicado en pacientes con:

• **Antecedentes personales o familiares de carcinoma tiroideo medular (MTC) o en pacientes con síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (MEN 2).**

Acta No. 03 de 2023 SEMNINMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



•Hipersensibilidad seria conocida a tirzepatida o a cualquiera de los excipientes en MOUNJARO®.

Precauciones y advertencias:

Riesgo de tumores de las células C tiroideas

En ratas de ambos sexos, tirzepatida ocasionó un aumento en la incidencia de tumores de las células C tiroideas (adenomas y carcinomas) dependiente de la dosis y de la duración del tratamiento en estudio de 2 años en las exposiciones al plasma relacionadas clínicamente. No se conoce si MOUNJARO® ocasiona los tumores de las células C tiroideas, incluido el carcinoma tiroideo medular (MTC) en humanos, ya que no se ha determinado la pertinencia en humanos de los tumores de células C tiroideas inducidos por tirzepatida en roedores.

MOUNJARO® está contraindicado en pacientes con antecedentes personales o familiares de MTC o pacientes con MEN 2. Aconseje a los pacientes sobre los riesgos de MTC con el uso de MOUNJARO® e infórmeles de los síntomas de los tumores tiroideos (p. ej., una masa en el cuello, disfagia, disnea, ronquera continua).

El monitoreo rutinario de la calcitonina sérica o el ultrasonido de la tiroides tiene un valor incierto para la detección temprana del MTC en pacientes tratados con MOUNJARO®. Dicho monitoreo puede aumentar el riesgo de procedimientos innecesarios, debido a la baja especificidad de la prueba para la calcitonina sérica y una alta incidencia de antecedentes de enfermedad tiroidea. Los valores significativamente elevados de calcitonina sérica pueden indicar MTC y los pacientes con MTC tienen, por lo general, valores de calcitonina > 50 ng/L. Si se mide la calcitonina sérica y se encuentra que está elevada, el paciente debe examinarse más a fondo. Los pacientes con nódulos tiroideos observados en el examen físico o en las imágenes del cuello también deben examinarse más a fondo.

Pancreatitis

En estudios clínicos, se confirmaron 14 eventos de pancreatitis aguda por la adjudicación en 13 pacientes tratados con MOUNJARO® (0.23 pacientes por 100 años de exposición) frente a 3 eventos en pacientes tratados con el comparador (0.11 pacientes por 100 años de exposición).

Después de iniciar MOUNJARO®, observe atentamente a los pacientes para detectar signos y síntomas de pancreatitis (como el dolor abdominal severo continuo, que en ocasiones se irradia a la espalda y que puede o no estar acompañado de vómitos). Si se sospecha pancreatitis, debe interrumpirse MOUNJARO e iniciar la gestión adecuada. Si se confirma, no debe reiniciarse MOUNJARO®. MOUNJARO® no se ha estudiado en pacientes con antecedentes anteriores de pancreatitis. Se desconoce si los pacientes con antecedentes de pancreatitis tienen un riesgo más alto de desarrollar pancreatitis con MOUNJARO®.

En pacientes tratados con agonistas de los receptores del GLP-1, se ha observado pancreatitis aguda, incluida la necrotizante o la hemorrágica mortal y no mortal.

Acta No. 03 de 2023 SEMNINMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Hipoglucemia con el uso simultáneo de secretagogos de insulina o insulina

Los pacientes que reciben MOUNJARO® en combinación con un secretagogo de insulina (p. ej., sulfonilurea) o insulina pueden tener un aumento en el riesgo de hipoglucemia, incluida la hipoglucemia grave.

El riesgo de hipoglucemia puede disminuirse mediante la reducción de la dosis de sulfonilurea (u otro secretagogo de insulina administrado de forma simultánea) o insulina. Informe a los pacientes que utilizan estos medicamentos simultáneos de los riesgos de hipoglucemia y enséñeles los signos y síntomas de la hipoglucemia.

Reacciones de hipersensibilidad

Se han reportado reacciones de hipersensibilidad con MONJAURO en ensayos clínicos, en ocasiones graves (p. ej., urticaria y eccema). Si se presentan reacciones de hipersensibilidad, interrumpa el uso de MOUNJARO®; trate de inmediato según las normas asistenciales y monitoree hasta que se resuelvan los signos y síntomas. No usar en pacientes con una reacción seria de hipersensibilidad anterior a tirzepatida o a cualquiera de los excipientes en MOUNJARO® [ver sección de contraindicaciones].

Se han reportado casos de anafilaxia y angioedema con agonistas de los receptores del GLP-1. Use con precaución en pacientes con antecedentes de angioedema o anafilaxia con los agonistas de los receptores del GLP-1 porque se desconoce si dichos pacientes puedan estar predispuestos a estas reacciones con MOUNJARO®.

Lesión renal aguda

MONJAURO se ha asociado con reacciones gastrointestinales adversas, que incluyen náuseas, vómito y diarrea [ver sección de reacciones adversas]. Estos eventos pueden conducir a la deshidratación, lo que puede ocasionar un deterioro en la función renal que incluye la lesión renal aguda.

Ha habido reportes posteriores a la comercialización de lesión renal aguda y empeoramiento de la falla renal crónica sobre pacientes tratados con agonistas de los receptores del GLP-1, que puede necesitar en ocasiones, hemodiálisis. Algunos de estos eventos se han reportado en pacientes sin una nefropatía preexistente conocida. La mayoría de los eventos reportados ocurrieron en pacientes que presentaron náuseas, vómito, diarrea o deshidratación. Monitoree la función renal cuando se inicie o se aumente de forma escalonada la dosis de MOUNJARO en pacientes con insuficiencia renal que reporten reacciones gastrointestinales adversas graves.

Uso en pacientes con enfermedad gastrointestinal grave

Acta No. 03 de 2023 SEMNINMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



MOUNJAURO no se ha estudiado en pacientes con enfermedad gastrointestinal grave, como la gastroparesia grave y, por lo tanto, no se recomienda en estos pacientes. El uso de MOUNJARO® se ha asociado con reacciones gastrointestinales.

Efectos gastrointestinales

Tirzepatida se ha asociado a reacciones adversas gastrointestinales, que incluyen náuseas, vómitos y diarrea. Estas reacciones adversas pueden conducir a la deshidratación, que podría llevar a un deterioro de la función renal, incluyendo la insuficiencia renal aguda. Se debe informar a los pacientes tratados con tirzepatida sobre el riesgo potencial de deshidratación debido a las reacciones adversas gastrointestinales y tomar precauciones para evitar la depleción de líquidos y alteraciones de electrolitos. Esto se debe tener especialmente en cuenta en personas de edad avanzada, que pueden ser más susceptibles a estas complicaciones.

Complicaciones de retinopatía diabética en pacientes con antecedentes de retinopatía diabética

La rápida mejora en el control de la glucosa se ha asociado con un empeoramiento temporal de la retinopatía diabética. MOUNJARO® no se ha estudiado en pacientes con retinopatía diabética no proliferativa que requieran terapia aguda, retinopatía diabética proliferativa o edema macular diabético. Los pacientes con antecedentes de retinopatía diabética deben monitorearse para la progresión de la retinopatía diabética.

Reacciones adversas:

Las siguientes reacciones adversas graves se describen a continuación o en otro sitio en la información para prescribir:

- Riesgo de tumores de las células C tiroideas.
- Pancreatitis
- Hipoglucemia con el uso simultáneo de secretagogos de insulina o insulina
- Hipersensibilidad
- Lesión renal aguda
- Enfermedad gastrointestinal grave
- Complicaciones de retinopatía diabética.

Experiencia en Estudios Clínicos

Debido a que los estudios clínicos se realizan en condiciones muy diversas, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un medicamento no se pueden comparar directamente con las tasas de los estudios clínicos para otro medicamento y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica.

Grupo de estudios comparativos con placebo

Acta No. 03 de 2023 SEMNNIMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Los datos en la tabla 1 se derivan de 2 estudios comparativos con placebo (1 estudio de monoterapia y 1 estudio en combinación con insulina basal con o sin metformina) en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2. Estos datos reflejan la exposición de 718 pacientes a MONJAURO y una media de duración de la exposición a MONJAURO de 36.6 semanas. En los grupos de tratamiento, la media de la edad de los pacientes era de 58 años, el 4 % tenía 75 años o más y el 54 % eran hombres. La población era 57 % blanca, 3 % negra o afroamericana y 27 % asiática, 25 % se identificó como hispanos o latinos. En la visita basal, los pacientes tuvieron diabetes mellitus tipo 2 durante un promedio de 9.1 años y una media de la HbA1c del 8.1 %. Según lo evaluado en el examen oftalmoscópico en la línea de base, el 13 % de la población tenía retinopatía. En la visita basal, el eGFR era de ≥ 90 mL/min/1.73 m² en el 53%, 60 a 90 mL/min/1.73 m² en el 39%, 45 a 60 mL/min/1.73 m² en el 7% y 30 a 45 mL/min/1.73 m² en el 1% de los pacientes.

Grupo de estudios clínicos

La presencia de reacciones adversas también se evaluó en un gran grupo de pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 que participaron en 7 estudios clínicos, que incluyen dos estudios en pacientes japoneses que evaluaron el uso de MOUNJARO® como monoterapia y tratamiento complementario a los medicamentos orales o insulina. En este grupo, se trató un total de 5119 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con MONJAURO para una media de duración de 48.1 semanas. En los grupos de tratamiento, la media de la edad de los pacientes era de 58 años, el 4 % tenía 75 años o más y el 58 % eran hombres. La población era 65 % blanca, 3 % negra o afroamericana y 24 % asiática, 38 % se identificó como hispanos o latinos. En la visita basal, los pacientes tuvieron diabetes mellitus tipo 2 durante un promedio de 6.9 años y una media de la HbA1c del 8.3 %. Según lo evaluado en el examen oftalmoscópico en la visita basal, el 15 % de la población tenía retinopatía. En la visita basal, el eGFR era de ≥ 90 mL/min/1.73 m² en el 52%, 60 a 90 mL/min/1.73 m² en el 40%, 45 a 60 mL/min/1.73 m² en el 6% y 30 a 45 mL/min/1.73 m² en el 1% de los pacientes.

Reacciones adversas frecuentes

La tabla 1 muestra las reacciones adversas frecuentes, excepto hipoglucemia, asociadas con el uso de MOUNJARO® en el grupo de estudios comparativos con placebo. Estas reacciones adversas se presentaron de forma más frecuente con MOUNJARO® que con el placebo y se presentaron en al menos el 5 % de los pacientes tratados con MOUNJARO®.

Tabla 1: Reacciones adversas en el grupo de estudios comparativos con placebo reportadas en ≥ 5 % de los pacientes adultos tratados con MOUNJARO® con diabetes mellitus tipo 2

Acta No. 03 de 2023 SEMNINMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Reacción adversa	Placebo (n = 235) %	MOUNJARO® 5 mg (n = 237) %	MOUNJARO® 10 mg (n = 240) %	MOUNJARO® 15 mg (n = 241) %
Náuseas	4	12	15	18
Diarrea	9	12	13	17
Disminución del apetito	1	5	10	11
Vómito	2	5	5	9
Estreñimiento	1	6	6	7
Dispepsia	3	8	8	5
Dolor abdominal	4	6	5	5

Nota: Los porcentajes reflejan el número de pacientes que reportaron la presencia de al menos 1 de estas reacciones adversas.

En el grupo de estudios clínicos, los tipos y la frecuencia de las reacciones adversas frecuentes, excepto hipoglucemia, fueron similares a aquellas enumeradas en la tabla 1.

Reacciones adversas gastrointestinales

En el grupo de estudios comparativos con placebo, las reacciones adversas gastrointestinales se presentaron con mayor frecuencia entre los pacientes que recibieron MOUNJARO® frente al placebo (placebo 20.4 %, MOUNJARO® 5 mg 37.1%, MOUNJARO® 10 mg 39.6% y MOUNJARO® 15 mg 43.6%). La mayoría de los pacientes que recibieron MOUNJARO® 5 mg (3.0 %), MOUNJARO® 10 mg (5.4 %), y MOUNJARO® 15 mg (6.6 %) interrumpieron el tratamiento debido a las reacciones adversas gastrointestinales frente a los pacientes que recibieron el placebo (0.4 %). La mayoría de los reportes de náuseas, vómito y/o diarrea se presentaron durante el aumento escalonado y la disminución a lo largo del tiempo. Para los pacientes que reportaron reacciones adversas gastrointestinales, la severidad máxima clasificada por el investigador de las reacciones adversas gastrointestinales de 5 mg, 10 mg y 15 mg de MOUNJARO® fue "leve" en el 69 %, 76 % y 76 % de los pacientes "moderada" en el 26 %, 23 % y 21 % de los pacientes o "grave" en el 5 %, 1 % y 3 % de los pacientes, respectivamente.

Las siguientes reacciones adversas gastrointestinales fueron reportadas en el grupo de estudios comparativos con placebo con una frecuencia < 5 % con MONJAURO (frecuencias enumeradas, respectivamente, así: placebo; 5 mg; 10 mg; 15 mg): eructos (0.4 %, 3.0 %, 2.5 %, 3.3 %), flatulencia (0 %, 1.3 %, 2.5 %, 2.9 %), enfermedad por reflujo gastroesofágico (0.4 %, 1.7 %, 2.5 %, 1.7 %), distensión abdominal (0.4 %, 0.4 %, 2.9 %, 0.8 %).

Otras reacciones adversas

Acta No. 03 de 2023 SEMNNIMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Hipoglucemia

La tabla 2 resume la incidencia de los eventos hipoglucémicos en los estudios comparativos con placebo.

Tabla 2: Reacciones adversas hipoglucémicas en estudios comparativos con placebo en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2

	Placebo %	MOUNJARO® 5 mg %	MOUNJARO® 10 mg %	MOUNJARO® 15 mg %
Monoterapia				
(40 semanas) *	n = 115	n = 121	N=119	n = 120
Glucemia < 54 mg/dL	1	0	0	0
Hipoglucemia grave**	0	0	0	0
Tratamiento complementario a la insulina basal con o sin metformina				
(40 semanas) *	n = 120	n = 116	n = 119	n = 120
Glucemia < 54 mg/dL	13	16	19	14
Hipoglucemia grave**	0	0	2	1

* Refleja el periodo de tratamiento del estudio. Los datos incluyen los eventos que se presentaron durante las 4 semanas de seguimiento de seguridad libre de tratamiento. Se excluyen los eventos después de la introducción de un nuevo tratamiento reductor de glucosa.

** Episodios que requirieron la asistencia de otra persona para administrar de forma activa carbohidratos, glucagón u otras acciones de reanimación.

La hipoglucemia fue más frecuente cuando se utilizó MOUNJARO® en combinación con una sulfonilurea [ver estudios clínicos]. En un estudio clínico de hasta 104 semanas de tratamiento, cuando se administró con una sulfonilurea, la hipoglucemia (nivel de glucosa < 54 mg/dL) se presentó en el 13.8 %, 9.9 % y 12.8 % de los pacientes y la hipoglucemia grave se presentó en el 0.5 %, 0 % y 0.6 % de los pacientes tratados con MOUNJARO® 5 mg, 10 mg y 15 mg, respectivamente.

Aumento de la frecuencia cardíaca

En el grupo de estudios comparativos con placebo, el tratamiento con MOUNJARO® dio como resultado una media del aumento de la frecuencia cardíaca de 2 a 4 latidos por minuto en comparación con la media del aumento de 1 latido por minuto en los pacientes tratados con placebo. También se reportaron episodios de taquicardia sinusal con un aumento simultáneo desde la línea basal en la frecuencia cardíaca de ≥ 15 latidos por minuto en el 4.3 %, 4.6 %, 5.9 % y 10 % de los sujetos tratados con placebo, MOUNJARO® 5 mg, 10 mg y 15 mg, respectivamente.

Acta No. 03 de 2023 SEMNNIMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Reacciones de hipersensibilidad

Se han reportado reacciones de hipersensibilidad con MOUNJARO® en estudios clínicos, en ocasiones graves (p. ej., urticaria y eccema). En los estudios clínicos comparativos con placebo, las reacciones de hipersensibilidad se reportaron en el 3.2 % de los pacientes tratados con MOUNJARO® en comparación con el 1.7 % de los pacientes tratados con placebo.

Reacciones en el punto de la inyección

En los estudios comparativos con placebo, las reacciones en el punto de la inyección se reportaron en el 3.2 % de los pacientes tratados con MOUNJARO® en comparación con el 0.4 % de los pacientes tratados con placebo.

Fatiga

En los estudios comparativos con placebo, la fatiga se reportó en el 1.5 % de los pacientes tratados con MOUNJARO® en comparación con el 0 % de los pacientes tratados con placebo.

Colelitiasis

En los estudios clínicos comparativos con placebo, el 0.3 % de los pacientes tratados con MOUNJARO® y el 0 % de los pacientes tratados con placebo reportaron colestiasis. La pérdida sustancial o rápida de peso puede aumentar el riesgo de colestiasis. Si se sospecha colestiasis, se recomiendan estudios de diagnóstico y un seguimiento clínico adecuado.

Anomalías de laboratorio

Aumento de amilasa y lipasa

En los estudios clínicos comparativos con placebo, el tratamiento con MOUNJARO® dio como resultado una media de los aumentos desde la línea basal en las concentraciones de amilasa pancreática sérica del 33 % al 38 % y las concentraciones de lipasa sérica del 31 % al 42 %. Los pacientes tratados con placebo tuvieron una media del aumento desde la línea basal en la amilasa pancreática del 4 % y no se observaron cambios en la lipasa. Se desconoce la significancia clínica de las elevaciones en la lipasa o amilasa con MOUNJARO® en la ausencia de otros signos y síntomas de pancreatitis.

Inmunogenicidad

De acuerdo con las propiedades potencialmente inmunogénicas de las formas farmacéuticas de proteínas y péptidos, los pacientes tratados con MOUNJARO® pueden desarrollar anticuerpos anti-tirzepatida. La detección de la formación de anticuerpos depende en gran medida de la sensibilidad y la especificidad del ensayo. Adicionalmente, la incidencia de positividad de los anticuerpos (incluidos los anticuerpos neutralizantes) observada en un ensayo, puede estar influenciada por varios factores, incluidos, la metodología del ensayo, manejo de la muestra, tiempo

Acta No. 03 de 2023 SEMNINMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



de la recolección de la muestra, medicamentos simultáneos y las enfermedades subyacentes. Por estas razones, la incidencia de los anticuerpos a tirzepatida en los estudios descritos a continuación no puede compararse directamente con la incidencia de los anticuerpos en otros estudios u otros productos.

En siete estudios clínicos, 2570 (51.1 %) pacientes tratados con MOUNJARO® desarrollaron anticuerpos anti- medicamento (ADA). 1705 (33.9 %) y 716 (14.2%) de pacientes positivos con ADA mostraron reactividad cruzada al GIP y GLP-1 naturales, respectivamente. De los 2570 pacientes tratados con MOUNJARO® que desarrollaron ADA a tirzepatida, 94 (1.9 % de la población global) y 107 (2.1 % de la población global) tuvieron anticuerpos neutralizantes contra la actividad de la tirzepatida sobre los receptores de GIP y GLP-1 y 43 (0.9 % de la población general) y 18 (0.4 % de la población general) tuvieron anticuerpos neutralizantes contra el GIP y GLP-1 naturales, respectivamente. No hubo evidencia de un perfil farmacocinético alterado o un impacto de la eficacia asociada con el desarrollo de los ADA. De los 5119 pacientes tratados con MOUNJARO®, 106 (2.1 %) pacientes que tuvieron ADA positivos y 73 (1.4 %) que tuvieron ADA negativos reportaron reacciones de hipersensibilidad y 119 (2.3 %) pacientes que tuvieron ADA positivos y 18 (0.4 %) que tuvieron ADA negativos reportaron reacciones en el punto de inyección. No hubo un patrón detectado entre el momento del evento a reportar y el estado del ADA y los eventos resueltos independientemente del estado del ADA.

Interacciones:

Uso simultáneo con secretagogos de insulina (p. ej., sulfonilurea) o con insulina
Cuando se inicie MOUNJARO®, considere reducir la dosis de los secretagogos de insulina administrados de forma simultánea (p. ej., sulfonilureas) o insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia.

Medicamentos orales

MOUNJARO® retarda el vaciado gástrico y, por ende, tiene la posibilidad de impactar la absorción de los medicamentos orales administrados de forma simultánea.

No se prevé que el tratamiento con tirzepatida de como resultado un impacto significativo a nivel clínico sobre los medicamentos administrados de forma oral. No se requiere ajustar la dosificación de los medicamentos simultáneos. Monitoree a los pacientes en los medicamentos orales que dependen de las concentraciones liminares para la eficacia y aquellos con un índice terapéutico reducido (p. ej., warfarina) cuando se administre de forma simultánea con MOUNJARO®.

Vía de administración: subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Acta No. 03 de 2023 SEMNINMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Dosificación

La dosis inicial recomendada de MOUNJARO® es 2.5 mg inyectada de forma subcutánea una vez a la semana.

Después de 4 semanas, aumente la dosificación a 5 mg inyectada de forma subcutánea una vez a la semana.

Si se necesita un control glucémico adicional, aumente 2.5 mg de la dosificación después de por lo menos 4 semanas de la dosis actual.

La dosis máxima de MOUNJARO® es 15 mg inyectada de forma subcutánea una vez a la semana.

Si se omite una dosis, indique a los pacientes que administren MOUNJARO® lo antes posible dentro de los 4 días (96 horas) después de la dosis omitida. Si han pasado más de 4 días, salte la dosis omitida y administre la siguiente dosis en el día programado habitualmente. En cada caso, los pacientes pueden retomar su programa de dosificación habitual una vez a la semana.

El día de la administración semanal puede cambiarse si es necesario, siempre y cuando el tiempo entre las dos dosis sea de al menos 3 días (72 horas).

Uso en poblaciones específicas

Embarazo

No hay datos o son limitados relativos al uso de tirzepatida en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción. No se recomienda el uso de tirzepatida durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos.

Resumen de riesgos

Los datos disponibles con el uso de MOUNJARO® en mujeres embarazadas son insuficientes para evaluar el riesgo de anomalías congénitas importantes, abortos espontáneos u otros resultados adversos materno-fetales relacionados con el medicamento. Hay riesgos asociados a la madre y al feto con una diabetes mal controlada durante el embarazo.

En las ratas preñadas a las que se les administró tirzepatida durante la organogénesis, se presentaron reducciones en el crecimiento fetal y anomalías en la exposición clínica en ratas maternas con base en el AUC. En conejos a los que se les administró durante la organogénesis, se observaron reducciones en el crecimiento fetal en las exposiciones relacionadas clínicamente con base en el AUC. Estos efectos embrionofetales en los animales coinciden con los efectos farmacológicos sobre el peso materno y el consumo de alimentos. Con base en los estudios de reproducción animal, puede haber riesgos para el feto por la exposición a la tirzepatida durante el embarazo. MOUNJARO® solo debe utilizarse durante el embarazo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

Acta No. 03 de 2023 SEMNNIMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



El riesgo de fondo estimado de anomalías congénitas importantes es del 6 al 10 % en mujeres con diabetes pregestacional con una HbA1c >7 % y se ha reportado tan alto como del 20 al 25 % en mujeres con una HbA1c > 10%. Se desconoce el riesgo de fondo estimado de abortos espontáneos para la población indicada. En la población general de los EE. UU., el riesgo de fondo estimado de anomalías congénitas y abortos espontáneos en embarazos clínicamente reconocidos es del 2 al 4 % y del 15 al 20 %, respectivamente.

Habrà un estudio de seguridad en el embarazo para MOUNJARO®. Si se administra MOUNJARO® durante el embarazo, los profesionales sanitarios deben reportar la exposición a MOUNJARO® contactando a Eli Lilly and Company.

Consideraciones clínicas

Riesgo materno y/o embriofetal asociado con la enfermedad

La diabetes mal controlada en el embarazo aumenta el riesgo materno para la cetoacidosis diabética, preeclampsia, abortos espontáneos, parto prematuro o complicaciones en el parto. La diabetes mal controlada aumenta el riesgo fetal para las anomalías congénitas importantes, muerte fetal y morbilidad relacionada con macrosomía.

Datos

Datos con animales

En ratas preñadas a las que se administraron dosis subcutáneas de tirzepatida de 0.02, 0.1, 7 0.5 mg/kg dos veces por semana (0.03, 0.07 y 0.45 veces la MHRD de 15 mg una vez a la semana con base en el AUC) durante la organogénesis, se aumentaron las incidencias de las malformaciones externas, viscerales y esqueléticas, las variaciones en el desarrollo visceral y esquelético y se disminuyó el peso fetal que coincidió con las reducciones mediadas farmacológicamente en el peso corporal materno y el consumo de alimentos en 0.5 mg/kg. En las conejas preñadas a las que se administraron dosis subcutáneas de tirzepatida de 0.01, 0.03 y 0.1 mg/kg (0.01-, 0.06-, y 0.23 veces la MRHD) una vez a la semana durante la organogénesis se presentaron en todos los niveles de dosis, efectos mediados farmacológicamente sobre el sistema gastrointestinal que resultó en mortalidad materna o aborto en algunas conejas. La reducción en los pesos fetales asociada con la disminución del consumo materno de alimentos y los pesos corporales se observaron en 0.1 mg/kg. En un estudio prenatal-posnatal en F0 ratas maternas a las que se administró dosis subcutáneas de tirzepatida de 0.02, 0.10 o 0.25 mg/kg dos veces a la semana desde la implantación hasta la lactancia, F1 cachorros de F0 ratas maternas a los que se administró 0.25 mg/kg de tirzepatida tuvieron una menor media de peso corporal desde el nacimiento hasta el final del estudio para los machos y el día 56 posnatal para las hembras.

Acta No. 03 de 2023 SEMNINMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Lactancia

Resumen de riesgos

No hay datos sobre la presencia de tirzepatida en la leche humana o animal, ni sobre los efectos en los lactantes o en la producción de leche. Se deben considerar las ventajas en el desarrollo y la salud de la lactancia junto con la necesidad clínica de MOUNJARO® para la madre y cualquier posible efecto adverso en el bebé lactante por MOUNJARO® o de la condición materna subyacente.

Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad y efectividad de MOUNJARO® en los pacientes pediátricos (menores de 18 años).

Uso geriátrico

En el grupo de 7 estudios clínicos, 1539 (30.1 %) pacientes tratados con MOUNJARO® tenían 65 años o más y 212 (4.1 %) tenían 75 años o más en la visita basal.

No se detectaron diferencias globales en la seguridad o eficacia entre estos pacientes y los más jóvenes, pero no se puede descartar una mayor sensibilidad en algunos individuos mayores.

Insuficiencia renal

No se recomienda el ajuste de la dosificación de MOUNJARO® para los pacientes con insuficiencia renal. En sujetos con insuficiencia renal, incluida la insuficiencia renal terminal (ESRD), no se observó ningún cambio en la farmacocinética (PK) de tirzepatida.

Insuficiencia hepática

No se recomienda el ajuste de la dosificación de MOUNJARO® para los pacientes con insuficiencia hepática. En un estudio farmacológico en sujetos con diversos grados de insuficiencia hepática, no se observó ningún cambio en la PK de tirzepatida.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 8.2.3.0.N10

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

La Sala solicita al interesado aportar elementos para demostrar la no similaridad del principio activo tirzepatida con respecto a otros agentes agonistas GIP/GLP1, teniendo en cuenta que la no similaridad farmacológica se debe traducir en diferencias en el perfil de eficacia clínica.

Acta No. 03 de 2023 SEMNNIMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



3.1.1.8. MOUNJARO® 12.5 MG

Expediente : 20232772
Radicado : 20221143939
Fecha : 14/07/2022
Interesado : ELI LILLY AND COMPANY

Composición:

- Cada 0.5 ml contiene 12,5 mg de Tirzepatida

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:

MOUNJARO® está indicado como un complemento a la dieta y actividad física para mejorar el control glucémico en adultos con diabetes mellitus tipo 2.

Contraindicaciones:

MOUNJARO® está contraindicado en pacientes con:

- Antecedentes personales o familiares de carcinoma tiroideo medular (MTC) o en pacientes con síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (MEN 2).
- Hipersensibilidad seria conocida a tirzepatida o a cualquiera de los excipientes en MOUNJARO®.

Precauciones y advertencias:

Riesgo de tumores de las células C tiroideas

En ratas de ambos sexos, tirzepatida ocasionó un aumento en la incidencia de tumores de las células C tiroideas (adenomas y carcinomas) dependiente de la dosis y de la duración del tratamiento en estudio de 2 años en las exposiciones al plasma relacionadas clínicamente. No se conoce si MOUNJARO® ocasiona los tumores de las células C tiroideas, incluido el carcinoma tiroideo medular (MTC) en humanos, ya que no se ha determinado la pertinencia en humanos de los tumores de células C tiroideas inducidos por tirzepatida en roedores.

MOUNJARO® está contraindicado en pacientes con antecedentes personales o familiares de MTC o pacientes con MEN 2. Aconseje a los pacientes sobre los riesgos de MTC con el uso de MOUNJARO® e infórmeles de los síntomas de los tumores tiroideos (p. ej., una masa en el cuello, disfagia, disnea, ronquera continua).

Acta No. 03 de 2023 SEMNIMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



El monitoreo rutinario de la calcitonina sérica o el ultrasonido de la tiroides tiene un valor incierto para la detección temprana del MTC en pacientes tratados con MOUNJARO®. Dicho monitoreo puede aumentar el riesgo de procedimientos innecesarios, debido a la baja especificidad de la prueba para la calcitonina sérica y una alta incidencia de antecedentes de enfermedad tiroidea. Los valores significativamente elevados de calcitonina sérica pueden indicar MTC y los pacientes con MTC tienen, por lo general, valores de calcitonina > 50 ng/L. Si se mide la calcitonina sérica y se encuentra que está elevada, el paciente debe examinarse más a fondo. Los pacientes con nódulos tiroideos observados en el examen físico o en las imágenes del cuello también deben examinarse más a fondo.

Pancreatitis

En estudios clínicos, se confirmaron 14 eventos de pancreatitis aguda por la adjudicación en 13 pacientes tratados con MOUNJARO® (0.23 pacientes por 100 años de exposición) frente a 3 eventos en pacientes tratados con el comparador (0.11 pacientes por 100 años de exposición).

Después de iniciar MOUNJARO®, observe atentamente a los pacientes para detectar signos y síntomas de pancreatitis (como el dolor abdominal severo continuo, que en ocasiones se irradia a la espalda y que puede o no estar acompañado de vómitos). Si se sospecha pancreatitis, debe interrumpirse MOUNJARO® e iniciar la gestión adecuada. Si se confirma, no debe reiniciarse MOUNJARO®. MOUNJARO® no se ha estudiado en pacientes con antecedentes anteriores de pancreatitis. Se desconoce si los pacientes con antecedentes de pancreatitis tienen un riesgo más alto de desarrollar pancreatitis con MOUNJARO®.

En pacientes tratados con agonistas de los receptores del GLP-1, se ha observado pancreatitis aguda, incluida la necrotizante o la hemorrágica mortal y no mortal.

Hipoglucemia con el uso simultáneo de secretagogos de insulina o insulina

Los pacientes que reciben MOUNJARO® en combinación con un secretagogo de insulina (p. ej., sulfonilurea) o insulina pueden tener un aumento en el riesgo de hipoglucemia, incluida la hipoglucemia grave.

El riesgo de hipoglucemia puede disminuirse mediante la reducción de la dosis de sulfonilurea (u otro secretagogo de insulina administrado de forma simultánea) o insulina. Informe a los pacientes que utilizan estos medicamentos simultáneos de los riesgos de hipoglucemia y enséñeles los signos y síntomas de la hipoglucemia.

Reacciones de hipersensibilidad

Se han reportado reacciones de hipersensibilidad con MOUNJARO® en ensayos clínicos, en ocasiones graves (p. ej., urticaria y eccema). Si se presentan reacciones de hipersensibilidad, interrumpa el uso de MOUNJARO®; trate de inmediato según las normas asistenciales y monitoree hasta que se resuelvan los signos y síntomas. No usar en pacientes con una reacción seria de hipersensibilidad anterior a tirzepatida o a cualquiera de los excipientes en MOUNJARO® [ver sección de contraindicaciones].

Acta No. 03 de 2023 SEMNINMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Se han reportado casos de anafilaxia y angioedema con agonistas de los receptores del GLP-1. Use con precaución en pacientes con antecedentes de angioedema o anafilaxia con los agonistas de los receptores del GLP-1 porque se desconoce si dichos pacientes puedan estar predispuestos a estas reacciones con MOUNJARO®.

Lesión renal aguda

MONJAURO se ha asociado con reacciones gastrointestinales adversas, que incluyen náuseas, vómito y diarrea [ver sección de reacciones adversas]. Estos eventos pueden conducir a la deshidratación, lo que puede ocasionar un deterioro en la función renal que incluye la lesión renal aguda.

Ha habido reportes posteriores a la comercialización de lesión renal aguda y empeoramiento de la falla renal crónica sobre pacientes tratados con agonistas de los receptores del GLP-1, que puede necesitar en ocasiones, hemodiálisis. Algunos de estos eventos se han reportado en pacientes sin una nefropatía preexistente conocida. La mayoría de los eventos reportados ocurrieron en pacientes que presentaron náuseas, vómito, diarrea o deshidratación. Monitoree la función renal cuando se inicie o se aumente de forma escalonada la dosis de MOUNJARO en pacientes con insuficiencia renal que reporten reacciones gastrointestinales adversas graves.

Uso en pacientes con enfermedad gastrointestinal grave

MOUNJAURO no se ha estudiado en pacientes con enfermedad gastrointestinal grave, como la gastroparesia grave y, por lo tanto, no se recomienda en estos pacientes. El uso de MOUNJARO® se ha asociado con reacciones gastrointestinales.

Complicaciones de retinopatía diabética en pacientes con antecedentes de retinopatía diabética

La rápida mejora en el control de la glucosa se ha asociado con un empeoramiento temporal de la retinopatía diabética. MOUNJARO® no se ha estudiado en pacientes con retinopatía diabética no proliferativa que requieran terapia aguda, retinopatía diabética proliferativa o edema macular diabético. Los pacientes con antecedentes de retinopatía diabética deben monitorearse para la progresión de la retinopatía diabética.

Reacciones adversas:

Las siguientes reacciones adversas graves se describen a continuación o en otro sitio en la información para prescribir:

- Riesgo de tumores de las células C tiroideas.
- Pancreatitis
- Hipoglucemia con el uso simultáneo de secretagogos de insulina o insulina
- Hipersensibilidad
- Lesión renal aguda
- Enfermedad gastrointestinal grave

Acta No. 03 de 2023 SEMNNIMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Complicaciones de retinopatía diabética.

Experiencia en Estudios Clínicos

Debido a que los estudios clínicos se realizan en condiciones muy diversas, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un medicamento no se pueden comparar directamente con las tasas de los estudios clínicos para otro medicamento y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica.

Grupo de estudios comparativos con placebo

Los datos en la tabla 1 se derivan de 2 estudios comparativos con placebo (1 estudio de monoterapia y 1 estudio en combinación con insulina basal con o sin metformina) en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2. Estos datos reflejan la exposición de 718 pacientes a MONJAURO y una media de duración de la exposición a MONJAURO de 36.6 semanas. En los grupos de tratamiento, la media de la edad de los pacientes era de 58 años, el 4 % tenía 75 años o más y el 54 % eran hombres. La población era 57 % blanca, 3 % negra o afroamericana y 27 % asiática, 25 % se identificó como hispanos o latinos. En la visita basal, los pacientes tuvieron diabetes mellitus tipo 2 durante un promedio de 9.1 años y una media de la HbA1c del 8.1 %. Según lo evaluado en el examen oftalmoscópico en la línea de base, el 13 % de la población tenía retinopatía. En la visita basal, el eGFR era de ≥ 90 mL/min/1.73 m² en el 53%, 60 a 90 mL/min/1.73 m² en el 39%, 45 a 60 mL/min/1.73 m² en el 7% y 30 a 45 mL/min/1.73 m² en el 1% de los pacientes.

Grupo de estudios clínicos

La presencia de reacciones adversas también se evaluó en un gran grupo de pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 que participaron en 7 estudios clínicos, que incluyen dos estudios en pacientes japoneses que evaluaron el uso de MOUNJARO® como monoterapia y tratamiento complementario a los medicamentos orales o insulina. En este grupo, se trató un total de 5119 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con MONJAURO para una media de duración de 48.1 semanas. En los grupos de tratamiento, la media de la edad de los pacientes era de 58 años, el 4 % tenía 75 años o más y el 58 % eran hombres. La población era 65 % blanca, 3 % negra o afroamericana y 24 % asiática, 38 % se identificó como hispanos o latinos. En la visita basal, los pacientes tuvieron diabetes mellitus tipo 2 durante un promedio de 6.9 años y una media de la HbA1c del 8.3 %. Según lo evaluado en el examen oftalmoscópico en la visita basal, el 15 % de la población tenía retinopatía. En la visita basal, el eGFR era de ≥ 90 mL/min/1.73 m² en el 52%, 60 a 90 mL/min/1.73 m² en el 40%, 45 a 60 mL/min/1.73 m² en el 6% y 30 a 45 mL/min/1.73 m² en el 1% de los pacientes.

Reacciones adversas frecuentes

La tabla 1 muestra las reacciones adversas frecuentes, excepto hipoglucemia, asociadas con el uso de MOUNJARO® en el grupo de estudios comparativos con placebo. Estas reacciones adversas se presentaron de forma más frecuente con MOUNJARO® que con

Acta No. 03 de 2023 SEMNNIMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



el placebo y se presentaron en al menos el 5 % de los pacientes tratados con MOUNJARO®.

Tabla 1: Reacciones adversas en el grupo de estudios comparativos con placebo reportadas en ≥ 5 % de los pacientes adultos tratados con MOUNJARO® con diabetes mellitus tipo 2

Reacción adversa	Placebo (n = 235) %	MOUNJARO® 5 mg (n = 237) %	MOUNJARO® 10 mg (n = 240) %	MOUNJARO® 15 mg (n = 241) %
Náuseas	4	12	15	18
Diarrea	9	12	13	17
Disminución del apetito	1	5	10	11
Vómito	2	5	5	9
Estreñimiento	1	6	6	7
Dispepsia	3	8	8	5
Dolor abdominal	4	6	5	5

Nota: Los porcentajes reflejan el número de pacientes que reportaron la presencia de al menos 1 de estas reacciones adversas.

En el grupo de estudios clínicos, los tipos y la frecuencia de las reacciones adversas frecuentes, excepto hipoglucemia, fueron similares a aquellas enumeradas en la tabla 1.

Reacciones adversas gastrointestinales

En el grupo de estudios comparativos con placebo, las reacciones adversas gastrointestinales se presentaron con mayor frecuencia entre los pacientes que recibieron MOUNJARO® frente al placebo (placebo 20.4 %, MOUNJARO® 5 mg 37.1%, MOUNJARO® 10 mg 39.6% y MOUNJARO® 15 mg 43.6%). La mayoría de los pacientes que recibieron MOUNJARO® 5 mg (3.0 %), MOUNJARO® 10 mg (5.4 %), y MOUNJARO® 15 mg (6.6 %) interrumpieron el tratamiento debido a las reacciones adversas gastrointestinales frente a los pacientes que recibieron el placebo (0.4 %). La mayoría de los reportes de náuseas, vómito y/o diarrea se presentaron durante el aumento escalonado y la disminución a lo largo del tiempo. Para los pacientes que reportaron reacciones adversas gastrointestinales, la severidad máxima clasificada por el investigador de las reacciones adversas gastrointestinales de 5 mg, 10 mg y 15 mg de MOUNJARO® fue "leve" en el 69 %, 76 % y 76 % de los pacientes "moderada" en el 26 %, 23 % y 21 % de los pacientes o "grave" en el 5 %, 1 % y 3 % de los pacientes, respectivamente.

Las siguientes reacciones adversas gastrointestinales fueron reportadas en el grupo de estudios comparativos con placebo con una frecuencia < 5 % con MOUNJARO (frecuencias enumeradas, respectivamente, así: placebo; 5 mg; 10 mg; 15 mg): eructos (0.4 %, 3.0 %, 3.0 %, 3.0 %).



2.5 %, 3.3 %), flatulencia (0 %, 1.3 %, 2.5 %, 2.9 %), enfermedad por reflujo gastroesofágico (0.4 %, 1.7 %, 2.5 %, 1.7 %), distensión abdominal (0.4 %, 0.4 %, 2.9 %, 0.8 %).

Otras reacciones adversas

Hipoglucemia

La tabla 2 resume la incidencia de los eventos hipoglucémicos en los estudios comparativos con placebo.

Tabla 2: Reacciones adversas hipoglucémicas en estudios comparativos con placebo en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2

	Placebo	MOUNJARO® 5 mg	MOUNJARO® 10 mg	MOUNJARO® 15 mg
	%	%	%	%
Monoterapia				
(40 semanas) *	n = 115	n = 121	N=119	n = 120
Glucemia < 54 mg/dL	1	0	0	0
Hipoglucemia grave**	0	0	0	0
Tratamiento complementario a la insulina basal con o sin metformina				
(40 semanas) *	n = 120	n = 116	n = 119	n = 120
Glucemia < 54 mg/dL	13	16	19	14
Hipoglucemia grave**	0	0	2	1

* Refleja el periodo de tratamiento del estudio. Los datos incluyen los eventos que se presentaron durante las 4 semanas de seguimiento de seguridad libre de tratamiento. Se excluyen los eventos después de la introducción de un nuevo tratamiento reductor de glucosa.

** Episodios que requirieron la asistencia de otra persona para administrar de forma activa carbohidratos, glucagón u otras acciones de reanimación.

La hipoglucemia fue más frecuente cuando se utilizó MOUNJARO® en combinación con una sulfonilurea [ver estudios clínicos]. En un estudio clínico de hasta 104 semanas de tratamiento, cuando se administró con una sulfonilurea, la hipoglucemia (nivel de glucosa < 54 mg/dL) se presentó en el 13.8 %, 9.9 % y 12.8 % de los pacientes y la hipoglucemia grave se presentó en el 0.5 %, 0 % y 0.6 % de los pacientes tratados con MOUNJARO® 5 mg, 10 mg y 15 mg, respectivamente.

Aumento de la frecuencia cardíaca

En el grupo de estudios comparativos con placebo, el tratamiento con MOUNJARO® dio como resultado una media del aumento de la frecuencia cardíaca de 2 a 4 latidos por minuto

Acta No. 03 de 2023 SEMNINMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



en comparación con la media del aumento de 1 latido por minuto en los pacientes tratados con placebo. También se reportaron episodios de taquicardia sinusal con un aumento simultáneo desde la línea basal en la frecuencia cardíaca de ≥ 15 latidos por minuto en el 4.3 %, 4.6 %, 5.9 % y 10 % de los sujetos tratados con placebo, MOUNJARO® 5 mg, 10 mg y 15 mg, respectivamente.

Reacciones de hipersensibilidad

Se han reportado reacciones de hipersensibilidad con MOUNJARO® en estudios clínicos, en ocasiones graves (p. ej., urticaria y eccema). En los estudios clínicos comparativos con placebo, las reacciones de hipersensibilidad se reportaron en el 3.2 % de los pacientes tratados con MOUNJARO® en comparación con el 1.7 % de los pacientes tratados con placebo.

Reacciones en el punto de la inyección

En los estudios comparativos con placebo, las reacciones en el punto de la inyección se reportaron en el 3.2 % de los pacientes tratados con MOUNJARO® en comparación con el 0.4 % de los pacientes tratados con placebo.

Fatiga

En los estudios comparativos con placebo, la fatiga se reportó en el 1.5 % de los pacientes tratados con MOUNJARO® en comparación con el 0 % de los pacientes tratados con placebo.

Colelitiasis

En los estudios clínicos comparativos con placebo, el 0.3 % de los pacientes tratados con MOUNJARO® y el 0 % de los pacientes tratados con placebo reportaron colestiasis. La pérdida sustancial o rápida de peso puede aumentar el riesgo de colestiasis. Si se sospecha colestiasis, se recomiendan estudios de diagnóstico y un seguimiento clínico adecuado.

Anomalías de laboratorio

Aumento de amilasa y lipasa

En los estudios clínicos comparativos con placebo, el tratamiento con MOUNJARO® dio como resultado una media de los aumentos desde la línea basal en las concentraciones de amilasa pancreática sérica del 33 % al 38 % y las concentraciones de lipasa sérica del 31 % al 42 %. Los pacientes tratados con placebo tuvieron una media del aumento desde la línea basal en la amilasa pancreática del 4 % y no se observaron cambios en la lipasa. Se desconoce la significancia clínica de las elevaciones en la lipasa o amilasa con MOUNJARO® en la ausencia de otros signos y síntomas de pancreatitis.

Inmunogenicidad

De acuerdo con las propiedades potencialmente inmunogénicas de las formas farmacéuticas de proteínas y péptidos, los pacientes tratados con MOUNJARO® pueden desarrollar anticuerpos anti-tirzepatida. La detección de la formación de anticuerpos

Acta No. 03 de 2023 SEMNINMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



depende en gran medida de la sensibilidad y la especificidad del ensayo. Adicionalmente, la incidencia de positividad de los anticuerpos (incluidos los anticuerpos neutralizantes) observada en un ensayo, puede estar influenciada por varios factores, incluidos, la metodología del ensayo, manejo de la muestra, tiempo de la recolección de la muestra, medicamentos simultáneos y las enfermedades subyacentes. Por estas razones, la incidencia de los anticuerpos a tirzepatida en los estudios descritos a continuación no puede compararse directamente con la incidencia de los anticuerpos en otros estudios u otros productos.

En siete estudios clínicos, 2570 (51.1 %) pacientes tratados con MOUNJARO® desarrollaron anticuerpos anti- medicamento (ADA). 1705 (33.9 %) y 716 (14.2%) de pacientes positivos con ADA mostraron reactividad cruzada al GIP y GLP-1 naturales, respectivamente. De los 2570 pacientes tratados con MOUNJARO® que desarrollaron ADA a tirzepatida, 94 (1.9 % de la población global) y 107 (2.1 % de la población global) tuvieron anticuerpos neutralizantes contra la actividad de la tirzepatida sobre los receptores de GIP y GLP-1 y 43 (0.9 % de la población general) y 18 (0.4 % de la población general) tuvieron anticuerpos neutralizantes contra el GIP y GLP-1 naturales, respectivamente. No hubo evidencia de un perfil farmacocinético alterado o un impacto de la eficacia asociada con el desarrollo de los ADA. De los 5119 pacientes tratados con MOUNJARO®, 106 (2.1 %) pacientes que tuvieron ADA positivos y 73 (1.4 %) que tuvieron ADA negativos reportaron reacciones de hipersensibilidad y 119 (2.3 %) pacientes que tuvieron ADA positivos y 18 (0.4 %) que tuvieron ADA negativos reportaron reacciones en el punto de inyección. No hubo un patrón detectado entre el momento del evento a reportar y el estado del ADA y los eventos resueltos independientemente del estado del ADA.

Interacciones:

Uso simultáneo con secretagogos de insulina (p. ej., sulfonilurea) o con insulina
Cuando se inicie MOUNJARO®, considere reducir la dosis de los secretagogos de insulina administrados de forma simultánea (p. ej., sulfonilureas) o insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia.

Medicamentos orales

MOUNJARO® retarda el vaciado gástrico y, por ende, tiene la posibilidad de impactar la absorción de los medicamentos orales administrados de forma simultánea.

No se prevé que el tratamiento con tirzepatida de como resultado un impacto significativo a nivel clínico sobre los medicamentos administrados de forma oral. No se requiere ajustar la dosificación de los medicamentos simultáneos. Monitoree a los pacientes en los medicamentos orales que dependen de las concentraciones liminares para la eficacia y aquellos con un índice terapéutico reducido (p. ej., warfarina) cuando se administre de forma simultánea con MOUNJARO®.

Vía de administración: subcutánea

Acta No. 03 de 2023 SEMNNIMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Dosificación y Grupo etario:

Dosificación

La dosis inicial recomendada de MOUNJARO® es 2.5 mg inyectada de forma subcutánea una vez a la semana.

Después de 4 semanas, aumente la dosificación a 5 mg inyectada de forma subcutánea una vez a la semana.

Si se necesita un control glucémico adicional, aumente 2.5 mg de la dosificación después de por lo menos 4 semanas de la dosis actual.

La dosis máxima de MOUNJARO® es 15 mg inyectada de forma subcutánea una vez a la semana.

Si se omite una dosis, indique a los pacientes que administren MOUNJARO® lo antes posible dentro de los 4 días (96 horas) después de la dosis omitida. Si han pasado más de 4 días, salte la dosis omitida y administre la siguiente dosis en el día programado habitualmente. En cada caso, los pacientes pueden retomar su programa de dosificación habitual una vez a la semana.

El día de la administración semanal puede cambiarse si es necesario, siempre y cuando el tiempo entre las dos dosis sea de al menos 3 días (72 horas).

Uso en poblaciones específicas

Embarazo

Resumen de riesgos

Los datos disponibles con el uso de MOUNJARO® en mujeres embarazadas son insuficientes para evaluar el riesgo de anomalías congénitas importantes, abortos espontáneos u otros resultados adversos materno-fetales relacionados con el medicamento. Hay riesgos asociados a la madre y al feto con una diabetes mal controlada durante el embarazo.

En las ratas preñadas a las que se les administró tirzepatida durante la organogénesis, se presentaron reducciones en el crecimiento fetal y anomalías en la exposición clínica en ratas maternas con base en el AUC. En conejos a los que se les administró durante la organogénesis, se observaron reducciones en el crecimiento fetal en las exposiciones relacionadas clínicamente con base en el AUC. Estos efectos embriofetales en los animales coinciden con los efectos farmacológicos sobre el peso materno y el consumo de alimentos. Con base en los estudios de reproducción animal, puede haber riesgos para el feto por la exposición a la tirzepatida durante el embarazo. MOUNJARO® solo debe utilizarse durante el embarazo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

El riesgo de fondo estimado de anomalías congénitas importantes es del 6 al 10 % en mujeres con diabetes pregestacional con una HbA1c >7 % y se ha reportado tan alto como del 20 al 25 % en mujeres con una HbA1c > 10%. Se desconoce el riesgo de fondo estimado de abortos espontáneos para la población indicada. En la población general de los EE. UU.,

Acta No. 03 de 2023 SEMNINMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



el riesgo de fondo estimado de anomalías congénitas y abortos espontáneos en embarazos clínicamente reconocidos es del 2 al 4 % y del 15 al 20 %, respectivamente.

Habrà un estudio de seguridad en el embarazo para MOUNJARO®. Si se administra MOUNJARO® durante el embarazo, los profesionales sanitarios deben reportar la exposición a MOUNJARO® contactando a Eli Lilly and Company.

Consideraciones clínicas

Riesgo materno y/o embriofetal asociado con la enfermedad

La diabetes mal controlada en el embarazo aumenta el riesgo materno para la cetoacidosis diabética, preeclampsia, abortos espontáneos, parto prematuro o complicaciones en el parto. La diabetes mal controlada aumenta el riesgo fetal para las anomalías congénitas importantes, muerte fetal y morbilidad relacionada con macrosomía.

Datos

Datos con animales

En ratas preñadas a las que se administraron dosis subcutáneas de tirzepatida de 0.02, 0.1, 7 0.5 mg/kg dos veces por semana (0.03, 0.07 y 0.45 veces la MHRD de 15 mg una vez a la semana con base en el AUC) durante la organogénesis, se aumentaron las incidencias de las malformaciones externas, viscerales y esqueléticas, las variaciones en el desarrollo visceral y esquelético y se disminuyó el peso fetal que coincidió con las reducciones mediadas farmacológicamente en el peso corporal materno y el consumo de alimentos en 0.5 mg/kg. En las conejas preñadas a las que se administraron dosis subcutáneas de tirzepatida de 0.01, 0.03 y 0.1 mg/kg (0.01-, 0.06-, y 0.23 veces la MRHD) una vez a la semana durante la organogénesis se presentaron en todos los niveles de dosis, efectos mediados farmacológicamente sobre el sistema gastrointestinal que resultó en mortalidad materna o aborto en algunas conejas. La reducción en los pesos fetales asociada con la disminución del consumo materno de alimentos y los pesos corporales se observaron en 0.1 mg/kg. En un estudio prenatal-posnatal en F0 ratas maternas a las que se administró dosis subcutáneas de tirzepatida de 0.02, 0.10 o 0.25 mg/kg dos veces a la semana desde la implantación hasta la lactancia, F1 cachorros de F0 ratas maternas a los que se administró 0.25 mg/kg de tirzepatida tuvieron una menor media de peso corporal desde el nacimiento hasta el final del estudio para los machos y el día 56 posnatal para las hembras.

Lactancia

Resumen de riesgos

No hay datos sobre la presencia de tirzepatida en la leche humana o animal, ni sobre los efectos en los lactantes o en la producción de leche. Se deben considerar las ventajas en el desarrollo y la salud de la lactancia junto con la necesidad clínica de MOUNJARO® para

Acta No. 03 de 2023 SEMNINMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



la madre y cualquier posible efecto adverso en el bebé lactante por MOUNJARO® o de la condición materna subyacente.

Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad y efectividad de MOUNJARO® en los pacientes pediátricos (menores de 18 años).

Uso geriátrico

En el grupo de 7 estudios clínicos, 1539 (30.1 %) pacientes tratados con MOUNJARO® tenían 65 años o más y 212 (4.1 %) tenían 75 años o más en la visita basal.

No se detectaron diferencias globales en la seguridad o eficacia entre estos pacientes y los más jóvenes, pero no se puede descartar una mayor sensibilidad en algunos individuos mayores.

Insuficiencia renal

No se recomienda el ajuste de la dosificación de MOUNJARO® para los pacientes con insuficiencia renal. En sujetos con insuficiencia renal, incluida la insuficiencia renal terminal (ESRD), no se observó ningún cambio en la farmacocinética (PK) de tirzepatida.

Insuficiencia hepática

No se recomienda el ajuste de la dosificación de MOUNJARO® para los pacientes con insuficiencia hepática. En un estudio farmacológico en sujetos con diversos grados de insuficiencia hepática, no se observó ningún cambio en la PK de tirzepatida.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Información Para Prescribir CDS11DIC2019 Proposed Truth Copy v2.0 (25May22) allegado mediante solicitud inicial

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado allega información preclínica y clínica, la información del programa de desarrollo clínico global SURPASS para tirzepatida comenzó a finales del 2018 e incluyó cinco ensayos de registro global y dos ensayos regionales en Japón. Estos estudios se realizaron en un período de 40 a 52 semanas

Acta No. 03 de 2023 SEMNNIMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



y evaluaron la eficacia y seguridad de tirzepatida de 5 mg, 10 mg y 15 mg. Estos pacientes habían padecido diabetes por un promedio de 5 a 13 años.

SURPASS-1 fue un estudio de 40 semanas que comparó la eficacia y seguridad de tirzepatida de 5 mg (N=121), 10 mg (N=121) y 15 mg (N=120) como monoterapia con placebo (N=113) en adultos con diabetes tipo 2 controlada inadecuadamente solo con dieta y ejercicio. A partir de un punto de referencia de HbA1c de 7,9%, tirzepatida redujo la HbA1c de los participantes en un promedio de 1,8% (5 mg) y 1,7% (10 mg y 15 mg) comparado con el resultado del 0,1% del placebo. En un objetivo secundario clave, a partir de un punto de referencia de peso de 85,7 kg, tirzepatida redujo en promedio el peso de los participantes en 6,3 kg (5 mg), 6,8 kg (10 mg) y 7,7 kg (15 mg) al compararlo con el resultado de 0,9 kg del placebo.^{2,3}

- **SURPASS-2** fue un estudio de 40 semanas que comparó la eficacia y seguridad de tirzepatida de 5 mg (N=470), 10 mg (N=469) y 15 mg (N=469) con semaglutida inyectable de 1 mg (N=468) en adultos con diabetes tipo 2 controlada inadecuadamente con ≥ 1500 mg por día de metformina solamente. A partir de un punto de referencia de HbA1c de 8,3%, tirzepatida redujo la HbA1c de los participantes en un promedio de 2,0%† (5 mg), 2,2%* (10 mg) y 2,3% (15 mg) al compararlo con el resultado de 1,9% de semaglutida. En un objetivo secundario clave, a partir de un punto de referencia de peso de 94 kg, tirzepatida redujo en promedio el peso de los participantes en 7,7 kg† (5 mg), 9,5 kg* (10 mg) y 11,3 kg* (15 mg) al compararlo con el resultado de 5,8 kg de semaglutida.^{4,5}

- **SURPASS-3** estudio de 52 semanas que comparó la eficacia de tirzepatida de 5 mg (N=358), 10 mg (N=360) y 15 mg (N=358) con insulina degludec titulada (N=359) en adultos con diabetes tipo 2 tratados con metformina con o sin un inhibidor SGLT2. A partir de un punto de referencia de HbA1c de 8,2%, tirzepatida redujo la HbA1c de los participantes en un promedio de 1,9% (5 mg), 2,0%* (10 mg) y 2,1%* (15 mg) al compararlo con el resultado de 1,3% de la insulina degludec. A partir de un punto de referencia de peso de 94,3 kg, tirzepatida redujo en promedio el peso de los participantes en 6,8 kg (5 mg), 9,5 kg (10 mg) y 11,3 kg (15 mg) al compararlo con un aumento de 1,8 kg con insulina degludec.

- **SURPASS-4** un estudio de 104 semanas que comparó la eficacia y seguridad de tirzepatida de 5 mg (N=328), 10 mg (N=326) y 15 mg (N=337) con insulina glargina (N=998) en adultos con diabetes tipo 2 controlada inadecuadamente, con un mínimo de uno y un máximo de tres medicamentos antihiper glucémicos orales (metformina, sulfonilureas o - 4 - inhibidores SGLT-2), que presentaban un mayor riesgo cardiovascular (CV). El objetivo primario clave se midió a las 52 semanas. A partir de un punto de referencia de HbA1c de 8,5%, tirzepatida redujo la HbA1c promedio de los participantes en un 2,1% (5 mg), 2,3% (10 mg) y 2,4% (15 mg) al compararlo con el resultado de 1,4% de insulina glargina. A partir de un punto de referencia de peso

Acta No. 03 de 2023 SEMNINMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



de 90,2 kg, tirzepatida redujo en promedio el peso de los participantes en 6,3 kg (5 mg), 9 kg (10 mg) y 10,4 kg (15 mg) al compararlo con un aumento de 1,81 kg con la insulina glargina.

• **SURPASS-5** fue un estudio de 40 semanas que comparó la eficacia y seguridad de tirzepatida de 5 mg (N=116), 10 mg (N=118) y 15 mg (N=118) con placebo (N=119) en adultos con diabetes tipo 2 controlada inadecuadamente que ya se estaban tratados con insulina glargina, con o sin metformina. A partir de un punto de referencia de HbA1c de 8,3%, tirzepatida redujo la HbA1c de los participantes en un promedio de 2,1% (5 mg), 2,4% (10 mg) y 2,3% (15 mg) al compararlo con el resultado de 0,9% del placebo. A partir de un punto de referencia de peso de 95,2 kg, tirzepatida redujo en promedio el peso de los participantes en 5,4 kg (5 mg), 7,7 kg (10 mg) y 8,6 kg (15 mg) al compararlo con un aumento de 1,81 kg con placebo.

No se dispone aún información sobre potenciales riesgos del producto de la referencia a nivel de sistemas como cardiovascular y renal.

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

Composición:

- Cada 0.5 ml contiene 12,5 mg de Tirzepatida

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:

“Diabetes mellitus tipo 2

- **Cuando la dieta y el ejercicio no proveen control glicémico adecuado:**
- 1. **Para pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en terapia combinada, cuando metformina no logra el control glicémico bien sea sola o con otros medicamentos antidiabéticos, incluyendo insulina.**
- 2. **Para pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en quienes metformina está contraindicada o no se tolera.**

Contraindicaciones:

MOUNJARO® está contraindicado en pacientes con:

• **Antecedentes personales o familiares de carcinoma tiroideo medular (MTC) o en pacientes con síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (MEN 2).**

Acta No. 03 de 2023 SEMNINMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



•Hipersensibilidad seria conocida a tirzepatida o a cualquiera de los excipientes en MOUNJARO®.

Precauciones y advertencias:

Riesgo de tumores de las células C tiroideas

En ratas de ambos sexos, tirzepatida ocasionó un aumento en la incidencia de tumores de las células C tiroideas (adenomas y carcinomas) dependiente de la dosis y de la duración del tratamiento en estudio de 2 años en las exposiciones al plasma relacionadas clínicamente. No se conoce si MOUNJARO® ocasiona los tumores de las células C tiroideas, incluido el carcinoma tiroideo medular (MTC) en humanos, ya que no se ha determinado la pertinencia en humanos de los tumores de células C tiroideas inducidos por tirzepatida en roedores.

MOUNJARO® está contraindicado en pacientes con antecedentes personales o familiares de MTC o pacientes con MEN 2. Aconseje a los pacientes sobre los riesgos de MTC con el uso de MOUNJARO® e infórmeles de los síntomas de los tumores tiroideos (p. ej., una masa en el cuello, disfagia, disnea, ronquera continua).

El monitoreo rutinario de la calcitonina sérica o el ultrasonido de la tiroides tiene un valor incierto para la detección temprana del MTC en pacientes tratados con MOUNJARO®. Dicho monitoreo puede aumentar el riesgo de procedimientos innecesarios, debido a la baja especificidad de la prueba para la calcitonina sérica y una alta incidencia de antecedentes de enfermedad tiroidea. Los valores significativamente elevados de calcitonina sérica pueden indicar MTC y los pacientes con MTC tienen, por lo general, valores de calcitonina > 50 ng/L. Si se mide la calcitonina sérica y se encuentra que está elevada, el paciente debe examinarse más a fondo. Los pacientes con nódulos tiroideos observados en el examen físico o en las imágenes del cuello también deben examinarse más a fondo.

Pancreatitis

En estudios clínicos, se confirmaron 14 eventos de pancreatitis aguda por la adjudicación en 13 pacientes tratados con MOUNJARO® (0.23 pacientes por 100 años de exposición) frente a 3 eventos en pacientes tratados con el comparador (0.11 pacientes por 100 años de exposición).

Después de iniciar MOUNJARO®, observe atentamente a los pacientes para detectar signos y síntomas de pancreatitis (como el dolor abdominal severo continuo, que en ocasiones se irradia a la espalda y que puede o no estar acompañado de vómitos). Si se sospecha pancreatitis, debe interrumpirse MOUNJARO e iniciar la gestión adecuada. Si se confirma, no debe reiniciarse MOUNJARO®. MOUNJARO® no se ha estudiado en pacientes con antecedentes anteriores de pancreatitis. Se desconoce si los pacientes con antecedentes de pancreatitis tienen un riesgo más alto de desarrollar pancreatitis con MOUNJARO®.

En pacientes tratados con agonistas de los receptores del GLP-1, se ha observado pancreatitis aguda, incluida la necrotizante o la hemorrágica mortal y no mortal.

Acta No. 03 de 2023 SEMNINMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Hipoglucemia con el uso simultáneo de secretagogos de insulina o insulina

Los pacientes que reciben MOUNJARO® en combinación con un secretagogo de insulina (p. ej., sulfonilurea) o insulina pueden tener un aumento en el riesgo de hipoglucemia, incluida la hipoglucemia grave.

El riesgo de hipoglucemia puede disminuirse mediante la reducción de la dosis de sulfonilurea (u otro secretagogo de insulina administrado de forma simultánea) o insulina. Informe a los pacientes que utilizan estos medicamentos simultáneos de los riesgos de hipoglucemia y enséñeles los signos y síntomas de la hipoglucemia.

Reacciones de hipersensibilidad

Se han reportado reacciones de hipersensibilidad con MONJAURO en ensayos clínicos, en ocasiones graves (p. ej., urticaria y eccema). Si se presentan reacciones de hipersensibilidad, interrumpa el uso de MOUNJARO®; trate de inmediato según las normas asistenciales y monitoree hasta que se resuelvan los signos y síntomas. No usar en pacientes con una reacción seria de hipersensibilidad anterior a tirzepatida o a cualquiera de los excipientes en MOUNJARO® [ver sección de contraindicaciones].

Se han reportado casos de anafilaxia y angioedema con agonistas de los receptores del GLP-1. Use con precaución en pacientes con antecedentes de angioedema o anafilaxia con los agonistas de los receptores del GLP-1 porque se desconoce si dichos pacientes puedan estar predispuestos a estas reacciones con MOUNJARO®.

Lesión renal aguda

MONJAURO se ha asociado con reacciones gastrointestinales adversas, que incluyen náuseas, vómito y diarrea [ver sección de reacciones adversas]. Estos eventos pueden conducir a la deshidratación, lo que puede ocasionar un deterioro en la función renal que incluye la lesión renal aguda.

Ha habido reportes posteriores a la comercialización de lesión renal aguda y empeoramiento de la falla renal crónica sobre pacientes tratados con agonistas de los receptores del GLP-1, que puede necesitar en ocasiones, hemodiálisis. Algunos de estos eventos se han reportado en pacientes sin una nefropatía preexistente conocida. La mayoría de los eventos reportados ocurrieron en pacientes que presentaron náuseas, vómito, diarrea o deshidratación. Monitoree la función renal cuando se inicie o se aumente de forma escalonada la dosis de MOUNJARO en pacientes con insuficiencia renal que reporten reacciones gastrointestinales adversas graves.

Uso en pacientes con enfermedad gastrointestinal grave

Acta No. 03 de 2023 SEMNINMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



MOUNJAURO no se ha estudiado en pacientes con enfermedad gastrointestinal grave, como la gastroparesia grave y, por lo tanto, no se recomienda en estos pacientes. El uso de MOUNJARO® se ha asociado con reacciones gastrointestinales.

Efectos gastrointestinales

Tirzepatida se ha asociado a reacciones adversas gastrointestinales, que incluyen náuseas, vómitos y diarrea. Estas reacciones adversas pueden conducir a la deshidratación, que podría llevar a un deterioro de la función renal, incluyendo la insuficiencia renal aguda. Se debe informar a los pacientes tratados con tirzepatida sobre el riesgo potencial de deshidratación debido a las reacciones adversas gastrointestinales y tomar precauciones para evitar la depleción de líquidos y alteraciones de electrolitos. Esto se debe tener especialmente en cuenta en personas de edad avanzada, que pueden ser más susceptibles a estas complicaciones.

Complicaciones de retinopatía diabética en pacientes con antecedentes de retinopatía diabética

La rápida mejora en el control de la glucosa se ha asociado con un empeoramiento temporal de la retinopatía diabética. MOUNJARO® no se ha estudiado en pacientes con retinopatía diabética no proliferativa que requieran terapia aguda, retinopatía diabética proliferativa o edema macular diabético. Los pacientes con antecedentes de retinopatía diabética deben monitorearse para la progresión de la retinopatía diabética.

Reacciones adversas:

Las siguientes reacciones adversas graves se describen a continuación o en otro sitio en la información para prescribir:

- Riesgo de tumores de las células C tiroideas.
- Pancreatitis
- Hipoglucemia con el uso simultáneo de secretagogos de insulina o insulina
- Hipersensibilidad
- Lesión renal aguda
- Enfermedad gastrointestinal grave
- Complicaciones de retinopatía diabética.

Experiencia en Estudios Clínicos

Debido a que los estudios clínicos se realizan en condiciones muy diversas, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un medicamento no se pueden comparar directamente con las tasas de los estudios clínicos para otro medicamento y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica.

Grupo de estudios comparativos con placebo

Acta No. 03 de 2023 SEMNNIMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Los datos en la tabla 1 se derivan de 2 estudios comparativos con placebo (1 estudio de monoterapia y 1 estudio en combinación con insulina basal con o sin metformina) en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2. Estos datos reflejan la exposición de 718 pacientes a MONJAURO y una media de duración de la exposición a MONJAURO de 36.6 semanas. En los grupos de tratamiento, la media de la edad de los pacientes era de 58 años, el 4 % tenía 75 años o más y el 54 % eran hombres. La población era 57 % blanca, 3 % negra o afroamericana y 27 % asiática, 25 % se identificó como hispanos o latinos. En la visita basal, los pacientes tuvieron diabetes mellitus tipo 2 durante un promedio de 9.1 años y una media de la HbA1c del 8.1 %. Según lo evaluado en el examen oftalmoscópico en la línea de base, el 13 % de la población tenía retinopatía. En la visita basal, el eGFR era de ≥ 90 mL/min/1.73 m² en el 53%, 60 a 90 mL/min/1.73 m² en el 39%, 45 a 60 mL/min/1.73 m² en el 7% y 30 a 45 mL/min/1.73 m² en el 1% de los pacientes.

Grupo de estudios clínicos

La presencia de reacciones adversas también se evaluó en un gran grupo de pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 que participaron en 7 estudios clínicos, que incluyen dos estudios en pacientes japoneses que evaluaron el uso de MOUNJARO® como monoterapia y tratamiento complementario a los medicamentos orales o insulina. En este grupo, se trató un total de 5119 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con MONJAURO para una media de duración de 48.1 semanas. En los grupos de tratamiento, la media de la edad de los pacientes era de 58 años, el 4 % tenía 75 años o más y el 58 % eran hombres. La población era 65 % blanca, 3 % negra o afroamericana y 24 % asiática, 38 % se identificó como hispanos o latinos. En la visita basal, los pacientes tuvieron diabetes mellitus tipo 2 durante un promedio de 6.9 años y una media de la HbA1c del 8.3 %. Según lo evaluado en el examen oftalmoscópico en la visita basal, el 15 % de la población tenía retinopatía. En la visita basal, el eGFR era de ≥ 90 mL/min/1.73 m² en el 52%, 60 a 90 mL/min/1.73 m² en el 40%, 45 a 60 mL/min/1.73 m² en el 6% y 30 a 45 mL/min/1.73 m² en el 1% de los pacientes.

Reacciones adversas frecuentes

La tabla 1 muestra las reacciones adversas frecuentes, excepto hipoglucemia, asociadas con el uso de MOUNJARO® en el grupo de estudios comparativos con placebo. Estas reacciones adversas se presentaron de forma más frecuente con MOUNJARO® que con el placebo y se presentaron en al menos el 5 % de los pacientes tratados con MOUNJARO®.

Tabla 1: Reacciones adversas en el grupo de estudios comparativos con placebo reportadas en ≥ 5 % de los pacientes adultos tratados con MOUNJARO® con diabetes mellitus tipo 2

Acta No. 03 de 2023 SEMNINMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Reacción adversa	Placebo (n = 235) %	MOUNJARO® 5 mg (n = 237) %	MOUNJARO® 10 mg (n = 240) %	MOUNJARO® 15 mg (n = 241) %
Náuseas	4	12	15	18
Diarrea	9	12	13	17
Disminución del apetito	1	5	10	11
Vómito	2	5	5	9
Estreñimiento	1	6	6	7
Dispepsia	3	8	8	5
Dolor abdominal	4	6	5	5

Nota: Los porcentajes reflejan el número de pacientes que reportaron la presencia de al menos 1 de estas reacciones adversas.

En el grupo de estudios clínicos, los tipos y la frecuencia de las reacciones adversas frecuentes, excepto hipoglucemia, fueron similares a aquellas enumeradas en la tabla 1.

Reacciones adversas gastrointestinales

En el grupo de estudios comparativos con placebo, las reacciones adversas gastrointestinales se presentaron con mayor frecuencia entre los pacientes que recibieron MOUNJARO® frente al placebo (placebo 20.4 %, MOUNJARO® 5 mg 37.1%, MOUNJARO® 10 mg 39.6% y MOUNJARO® 15 mg 43.6%). La mayoría de los pacientes que recibieron MOUNJARO® 5 mg (3.0 %), MOUNJARO® 10 mg (5.4 %), y MOUNJARO® 15 mg (6.6 %) interrumpieron el tratamiento debido a las reacciones adversas gastrointestinales frente a los pacientes que recibieron el placebo (0.4 %). La mayoría de los reportes de náuseas, vómito y/o diarrea se presentaron durante el aumento escalonado y la disminución a lo largo del tiempo. Para los pacientes que reportaron reacciones adversas gastrointestinales, la severidad máxima clasificada por el investigador de las reacciones adversas gastrointestinales de 5 mg, 10 mg y 15 mg de MOUNJARO® fue "leve" en el 69 %, 76 % y 76 % de los pacientes "moderada" en el 26 %, 23 % y 21 % de los pacientes o "grave" en el 5 %, 1 % y 3 % de los pacientes, respectivamente.

Las siguientes reacciones adversas gastrointestinales fueron reportadas en el grupo de estudios comparativos con placebo con una frecuencia < 5 % con MONJAURO (frecuencias enumeradas, respectivamente, así: placebo; 5 mg; 10 mg; 15 mg): eructos (0.4 %, 3.0 %, 2.5 %, 3.3 %), flatulencia (0 %, 1.3 %, 2.5 %, 2.9 %), enfermedad por reflujo gastroesofágico (0.4 %, 1.7 %, 2.5 %, 1.7 %), distensión abdominal (0.4 %, 0.4 %, 2.9 %, 0.8 %).

Otras reacciones adversas

Acta No. 03 de 2023 SEMNINMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Hipoglucemia

La tabla 2 resume la incidencia de los eventos hipoglucémicos en los estudios comparativos con placebo.

Tabla 2: Reacciones adversas hipoglucémicas en estudios comparativos con placebo en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2

	Placebo %	MOUNJARO® 5 mg %	MOUNJARO® 10 mg %	MOUNJARO® 15 mg %
Monoterapia				
(40 semanas) *	n = 115	n = 121	N=119	n = 120
Glucemia < 54 mg/dL	1	0	0	0
Hipoglucemia grave**	0	0	0	0
Tratamiento complementario a la insulina basal con o sin metformina				
(40 semanas) *	n = 120	n = 116	n = 119	n = 120
Glucemia < 54 mg/dL	13	16	19	14
Hipoglucemia grave**	0	0	2	1

* Refleja el periodo de tratamiento del estudio. Los datos incluyen los eventos que se presentaron durante las 4 semanas de seguimiento de seguridad libre de tratamiento. Se excluyen los eventos después de la introducción de un nuevo tratamiento reductor de glucosa.

** Episodios que requirieron la asistencia de otra persona para administrar de forma activa carbohidratos, glucagón u otras acciones de reanimación.

La hipoglucemia fue más frecuente cuando se utilizó MOUNJARO® en combinación con una sulfonilurea [ver estudios clínicos]. En un estudio clínico de hasta 104 semanas de tratamiento, cuando se administró con una sulfonilurea, la hipoglucemia (nivel de glucosa < 54 mg/dL) se presentó en el 13.8 %, 9.9 % y 12.8 % de los pacientes y la hipoglucemia grave se presentó en el 0.5 %, 0 % y 0.6 % de los pacientes tratados con MOUNJARO® 5 mg, 10 mg y 15 mg, respectivamente.

Aumento de la frecuencia cardíaca

En el grupo de estudios comparativos con placebo, el tratamiento con MOUNJARO® dio como resultado una media del aumento de la frecuencia cardíaca de 2 a 4 latidos por minuto en comparación con la media del aumento de 1 latido por minuto en los pacientes tratados con placebo. También se reportaron episodios de taquicardia sinusal con un aumento simultáneo desde la línea basal en la frecuencia cardíaca de ≥ 15 latidos por minuto en el 4.3 %, 4.6 %, 5.9 % y 10 % de los sujetos tratados con placebo, MOUNJARO® 5 mg, 10 mg y 15 mg, respectivamente.

Acta No. 03 de 2023 SEMNNIMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Reacciones de hipersensibilidad

Se han reportado reacciones de hipersensibilidad con MOUNJARO® en estudios clínicos, en ocasiones graves (p. ej., urticaria y eccema). En los estudios clínicos comparativos con placebo, las reacciones de hipersensibilidad se reportaron en el 3.2 % de los pacientes tratados con MOUNJARO® en comparación con el 1.7 % de los pacientes tratados con placebo.

Reacciones en el punto de la inyección

En los estudios comparativos con placebo, las reacciones en el punto de la inyección se reportaron en el 3.2 % de los pacientes tratados con MOUNJARO® en comparación con el 0.4 % de los pacientes tratados con placebo.

Fatiga

En los estudios comparativos con placebo, la fatiga se reportó en el 1.5 % de los pacientes tratados con MOUNJARO® en comparación con el 0 % de los pacientes tratados con placebo.

Colelitiasis

En los estudios clínicos comparativos con placebo, el 0.3 % de los pacientes tratados con MOUNJARO® y el 0 % de los pacientes tratados con placebo reportaron colestiasis. La pérdida sustancial o rápida de peso puede aumentar el riesgo de colestiasis. Si se sospecha colestiasis, se recomiendan estudios de diagnóstico y un seguimiento clínico adecuado.

Anomalías de laboratorio

Aumento de amilasa y lipasa

En los estudios clínicos comparativos con placebo, el tratamiento con MOUNJARO® dio como resultado una media de los aumentos desde la línea basal en las concentraciones de amilasa pancreática sérica del 33 % al 38 % y las concentraciones de lipasa sérica del 31 % al 42 %. Los pacientes tratados con placebo tuvieron una media del aumento desde la línea basal en la amilasa pancreática del 4 % y no se observaron cambios en la lipasa. Se desconoce la significancia clínica de las elevaciones en la lipasa o amilasa con MOUNJARO® en la ausencia de otros signos y síntomas de pancreatitis.

Inmunogenicidad

De acuerdo con las propiedades potencialmente inmunogénicas de las formas farmacéuticas de proteínas y péptidos, los pacientes tratados con MOUNJARO® pueden desarrollar anticuerpos anti-tirzepatida. La detección de la formación de anticuerpos depende en gran medida de la sensibilidad y la especificidad del ensayo. Adicionalmente, la incidencia de positividad de los anticuerpos (incluidos los anticuerpos neutralizantes) observada en un ensayo, puede estar influenciada por varios factores, incluidos, la metodología del ensayo, manejo de la muestra, tiempo

Acta No. 03 de 2023 SEMNINMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



de la recolección de la muestra, medicamentos simultáneos y las enfermedades subyacentes. Por estas razones, la incidencia de los anticuerpos a tirzepatida en los estudios descritos a continuación no puede compararse directamente con la incidencia de los anticuerpos en otros estudios u otros productos.

En siete estudios clínicos, 2570 (51.1 %) pacientes tratados con MOUNJARO® desarrollaron anticuerpos anti- medicamento (ADA). 1705 (33.9 %) y 716 (14.2%) de pacientes positivos con ADA mostraron reactividad cruzada al GIP y GLP-1 naturales, respectivamente. De los 2570 pacientes tratados con MOUNJARO® que desarrollaron ADA a tirzepatida, 94 (1.9 % de la población global) y 107 (2.1 % de la población global) tuvieron anticuerpos neutralizantes contra la actividad de la tirzepatida sobre los receptores de GIP y GLP-1 y 43 (0.9 % de la población general) y 18 (0.4 % de la población general) tuvieron anticuerpos neutralizantes contra el GIP y GLP-1 naturales, respectivamente. No hubo evidencia de un perfil farmacocinético alterado o un impacto de la eficacia asociada con el desarrollo de los ADA. De los 5119 pacientes tratados con MOUNJARO®, 106 (2.1 %) pacientes que tuvieron ADA positivos y 73 (1.4 %) que tuvieron ADA negativos reportaron reacciones de hipersensibilidad y 119 (2.3 %) pacientes que tuvieron ADA positivos y 18 (0.4 %) que tuvieron ADA negativos reportaron reacciones en el punto de inyección. No hubo un patrón detectado entre el momento del evento a reportar y el estado del ADA y los eventos resueltos independientemente del estado del ADA.

Interacciones:

Uso simultáneo con secretagogos de insulina (p. ej., sulfonilurea) o con insulina
Cuando se inicie MOUNJARO®, considere reducir la dosis de los secretagogos de insulina administrados de forma simultánea (p. ej., sulfonilureas) o insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia.

Medicamentos orales

MOUNJARO® retarda el vaciado gástrico y, por ende, tiene la posibilidad de impactar la absorción de los medicamentos orales administrados de forma simultánea.

No se prevé que el tratamiento con tirzepatida de como resultado un impacto significativo a nivel clínico sobre los medicamentos administrados de forma oral. No se requiere ajustar la dosificación de los medicamentos simultáneos. Monitoree a los pacientes en los medicamentos orales que dependen de las concentraciones liminares para la eficacia y aquellos con un índice terapéutico reducido (p. ej., warfarina) cuando se administre de forma simultánea con MOUNJARO®.

Vía de administración: subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Dosificación

Acta No. 03 de 2023 SEMNINMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La dosis inicial recomendada de MOUNJARO® es 2.5 mg inyectada de forma subcutánea una vez a la semana.

Después de 4 semanas, aumente la dosificación a 5 mg inyectada de forma subcutánea una vez a la semana.

Si se necesita un control glucémico adicional, aumente 2.5 mg de la dosificación después de por lo menos 4 semanas de la dosis actual.

La dosis máxima de MOUNJARO® es 15 mg inyectada de forma subcutánea una vez a la semana.

Si se omite una dosis, indique a los pacientes que administren MOUNJARO® lo antes posible dentro de los 4 días (96 horas) después de la dosis omitida. Si han pasado más de 4 días, salte la dosis omitida y administre la siguiente dosis en el día programado habitualmente. En cada caso, los pacientes pueden retomar su programa de dosificación habitual una vez a la semana.

El día de la administración semanal puede cambiarse si es necesario, siempre y cuando el tiempo entre las dos dosis sea de al menos 3 días (72 horas).

Uso en poblaciones específicas

Embarazo

No hay datos o son limitados relativos al uso de tirzepatida en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción. No se recomienda el uso de tirzepatida durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos.

Resumen de riesgos

Los datos disponibles con el uso de MOUNJARO® en mujeres embarazadas son insuficientes para evaluar el riesgo de anomalías congénitas importantes, abortos espontáneos u otros resultados adversos materno-fetales relacionados con el medicamento. Hay riesgos asociados a la madre y al feto con una diabetes mal controlada durante el embarazo.

En las ratas preñadas a las que se les administró tirzepatida durante la organogénesis, se presentaron reducciones en el crecimiento fetal y anomalías en la exposición clínica en ratas maternas con base en el AUC. En conejos a los que se les administró durante la organogénesis, se observaron reducciones en el crecimiento fetal en las exposiciones relacionadas clínicamente con base en el AUC. Estos efectos embriofetales en los animales coinciden con los efectos farmacológicos sobre el peso materno y el consumo de alimentos. Con base en los estudios de reproducción animal, puede haber riesgos para el feto por la exposición a la tirzepatida durante el embarazo. MOUNJARO® solo debe utilizarse durante el embarazo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

El riesgo de fondo estimado de anomalías congénitas importantes es del 6 al 10 % en mujeres con diabetes pregestacional con una HbA1c >7 % y se ha reportado tan alto como del 20 al 25 % en mujeres con una HbA1c > 10%. Se desconoce el riesgo de

Acta No. 03 de 2023 SEMNINMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



fondo estimado de abortos espontáneos para la población indicada. En la población general de los EE. UU., el riesgo de fondo estimado de anomalías congénitas y abortos espontáneos en embarazos clínicamente reconocidos es del 2 al 4 % y del 15 al 20 %, respectivamente.

Habrà un estudio de seguridad en el embarazo para MOUNJARO®. Si se administra MOUNJARO® durante el embarazo, los profesionales sanitarios deben reportar la exposición a MOUNJARO® contactando a Eli Lilly and Company.

Consideraciones clínicas

Riesgo materno y/o embriofetal asociado con la enfermedad

La diabetes mal controlada en el embarazo aumenta el riesgo materno para la cetoacidosis diabética, preeclampsia, abortos espontáneos, parto prematuro o complicaciones en el parto. La diabetes mal controlada aumenta el riesgo fetal para las anomalías congénitas importantes, muerte fetal y morbilidad relacionada con macrosomía.

Datos

Datos con animales

En ratas preñadas a las que se administraron dosis subcutáneas de tirzepatida de 0.02, 0.1, 7 0.5 mg/kg dos veces por semana (0.03, 0.07 y 0.45 veces la MHRD de 15 mg una vez a la semana con base en el AUC) durante la organogénesis, se aumentaron las incidencias de las malformaciones externas, viscerales y esqueléticas, las variaciones en el desarrollo visceral y esquelético y se disminuyó el peso fetal que coincidió con las reducciones mediadas farmacológicamente en el peso corporal materno y el consumo de alimentos en 0.5 mg/kg. En las conejas preñadas a las que se administraron dosis subcutáneas de tirzepatida de 0.01, 0.03 y 0.1 mg/kg (0.01-, 0.06-, y 0.23 veces la MRHD) una vez a la semana durante la organogénesis se presentaron en todos los niveles de dosis, efectos mediados farmacológicamente sobre el sistema gastrointestinal que resultó en mortalidad materna o aborto en algunas conejas. La reducción en los pesos fetales asociada con la disminución del consumo materno de alimentos y los pesos corporales se observaron en 0.1 mg/kg. En un estudio prenatal-posnatal en F0 ratas maternas a las que se administró dosis subcutáneas de tirzepatida de 0.02, 0.10 o 0.25 mg/kg dos veces a la semana desde la implantación hasta la lactancia, F1 cachorros de F0 ratas maternas a los que se administró 0.25 mg/kg de tirzepatida tuvieron una menor media de peso corporal desde el nacimiento hasta el final del estudio para los machos y el día 56 posnatal para las hembras.

Lactancia

Resumen de riesgos

Acta No. 03 de 2023 SEMNMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



No hay datos sobre la presencia de tirzepatida en la leche humana o animal, ni sobre los efectos en los lactantes o en la producción de leche. Se deben considerar las ventajas en el desarrollo y la salud de la lactancia junto con la necesidad clínica de MOUNJARO® para la madre y cualquier posible efecto adverso en el bebé lactante por MOUNJARO® o de la condición materna subyacente.

Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad y efectividad de MOUNJARO® en los pacientes pediátricos (menores de 18 años).

Uso geriátrico

En el grupo de 7 estudios clínicos, 1539 (30.1 %) pacientes tratados con MOUNJARO® tenían 65 años o más y 212 (4.1 %) tenían 75 años o más en la visita basal.

No se detectaron diferencias globales en la seguridad o eficacia entre estos pacientes y los más jóvenes, pero no se puede descartar una mayor sensibilidad en algunos individuos mayores.

Insuficiencia renal

No se recomienda el ajuste de la dosificación de MOUNJARO® para los pacientes con insuficiencia renal. En sujetos con insuficiencia renal, incluida la insuficiencia renal terminal (ESRD), no se observó ningún cambio en la farmacocinética (PK) de tirzepatida.

Insuficiencia hepática

No se recomienda el ajuste de la dosificación de MOUNJARO® para los pacientes con insuficiencia hepática. En un estudio farmacológico en sujetos con diversos grados de insuficiencia hepática, no se observó ningún cambio en la PK de tirzepatida.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 8.2.3.0.N10

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

La Sala solicita al interesado aportar elementos para demostrar la no similaridad del principio activo tirzepatida con respecto a otros agentes agonistas GIP/GLP1, teniendo en cuenta que la no similaridad farmacológica se debe traducir en diferencias en el perfil de eficacia clínica.

Acta No. 03 de 2023 SEMNNIMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



3.1.1.9. VERQUVO® 5 MG TABLETAS

Expediente : 20198998
Radicado : 20211046026 / 20221050931/ 20221142679 / 20221143823
Fecha : 14/07/2022
Interesado : Bayer AG

Composición:

Cada tableta contiene 5 mg de Vericiguat

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones:

Verquvo® (vericiguat) está indicado para el tratamiento de adultos con insuficiencia cardíaca crónica sintomática y fracción de eyección reducida (<40%) que están estabilizados después de un episodio reciente de descompensación que requirió tratamiento por vía intravenosa. Verquvo debe administrarse en combinación con otros tratamientos para la Insuficiencia cardíaca.

Contraindicaciones:

VERQUVO® está contraindicado en pacientes con uso concomitante de otros estimuladores de la guanilatociclasa soluble (GCs), como el riociguat

Precauciones y advertencias:

Hipotensión sintomática

VERQUVO® puede causar hipotensión sintomática. En el estudio clínico VICTORIA, los eventos adversos que el investigador evaluó como eventos de hipotensión sintomática fueron reportados en el 9.1% de los pacientes tratados con VERQUVO® y en el 7.9% de los pacientes tratados con placebo, y fueron considerados graves en el 1.2% de los pacientes tratados con VERQUVO® y en el 1.5% de los pacientes tratados con placebo. VERQUVO® no se ha estudiado en pacientes con tensión arterial sistólica inferior a 100 mmHg o con hipotensión sintomática al inicio del tratamiento.

Tenga en cuenta la posibilidad de que se produzca hipotensión sintomática en pacientes con hipovolemia, obstrucción grave del flujo de salida del ventrículo izquierdo, hipotensión ortostática, distonía neurovegetativa, antecedentes de hipotensión o tratamiento concomitante con antihipertensivos o nitratos orgánicos. Si se produce hipotensión sintomática, considere la posibilidad de ajustar la dosis de diuréticos y tratar otras causas de la hipotensión (por ejemplo, la hipovolemia). Si la hipotensión sintomática persiste a pesar de dichas medidas, se debe considerar la posibilidad de reducir temporalmente la dosis o interrumpir VERQUVO®.

Acta No. 03 de 2023 SEMNNIMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



El uso concomitante de VERQUVO® e inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE-5), como sildenafil, no se ha estudiado en pacientes con falla cardíaca, así que no se recomienda debido al posible aumento del riesgo de hipotensión sintomática

Reacciones adversas:

Experiencia en estudios clínicos:

VERQUVO® fue evaluado en VICTORIA, un estudio clínico de fase 3, aleatorizado, controlado por placebo, doble ciego, en pacientes adultos con Insuficiencia cardíaca crónica sintomática y fracción de eyección inferior al 45% tras un evento de empeoramiento de la Insuficiencia cardíaca; dicho estudio incluyó un total de 2,519 pacientes tratados con VERQUVO® (hasta 10 mg una vez al día) y 2,515 pacientes tratados con el placebo correspondiente. La duración media de la exposición a VERQUVO® fue de 1 año, mientras que la duración máxima fue de 2.6 años. En la Tabla 1, se enumeran las reacciones adversas al fármaco en pacientes tratados con VERQUVO®, las cuales fueron mayores a las del placebo en VICTORIA.

Tabla 1: Reacciones adversas al fármaco en pacientes tratados con VERQUVO®, las cuales fueron mayores a las del placebo en VICTORIA por clase de órgano y sistemas (COS)

Las reacciones adversas a Vericiguat que se han reportado con base en estudios clínicos se enumeran en la tabla siguiente por clase de órganos y sistemas del MedDRA y por frecuencia. Las frecuencias se definen como muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), inusual ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) y muy inusual ($< 1/10.000$).

MedDRA Clase de órganos y sistemas	Muy frecuente	Frecuente
Trastornos hematológicos y del sistema linfático		Anemia
Trastornos del sistema nervioso		Mareos
		Cefalea
Trastornos vasculares	Hipotensión	
Trastornos gastrointestinales		Náuseas Dispepsia Vómitos Enfermedad por reflujo gastroesofágico

Acta No. 03 de 2023 SEMNNIMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Interacciones:

Inhibidores de la PDE-5:

El uso concomitante de VERQUVO® e inhibidores de la PDE-5, como sildenafil, no se ha estudiado en pacientes con Insuficiencia cardíaca, por lo cual no se recomienda debido a un posible aumento del riesgo de hipotensión sintomática.

Otros estimuladores de la guanilatociclasa soluble:

VERQUVO® está contraindicado en pacientes con uso concomitante de otros estimuladores de la guanilatociclasa soluble (GCs), como riociguat.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Adultos

- La dosis inicial recomendada de VERQUVO® es de 2.5mg una vez al día, tomada con los alimentos.
- Duplicar la dosis de VERQUVO® aproximadamente cada 2 semanas hasta alcanzar la dosis de mantenimiento objetivo de 10mg una vez al día, según lo tolere el paciente.
- En el caso de pacientes que no puedan deglutir tabletas enteras, VERQUVO® puede triturarse y mezclarse con agua inmediatamente antes de su administración.

Dosis omitida:

Si se omite una dosis, ésta debe tomarse tan pronto como el paciente lo recuerde en el mismo día de la dosis omitida. Los pacientes no deben tomar dos dosis de VERQUVO® durante el mismo día.

Pacientes pediátricos:

No se ha establecido la seguridad y eficacia de VERQUVO® en pacientes menores de 18 años de edad.

Pacientes geriátricos:

No es necesario ajustar la dosis de VERQUVO® en el caso de pacientes geriátricos.

Enfermedad renal:

No es necesario ajustar la dosis de VERQUVO® en pacientes con una tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) ≥ 15 mL/min/1.73m² (sin diálisis). VERQUVO® no se ha estudiado en pacientes con TFGe < 15 mL/min/1.73m² al inicio del tratamiento o en diálisis, así que no se recomienda para dichos pacientes.

Acta No. 03 de 2023 SEMNIMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Insuficiencia hepática:

No es necesario ajustar la dosis de VERQUVO® en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. VERQUVO® no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática severa, así que no se recomienda para dichos pacientes.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2022000690 emitido mediante Acta No. 10 de 2021 numeral 3.1.1.5 SEMNNIMB, con el fin de continuar con 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 01.1 del 20 ABR 2020b allegado mediante radicado No. 20221142679
- Información para prescribir Versión 01.1 del 20 ABR 2020b allegada mediante radicado No. 20221142679

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado en respuesta a los requerimientos emitidos en el Acta No. 10 de 2021, numeral 3.1.1.5., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición:

Cada tableta contiene 5 mg de Vericiguat

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones:

Verquvo® (vericiguat) está indicado para el tratamiento de adultos con insuficiencia cardíaca crónica sintomática y fracción de eyección reducida (<40%) que están estabilizados después de un episodio reciente de descompensación que requirió tratamiento por vía intravenosa. Verquvo® debe administrarse en combinación con otros tratamientos para la Insuficiencia cardíaca.

Contraindicaciones:

Acta No. 03 de 2023 SEMNNIMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Verquvo® está contraindicado en pacientes con uso concomitante de otros estimuladores de la guanilatociclasa soluble (GCs), como el riociguat

Precauciones y advertencias:

Hipotensión sintomática

VERQUVO® puede causar hipotensión sintomática. En el estudio clínico VICTORIA, los eventos adversos que el investigador evaluó como eventos de hipotensión sintomática fueron reportados en el 9.1% de los pacientes tratados con VERQUVO® y en el 7.9% de los pacientes tratados con placebo, y fueron considerados graves en el 1.2% de los pacientes tratados con VERQUVO® y en el 1.5% de los pacientes tratados con placebo. VERQUVO® no se ha estudiado en pacientes con tensión arterial sistólica inferior a 100 mmHg o con hipotensión sintomática al inicio del tratamiento.

Tenga en cuenta la posibilidad de que se produzca hipotensión sintomática en pacientes con hipovolemia, obstrucción grave del flujo de salida del ventrículo izquierdo, hipotensión ortostática, distonía neurovegetativa, antecedentes de hipotensión o tratamiento concomitante con antihipertensivos o nitratos orgánicos. Si se produce hipotensión sintomática, considere la posibilidad de ajustar la dosis de diuréticos y tratar otras causas de la hipotensión (por ejemplo, la hipovolemia). Si la hipotensión sintomática persiste a pesar de dichas medidas, se debe considerar la posibilidad de reducir temporalmente la dosis o interrumpir VERQUVO®.

El uso concomitante de VERQUVO® e inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE-5), como sildenafil, no se ha estudiado en pacientes con falla cardíaca, así que no se recomienda debido al posible aumento del riesgo de hipotensión sintomática

Reacciones adversas:

Experiencia en estudios clínicos:

VERQUVO® fue evaluado en VICTORIA, un estudio clínico de fase 3, aleatorizado, controlado por placebo, doble ciego, en pacientes adultos con Insuficiencia cardíaca crónica sintomática y fracción de eyección inferior al 45% tras un evento de empeoramiento de la Insuficiencia cardíaca; dicho estudio incluyó un total de 2,519 pacientes tratados con VERQUVO® (hasta 10 mg una vez al día) y 2,515 pacientes tratados con el placebo correspondiente. La duración media de la exposición a VERQUVO® fue de 1 año, mientras que la duración máxima fue de 2.6 años. En la Tabla 1, se enumeran las reacciones adversas al fármaco en pacientes tratados con VERQUVO®, las cuales fueron mayores a las del placebo en VICTORIA.

Tabla 1: Reacciones adversas al fármaco en pacientes tratados con VERQUVO®, las cuales fueron mayores a las del placebo en VICTORIA por clase de órgano y sistemas (COS)

Acta No. 03 de 2023 SEMNINMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Las reacciones adversas a Vericiguat que se han reportado con base en estudios clínicos se enumeran en la tabla siguiente por clase de órganos y sistemas del MedDRA y por frecuencia. Las frecuencias se definen como muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), inusual ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) y muy inusual ($< 1/10.000$).

MedDRA Clase de órganos y sistemas	Muy frecuente	Frecuente
Trastornos hematológicos y del sistema linfático		Anemia
Trastornos del sistema nervioso		Mareos
		Cefalea
Trastornos vasculares	Hipotensión	
Trastornos gastrointestinales		Náuseas Dispepsia Vómitos Enfermedad por reflujo gastroesofágico

Interacciones:

Inhibidores de la PDE-5:

El uso concomitante de VERQUVO® e inhibidores de la PDE-5, como sildenafil, no se ha estudiado en pacientes con Insuficiencia cardíaca, por lo cual no se recomienda debido a un posible aumento del riesgo de hipotensión sintomática.

Otros estimuladores de la guanilatociclasa soluble:

VERQUVO® está contraindicado en pacientes con uso concomitante de otros estimuladores de la guanilatociclasa soluble (GCs), como riociguat.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Adultos

Acta No. 03 de 2023 SEMNNIMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- La dosis inicial recomendada de VERQUVO® es de 2.5mg una vez al día, tomada con los alimentos.
- Duplicar la dosis de VERQUVO® aproximadamente cada 2 semanas hasta alcanzar la dosis de mantenimiento objetivo de 10mg una vez al día, según lo tolere el paciente.
- En el caso de pacientes que no puedan deglutir tabletas enteras, VERQUVO® puede triturarse y mezclarse con agua inmediatamente antes de su administración.

Dosis omitida:

Si se omite una dosis, ésta debe tomarse tan pronto como el paciente lo recuerde en el mismo día de la dosis omitida. Los pacientes no deben tomar dos dosis de VERQUVO® durante el mismo día.

Pacientes pediátricos:

No se ha establecido la seguridad y eficacia de VERQUVO® en pacientes menores de 18 años de edad.

Pacientes geriátricos:

No es necesario ajustar la dosis de VERQUVO® en el caso de pacientes geriátricos.

Enfermedad renal:

No es necesario ajustar la dosis de VERQUVO® en pacientes con una tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) ≥ 15 mL/min/1.73m² (sin diálisis). VERQUVO® no se ha estudiado en pacientes con TFGe < 15 mL/min/1.73m² al inicio del tratamiento o en diálisis, así que no se recomienda para dichos pacientes.

Insuficiencia hepática:

No es necesario ajustar la dosis de VERQUVO® en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. VERQUVO® no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática severa, así que no se recomienda para dichos pacientes.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 7.9.0.0.N70, la Sala recomienda modificar la redacción de esta norma: “Se acepta para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca”:

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto versión 01.1 del 20 ABR 2020b y la información para prescribir Versión 01.1 del 20 ABR 2020b allegados mediante radicado No. 20221142679.

Finalmente, en relación con la protección del Decreto 2085 de 2002, la Sala encuentra que el interesado no controvierte de manera satisfactoria el concepto de la Sala en cuanto a que Vericiguat y Riociguat son similares, el interesado no demuestra que las diferencias químicas tengan implicaciones más allá de los aspectos

Acta No. 03 de 2023 SEMNNIMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



farmacocinéticos; la Sala ratifica la similaridad entre las dos moléculas y recomienda negar la declaración de nueva entidad química con protección de datos.

3.1.2 Medicamentos biológicos

3.1.2.1. BRAYADU® ADUCANUMAB 100MG/ML SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA INFUSIÓN

Expediente : 20213313
Radicado : 20211212967
Fecha : 13/10/2021
Interesado : BIIB Colombia SAS

Composición:

Cada mL de solución para infusión contiene 100 mg de Aducanumab.

Forma farmacéutica: Solución concentrada para infusión

Indicaciones:

BRAYADU está indicado para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. El tratamiento con BRAYADU debe iniciarse en pacientes con deterioro cognitivo leve o en estadio de demencia leve de la enfermedad.

Contraindicaciones: Ninguna

Precauciones y advertencias:

Alteraciones en Imágenes Diagnósticas Relacionadas con Amiloides

BRAYADU puede casuar alteraciones en imágenes diagnósticas relacionadas con amiloides-edema (ARIA-E), las cuales se pueden observar en RMC como edema cerebral o derrames sulcales, y alteraciones en imágenes diagnósticas relacionadas con amiloidesdeposición de hemosiderina (ARIA-H), lo cual incluye microhemorragias y siderosis superficial.

Tener una RMC reciente (menos de un año) antes de iniciar el tratamiento. La seguridad de BRAYADU en pacientes con cualquier siderosis superficial localizada pretratada, 10 o más microhemorragias cerebrales, y/o con una hemorragia cerebral mayor a 1 cm durante el primer año de inicio de tratamiento no ha sido establecida.

Acta No. 03 de 2023 SEMNNIMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En estudios clínicos de BRAYADU, la severidad de ARIA, fue clasificada mediante criterios radiográficos, como se muestra en la Tabla 2.

Tabla 1: ARIA Criterios de Clasificación RMC

Tipo ARIA	Severidad Radiográfica		
	Leve	Moderada	Grave
ARIA-E	Hiperintensidad FLAIR confinada al surco y/o materia blanca cortical/subcortical en una ubicación <5 cm.	Hiperintensidad FLAIR de 5 a 10 cm, o más de 1 sitio de afectación <10 cm.	Hiperintensidad FLAIR >10 cm, a menudo con importante compromiso de la sustancia blanca subcortical y/o del surco. Puede haber uno o más sitios separados involucrados.
ARIA-H microhemorragia	≤ 4 nuevas hemorragias incidentes	5 a 9 nuevas hemorragias incidentes	10 o más nuevas hemorragias incidentes
ARIA-H siderosis superficial	1 área focal de siderosis superficial	2 áreas focales de siderosis superficial	> 2 áreas focales de siderosis superficial

En estudios 1 y 2, se observó ARIA (-E y/o -H) en el 41% de los pacientes tratados con BRAYADU con una dosis planeada de 10 mg/kg (454 de 1105), comparado con el 10% de los pacientes tratados con placebo (111 de 1087).

Se observó ARIA-E en el 35% de los pacientes tratados con BRAYADU 10 mg/kg, comparado con el 3% de pacientes tratados con placebo. La incidencia de ARIA-E fue mayor en portadores de apolipoproteína E ε4 (ApoE ε4), respecto a no portadores de ApoE ε4 (42% y 20%, respectivamente). La mayoría de los eventos radiográficos ocurrieron de manera temprana en el tratamiento (dentro de las primeras 8 dosis), aunque ARIA puede ocurrir en cualquier momento. Entre los pacientes tratados con una dosis planeada de BRAYADU de 10 mg/kg que tuvieron ARIA-E, la máxima severidad radiográfica fue leve en el 30%, moderada en el 58% y grave en el 13% de los pacientes. La resolución tuvo lugar en el 68% de los pacientes con ARIA-E a las 12 semanas, el 91% a las 20 semanas y el 98%, en general, después de la detección. El 10% de los pacientes que recibieron BRAYADU 10 mg/kg tuvieron más de un episodio de ARIA-E.

Se observó ARIA-H en el contexto de ARIA-E asociado con el uso de BRAYADU 10 mg/kg en el 21% de los pacientes tratados con BRAYADU 10 mg/kg, comparado con el 1% de los

Acta No. 03 de 2023 SEMNINMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



pacientes que recibieron placebo. No hubo desequilibrio en ARIA-H aislado (es decir, ARIA-H en pacientes que tampoco experimentaron ARIA-E) entre BRAYADU y placebo. No hubo desequilibrio en la hemorragia mayor de 1 cm entre BRAYADU y placebo.

Los síntomas clínicos se presentaron en el 24% de los pacientes tratados con BRAYADU 10 mg/kg quienes habían presentado ARIA (- E o -H), comparado con el 5% de pacientes que recibieron placebo. El síntoma más común en pacientes tratados con BRAYADU 10 mg/kg con ARIA fue dolor de cabeza (13%). Otros síntomas frecuentes fueron confusión/delirio/alteración del estado mental/desorientación (5%), mareo/vértigo (4%), alteración visual (2%) y náuseas (2%). Los síntomas serios asociados con ARIA fueron reportados en 0,3% de los pacientes tratados con BRAYADU 10 mg/kg. Los síntomas clínicos se resolvieron en la mayoría de los pacientes (88%) durante el período de observación.

Se recomienda aumentar la vigilancia clínica para ARIA durante las primeras 8 dosis de tratamiento con BRAYADU, particularmente durante la titulación, teniendo en cuenta que en este período de tiempo se observaron la mayoría de los casos de ARIA en los Estudios 1 y 2. Si el paciente experimenta síntomas que pueden sugerir ARIA, debe llevarse a cabo una evaluación clínica, incluyendo la evaluación por RMC, si es indicada. Si se observa ARIA en la RMC en presencia de síntomas clínicos, se debe llevar a cabo una evaluación clínica cuidadosa antes de continuar el tratamiento.

Solicitar una RMC antes de la 7ma infusión (primera dosis de 10 mg/kg) y 12va infusión (sexta dosis de 10 mg/kg) de BRAYADU para evaluar la presencia de ARIA asintomático. Para pacientes con hallazgos radiográficos de ARIA, se recomienda aumentar la vigilancia clínica. Se pueden considerar RMC adicionales, si están clínicamente indicadas. Si se observa ARIA-H radiográficamente grave, el tratamiento debe ser continuado con precaución únicamente después de la evaluación clínica y seguimiento mediante RMC que demuestre la estabilización radiográfica (es decir, sin incremento del tamaño o número de ARIA-H). Para ARIA-H o ARIA-H leve/moderada, el tratamiento debe continuar con precaución. Si la administración es temporalmente suspendida, debe reanudarse en la misma dosis y titulación, de acuerdo con el esquema. No existen datos sistemáticos sobre la administración continua de BRAYADU tras la detección de ARIA radiográficamente moderada o grave. En los Estudios 1 y 2, se requirió la suspensión temporal de la dosis para ARIA-E radiográfica moderada o grave y para ARIA-H radiográficamente moderada. En los Estudios 1 y 2, se requirió la discontinuación permanente de la administración para ARIA-H grave.

Se deben considerar los beneficios de alcanzar y mantener la dosis de 10 mg/kg cuando se evalúe la posibilidad de suspender la dosis.

Reacciones de Hipersensibilidad

Acta No. 03 de 2023 SEMNNIMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Se reportó angioedema y urticaria en un paciente en el período controlado con placebo de los Estudios 1 y 2, y ocurrieron durante la infusión de BRAYADU. Descontinuar la infusión tan pronto como sea posible, una vez se observe algún signo o síntoma relacionado con reacciones de hipersensibilidad e iniciar la terapia apropiada.

Reacciones adversas:

Las siguientes reacciones adversas son descritas en el etiquetado:
Alteraciones en Imágenes Diagnósticas

Reacciones de Hipersensibilidad

Experiencia en Estudios Clínicos

Debido a que los estudios clínicos son llevados a cabo bajo condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

La seguridad de BRAYADU ha sido evaluada en 3.078 pacientes, quienes recibieron al menos una dosis de BRAYADU. En dos estudios controlados con placebo (Estudios 1 y 2) en pacientes con enfermedad de Alzheimer, un total de 1105 pacientes recibieron BRAYADU 10 mg/kg. De estos 1105 pacientes, aproximadamente 52% fueron mujeres, 76% fueron blancas, 10% fueron asiáticas y 3% fueron de etnia hispana o latina. La edad media al inicio del estudio fue de 70 años (rango de 50 a 85).

En los períodos de extensión combinados controlados con placebo y a largo plazo de los Estudios 1 y 2, 834 pacientes recibieron al menos una dosis de BRAYADU 10 mg/kg una vez al mes por al menos 6 meses, 551 pacientes por al menos 12 meses y 309 pacientes por al menos 18 meses. En los períodos de extensión controlados con placebo y a largo plazo, 5% (66 de 1386) de los pacientes en el grupo de dosis 10 mg/kg se retiraron del estudio debido a las reacciones adversas. La reacción adversa más común resultante en retiro del estudio fue siderosis superficial ARIA-H. La Tabla 3 muestra las reacciones adversas que fueron reportadas en al menos 2% de los pacientes tratados con BRAYADU y al menos 2% más frecuentes que en pacientes con placebo.

Tabla 2: Reacciones Adversas Reportadas en al menos 2% de Pacientes Tratados con BRAYADU 10 mg/kg y al menos 2% mayores que en Placebo en Estudios 1 y 2

Acta No. 03 de 2023 SEMNNIMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Reacciones Adversas	BRAYADU 10 mg/kg N=1105 %	Placebo N=1087 %
ARIA-E	35	3
Dolor de cabeza ^a	21	16
Microhemorragia ARIA-H	19	7
Siderosis superficial ARIA-H	15	2
Caída	15	12
Diarrea ^b	9	7
Confusión/Delirio/Alteración del Estado Mental/Desorientación ^c	8	4

a Dolor de cabeza incluye los términos relacionados con reacciones adversas de dolor de cabeza, malestar en la cabeza, migraña, migraña con aura y neuralgia occipital.

b La diarrea incluye los términos relacionados con reacciones adversas diarrea y diarrea infecciosa.

c Confusión,/Delirio/Estado Mental Alterado/Desorientación incluye los términos relacionados con reacciones adversas de estado de confusión, delirio, estado alterado de la conciencia, desorientación, nivel de conciencia deprimido, alteración de la atención, deterioro mental, cambios del estado mental, confusión posoperatoria y somnolencia.

Immunogenicidad

Como con todas las proteínas terapéuticas, existe probabilidad de inmunogenicidad. La detección de la formación de anticuerpos es altamente dependiente de la sensibilidad y especificidad del ensayo.

Adicionalmente, la incidencia observada de positividad de anticuerpos (incluido el anticuerpo neutralizante) en un ensayo puede verse influenciado por varios factores, incluyendo la metodología del ensayo, el manejo de la muestra, el momento de la recolección de la muestra, los medicamentos concomitantes y enfermedad subyacente.

Por estas razones, la comparación de la incidencia de anticuerpos en los estudios descritos a continuación con la incidencia de anticuerpos en otros estudios o con otros productos de aducanumab puede ser equívoco.

La inmunogenicidad de BRAYADU ha sido evaluada usando un ensayo in vitro para la detección de la unión de anticuerpos antiaducanumab.

En hasta 41 meses de tratamiento en los períodos de estudio combinados controlados con placebo y de extensión a largo plazo de los Estudios 1 y 2, hasta el 0,6% (15/2689) de pacientes que recibieron BRAYADU una vez al mes desarrollaron anticuerpos antiaducanumab.

Acta No. 03 de 2023 SEMNNIMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Teniendo en cuenta el limitado número de pacientes que dieron positivo a anticuerpos anti-aducanumab, no se hicieron observaciones sobre un efecto potencial de neutralización de la actividad de los anticuerpos anti-aducanumab en la exposición o eficacia, sin embargo, los datos disponibles son muy limitados para hacer conclusiones definitivas respecto al efecto en farmacocinética, seguridad y eficacia de BRAYADU. No se ha evaluado la cuantificación de anticuerpos anti-aducanumab neutralizantes.

Interacciones:

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Instrucciones de Dosificación

Confirmar la presencia de patología beta amiloide antes de iniciar el tratamiento. Después de una titulación inicial, la dosis recomendada de BRAYADU es 10 mg/kg (ver Tabla 1). BRAYADU es administrada como una infusión intravenosa (IV) por aproximadamente una hora cada cuatro semanas con una diferencia de al menos 21 días entre ellas.

Tabla 3: Esquema de Dosificación

Infusión IV (cada 4 semanas)	BRAYADU Dosis (administradas por una aproximadamente una hora)
Infusión 1 y 2	1 mg/kg
Infusión 3 y 4	3 mg/kg
Infusión 5 y 6	6 mg/kg
Infusión 7 y subsiguientes	10 mg/kg

Monitoreo por Alteraciones en Imágenes Diagnósticas Relacionadas con Amiloides

Tener una resonancia magnética cerebral (RMC) reciente (menos de un año) antes de iniciar el tratamiento. Obtener una RMC antes de la séptima infusión (primera dosis de 10 mg/kg) y la doceava infusión (sexta dosis de 10 mg/kg). Si se observan 10 o más nuevas microhemorragias o >2 áreas focales de siderosis superficial (ARIA-H radiográfica grave), el tratamiento debe continuar con precaución sólo después de una evaluación clínica y seguimiento con RMC que demuestre estabilización (es decir, no hay incremento en el tamaño o número de ARIA-H).

Reanudar BRAYADU Después de Omitir una Dosis

Acta No. 03 de 2023 SEMNNIMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Si una infusión es omitida, reanudar la administración a la misma dosis tan pronto como sea posible. Las infusiones deben ser administradas cada 4 semanas con una diferencia de al menos 21 días entre ellas.

Instrucciones de Dilución

Usar técnica aséptica en la preparación de la solución diluida de BRAYADU para infusión intravenosa. Cada vial es para una sola dosis. Descartar la porción no usada.

Calcular la dosis, el volumen de solución requerido de y el número de viales de BRAYADU necesarios de acuerdo con el peso actual del paciente. Cada vial contiene una concentración de 100 mg/mL de BRAYADU. Puede ser necesario más de un vial para completar la dosis.

Seleccionar el (los) vial (es) correcto (s) para el volumen requerido

Verificar que la solución de BRAYADU es clara a opalescente e incolora a amarilla. No usar si hay presencia de partículas, decoloración o si otras partículas extrañas están presentes. Retirar la tapa flip-off del vial. Insertar la aguja de la jeringa dentro del vial a través del centro en el tapón de caucho.

Tomar el volumen requerido del vial de BRAYADU y adicionar una bolsa de infusión de 100 mL de 0,9% de Cloruro de Sodio para Inyección USP. No usar otros diluentes intravenosos para preparar la solución diluida de BRAYADU.

Cuidadosamente invierta la bolsa de infusión que contiene la solución diluida de BRAYADU para mezclar completamente. No agitar. Después de la dilución, se recomienda su uso inmediato. Si no se administra inmediatamente, almacenar la solución diluida de BRAYADU en 0,9% de Cloruro de Sodio para Inyección, USP refrigerada entre 2°C y 8°C por hasta 3 días, o a temperatura ambiente hasta 30°C por hasta 12 horas.

Antes de realizar la infusión, mantener la solución diluida de BRAYADU a temperatura ambiente.

Instrucciones de Administración

Inspeccionar visualmente la solución diluida de BRAYADU en busca de partículas o decoloración antes de la administración. No usar si está descolorido o si se ven partículas extrañas u opacas.

Infundir la solución diluida de BRAYADU por vía intravenosa por una hora aproximadamente a través de una línea intravenosa que contenga un filtro en línea estéril, de baja unión a proteínas, de 0,2 a 0,22 micrones.

Descontinuar la infusión tan pronto como sea posible en caso de observar algún signo correspondiente a una reacción de hipersensibilidad.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Acta No. 03 de 2023 SEMNNIMB Segunda parte
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.

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto versión 01 de Septiembre de 2021 allegado mediante radicado No. 20211212967
- Información para prescribir versión 01 de Septiembre de 2021 allegado mediante radicado No. 20211212967

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 evaluación farmacológica para el principio activo aducanumab, para la indicación *“tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. El tratamiento con BRAYADU debe iniciarse en pacientes con deterioro cognitivo leve o en estadio de demencia leve de la enfermedad”*.

Allegó dos estudios de grupos paralelos, doble ciegos, aleatorizados, controlados con placebo (Estudio 1, NCT 02484547 y Estudio 2, NCT 02477800) en pacientes con enfermedad de Alzheimer (pacientes con presencia confirmada de patología amiloide y estado de la enfermedad con falla cognitiva leve o demencia leve, consistente con el Estado 3 y Estado 4 de la enfermedad de Alzheimer, estratificado para incluir un 80% de pacientes en Estado 3 y 20% de pacientes en Estado 4). Los efectos de aducanumab (Brayadu®) fueron apoyados también por un estudio de rango de dosis, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo (Estudio 3, NCT 01677572) en pacientes con enfermedad de Alzheimer (pacientes con presencia confirmada de patología amiloide y etapa de la enfermedad prodrómica o de demencia leve, compatible con la enfermedad de Alzheimer en Estado 3 y Estado 4, con una distribución de pacientes inscritos de 43% de pacientes en Estado 3 y 57% de pacientes en Estado 4), seguido por una extensión del período a largo plazo, opcional, doble ciego.

Estudio 1

1638 pacientes fueron aleatorizados 1:1:1 para recibir aducanumab (Brayadu®) dosis baja, aducanumab (Brayadu®) dosis alta o placebo. En la línea base el promedio de edad de los pacientes fue de 71 años, con un rango de 50 a 85 años.

El criterio de valoración de eficacia primaria fue el cambio desde la línea base en el CDRSum of Boxes (CDR-SB) a la semana 78. En el Estudio 1, el tratamiento con

Acta No. 03 de 2023 SEMNNIMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



aducanumab (Brayadu®) a dosis altas demostró una disminución clínica menor, como lo muestra un efecto del tratamiento estadísticamente significativo sobre el cambio respecto a la línea base en CDRSR, en comparación con placebo (-0.39 [-22%], $p = 0.0120$).

Estudio 2

1647 pacientes fueron aleatorizados 1:1:1 para recibir aducanumab (Brayadu®) dosis baja, aducanumab (Brayadu®) dosis alta o placebo. En la línea base el promedio de pacientes tenían 71 años, con un rango de 50 a 85 años.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes tratados con aducanumab (Brayadu®) y placebo en el criterio de evaluación primaria de eficacia, el cambio desde la línea base en el puntaje CDR-SB a las 78 semanas.

Estudio 3

197 pacientes fueron aleatorizados para recibir una dosis fija de aducanumab (Brayadu®) 1 mg/kg (n=31), 3 mg/kg (n=32), 6 mg/kg (n=30), 10 mg/kg (n=32), titulación de aducanumab (Brayadu®) a 10 mg/kg durante 44 semanas (n=23) o placebo (n=48) por 12 meses. En la línea base, el promedio de edad de los pacientes fue 73 años, con un rango de 51-91 años. Las evaluaciones clínicas fueron exploratorias. Los resultados para las evaluaciones clínicas fueron alineados direccionalmente con los hallazgos del Estudio 1, con menos cambio desde la línea base en los puntajes CDR-SB y MMSE a 1 año en el grupo de dosis fija en comparación con los pacientes del grupo placebo (CDR-SB: -1.26, 95% IC [-2.356, -0.163]; MMSE: 1.9, 95% IC [0.06, 3.75]).

Analizada la información anterior, la Sala considera que existe incertidumbre tanto desde el punto de vista de eficacia como desde el punto de vista de seguridad del producto de la referencia aducanumab para la indicación propuesta. Desde el punto de vista de la eficacia el desenlace subrogado depósitos de beta-amiloide cerebral (ARIA), no se ha demostrado que tenga una adecuada correlación con el déficit cognitivo, y por consiguiente no se puede aceptar como desenlace principal que dé cuenta de la eficacia en la disminución de la progresión de la enfermedad. Desde el punto de vista de seguridad también hay preocupaciones por la presencia de edema y sangrado cerebral en algunos pacientes (hasta el 40% y 19% respectivamente), lo cual incrementa la incertidumbre a la hora de efectuar el balance de eficacia y seguridad.

Por lo anterior, la Sala solicita al interesado información clínica adicional de los estudios en curso y estudios adicionales que despejen las dudas planteadas en este concepto.

Acta No. 03 de 2023 SEMNNIMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



3.6. RENOVACIONES DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

3.6.1. TOUJEO

Expediente : 20082633
Radicado : 20201162960 / 20211105968
Fecha : 31/05/2021
Interesado : Sanofi-aventis de Colombia S.A.

Composición:

Cada mL de solución para inyección contiene 10.91 mg de Insulina Glargina equivalente a 300 U de Insulina Glargina

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Tratamiento de la Diabetes Mellitus en niños > 6 años de edad, adolescentes y adultos en pacientes que requieran tratamiento con insulina.

Contraindicaciones:

No debe usarse en pacientes con hipersensibilidad a insulina glargina o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y Advertencias:

General:

La terapia de insulina por lo general necesita d habilidades adecuadas de autocontrol de la diabetes, lo que incluye el monitoreo de la glucosa, una técnica adecuada de inyección y manejo de la hipo e hiperglucemia. Los pacientes deben ser instruidos sobre estos procedimientos de autocontrol. Además, los pacientes deben ser instruidos sobre cómo manejar situaciones especiales, como la administración de una dosis inadecuada de insulina o su omisión, la administración inadvertida de una dosis aumentada de insulina, ingesta alimentaria inadecuada o la omisión de comidas. El grado en el cual el paciente se involucra en el control de su diabetes es variable y generalmente es determinado por el médico.

El tratamiento con insulina requiere una atención constante a la posibilidad de hiper o hipoglucemia. Los pacientes y sus familiares deben conocer qué pasos seguir si ocurre o se sospecha hiperglucemia o hipoglucemia y deben saber cuándo informárselo al médico.

En caso de un control insuficiente de la glucosa o de una tendencia a episodios hiper o hipoglucémicos, se deberá revisar el cumplimiento del paciente con el régimen de insulina

Acta No. 03 de 2023 SEMNNIMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



prescrito, los lugares de inyección y las técnicas adecuadas de inyección, el manejo de los dispositivos de inyección y el resto de los factores relevantes antes de considerar el ajuste de la dosis.

- **Hipoglucemia:**

El momento del caso de hipoglucemia depende de los perfiles de acción de los productos de insulina usados y, por lo tanto, puede alterarse al cambiarse los regímenes de tratamiento.

Al igual que con todos los productos de insulina, debe prestarse una atención particular, y es aconsejable reforzar el monitoreo de la glucemia, en el caso de pacientes cuyas secuelas derivadas de episodios hipoglucémicos podrían ser de una relevancia clínica destacada. Un ejemplo de esto pueden ser pacientes con estenosis significativa de las arterias coronarias o de los vasos sanguíneos que riegan el cerebro (riesgo de complicaciones cardíacas o cerebrales de la hipoglucemia), así como pacientes con retinopatía proliferativa, en particular si no se tratan con fotocoagulación (riesgo de amaurosis temporal tras la hipoglucemia).

No obstante, bajo ciertas condiciones, al igual que para todos los productos de insulina, pueden cambiar los síntomas de aviso de la hipoglucemia, ser menos marcados o estar ausentes, por ejemplo:

- Si mejora notablemente el control glucémico
- Si la hipoglucemia se está desarrollando gradualmente
- En pacientes de edad avanzada
- Cuando está presente una neuropatía autónoma
- En pacientes con antecedentes de larga data de diabetes
- En pacientes que padecen una enfermedad psiquiátrica
- En pacientes que reciben un tratamiento concomitante con otros fármacos específicos (consulte la Sección Interacciones).

Tales situaciones pueden llevar a una hipoglucemia grave (y, posiblemente, a la pérdida de la consciencia) antes de que el paciente se dé cuenta de la hipoglucemia.

El efecto prolongado de Toujeo® por vía subcutánea puede retrasar la recuperación de la hipoglucemia.

Si se observan valores normales o disminuidos de hemoglobina glicosilada, se debe considerar la posibilidad de episodios de hipoglucemia recurrentes y no reconocidos (especialmente nocturnos).

Para reducir el riesgo de hipoglucemia, son esenciales el cumplimiento del paciente con la posología y régimen dietético, la administración correcta de la insulina y la atención a los síntomas de hipoglucemia.

Acta No. 03 de 2023 SEMNNIMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La presencia de factores que aumentan la susceptibilidad a la hipoglucemia necesita en particular de un monitoreo estrecho y puede necesitar de ajustes de dosis. Entre estos factores están:

- Cambio en el área de inyección
- Aumento de la sensibilidad de insulina (por ejemplo, al eliminar factores de estrés)
- Ejercicio físico aumentado, prolongado o inusual
- Enfermedad intercurrente (por ejemplo, vómito, diarrea)
- Ingesta alimentaria inadecuada
- Consumo de alcohol
- Algunas enfermedades endocrinas no compensadas
- Tratamiento concomitante con algunos medicamentos

En pacientes con insuficiencia renal, puede haber disminución de la necesidad de insulina debido a la reducción del metabolismo de la insulina.

En pacientes de edad avanzada, el deterioro progresivo de la función renal puede llevar a una disminución constante de la necesidad de insulina.

En pacientes con insuficiencia hepática grave, puede haber disminución de la necesidad de insulina debido a la reducción de la capacidad gluconeogénica y del metabolismo de la insulina.

Usualmente la hipoglucemia puede corregirse mediante la ingesta inmediata de glucosa. Para que esta acción correctiva inicial pueda tomarse inmediatamente, los pacientes deben llevar consigo como mínimo 20 gramos de carbohidratos todo el tiempo.

- Enfermedad inter-recurrente

La enfermedad inter-recurrente necesita de un monitoreo metabólico reforzado. En muchos casos, se indican las pruebas de orina para cetonas y, a menudo, es necesario ajustar la dosis de insulina. Muchas veces disminuye la necesidad de insulina. En los pacientes con diabetes tipo 1, se debe mantener el suministro de carbohidratos incluso si los pacientes solo pueden ingerir poca o ninguna comida o está vomitando, etc.; en los pacientes con diabetes tipo 1, nunca debe retirarse la insulina por completo.

- Prevención de errores de administración
Siempre debe verificarse la etiqueta de la insulina antes de cada inyección para evitar errores de administración entre Toujeo® y otras insulinas. Se han notificado errores de administración en los cuales se han administrado accidentalmente otras insulinas, en particular insulinas de acción corta, en vez de insulinas de acción prolongada.

Acta No. 03 de 2023 SEMNNIMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Para evitar errores de posología y sobredosis potenciales, también se les debe orientar a los pacientes que nunca usen una jeringa para retirar Toujeo® de la pluma precargada SoloStar hacia una jeringa.

También se les debe orientar a los pacientes que no reutilicen agujas. Antes de cada inyección debe colocarse una nueva aguja estéril. La reutilización de agujas aumenta el riesgo del bloqueo de la aguja, lo que puede causar la administración de una dosis inferior o superior. En caso de agujas bloqueadas, los pacientes deben seguir las instrucciones descritas en el Paso 3 de las Instrucciones de Uso de Toujeo® SoloStar.

Al igual que con todas las plumas de insulina, los pacientes tienen que verificar visualmente el número de unidades seleccionadas en el contador de dosis de la pluma. Los pacientes ciegos o deficientes visuales deben recibir instrucciones para obtener ayuda o asistencia de otra persona con buena visión y que haya sido entrenada en el uso del dispositivo de insulina.

Reacciones adversas:

Las siguientes reacciones adversas se han observado durante estudios clínicos realizados con TOUJEO® y durante la experiencia clínica con insulina glargina 100 U/ml.

Se usa la siguiente clasificación de frecuencia de CIOMS, cuando corresponde:

Muy frecuente $\geq 10\%$; Frecuente ≥ 1 y $< 10\%$; Poco frecuente $\geq 0,1$ y $< 1\%$; Rara $\geq 0,01$ y $< 0,1\%$; Muy rara $< 0,01\%$; Desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

- Hipoglucemia

La hipoglucemia, en general la reacción adversa más frecuente de la terapia de insulina puede ocurrir si la dosis de insulina es muy alta en relación con la necesidad de insulina.

Al igual que con todas las insulinas, los ataques hipoglucémicos graves, especialmente si son recurrentes, pueden llevar a daño neurológico grave. Los episodios hipoglucémicos prolongados o graves pueden ser una amenaza a la vida.

En muchos pacientes, los signos y síntomas de neuroglucopenia están precedidos por signos de contrarregulación adrenérgica. Generalmente, mientras mayor y más rápida es la disminución de la glucemia, es más destacable el fenómeno de contrarregulación y sus síntomas.

Para la incidencia de hipoglucemia en ensayos clínicos, consulte la tabla en la sección de Eficacia Clínica / Estudios Clínicos.

Acta No. 03 de 2023 SEMNNIMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Ojos

Un cambio acentuado del control glucémico puede provocar trastornos visuales temporales, debido a la alteración temporal de la turgencia e índice de refracción del cristalino.

La mejora a largo plazo del control glucémico disminuye el riesgo de progresión de la retinopatía diabética. No obstante, al igual que para todos los regímenes de insulina, la intensificación de la terapia de insulina con mejora abrupta del control glucémico puede estar asociada con el empeoramiento temporal de la retinopatía diabética.

En pacientes con retinopatía proliferativa, en particular si no son tratados con fotocoagulación, los episodios hipoglucémicos graves pueden llevar a amaurosis temporal.

Consulte la sección de Eficacia Clínica / Estudios Clínicos para información adicional sobre los resultados del estudio de retinopatía.

- Lipodistrofia

Al igual que con cualquier otra terapia de insulina, puede ocurrir lipodistrofia en el lugar de la inyección y retrasar la absorción de insulina. En los estudios clínicos, con regímenes que incluían insulina glargina, se observó lipohipertrofia en del 1 al 2% de los pacientes, mientras que lipoatrofia fue poco frecuente. La rotación continua del lugar de la inyección en un área dada puede ayudar a reducir o prevenir estas reacciones.

- Reacciones alérgicas

Reacciones alérgicas en el lugar de la inyección

Al igual que con cualquier terapia de insulina, estas reacciones incluyen enrojecimiento, dolor, prurito, urticaria, hinchazón e inflamación. En los estudios clínicos de TOUJEO® en pacientes adultos, la incidencia de reacciones en el lugar de la inyección en general fue similar en los pacientes tratados con TOUJEO® (2,5%) y en los pacientes tratados con LANTUS® (2,8%). La mayoría de las reacciones menores a la insulina se resuelven habitualmente de unos pocos días hasta unas pocas semanas.

Alergia sistémica

Las reacciones alérgicas de tipo inmediato son raras. Tales reacciones a la insulina (incluida la insulina glargina) o a los excipientes pueden, por ejemplo, asociarse con reacciones cutáneas generalizadas, angioedema, broncoespasmo e hipotensión y choque anafiláctico y pueden constituir una amenaza a la vida.

- Otras reacciones

Acta No. 03 de 2023 SEMNINMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La administración de insulina puede provocar la formación de anticuerpos antiinsulina. En estudios clínicos comparando TOUJEO® y LANTUS®, se observaron frecuencias semejantes de anticuerpos antiinsulina en ambos grupos de tratamiento. Al igual que con todas las insulinas, en casos raros, la presencia de tales anticuerpos antiinsulina puede hacer necesario el ajuste de la dosis de insulina para corregir la tendencia a la hiperglucemia o a la hipoglucemia.

La insulina, en algunos casos raros, puede causar retención de sodio y edema, en particular si el control metabólico anteriormente insuficiente se mejora mediante una terapia de insulina intensificada.

- Población pediátrica

La seguridad y la eficacia de Toujeo® se ha demostrado en un estudio clínico en pacientes pediátricos ≥ 6 años y adolescentes < 18 años. La frecuencia, el tipo y la gravedad de las reacciones adversas en la población pediátrica no indican diferencias con respecto a la experiencia en la población general con diabetes.

Interacciones:

Un número de sustancias que afecta el metabolismo de la glucosa y pueden necesitar de ajuste en la dosis de insulina y, en especial, de un monitoreo estrecho.

A continuación, se encuentran ejemplos de sustancias que pueden aumentar el efecto hipoglucemiante y la susceptibilidad a la hipoglucemia:

Productos anti-hiperglucémicos, inhibidores de la ECA, salicilatos, disopiramida; fibratos; fluoxetina, inhibidores de la MAO; pentoxifilina; propoxifeno; antibióticos sulfonamidas.

A continuación, se encuentran ejemplos de sustancias que pueden reducir el efecto hipoglucemiante:

Corticosteroides; danazol; diazóxido; diuréticos; agentes simpatomiméticos (como la adrenalina, salbutamol, terbutalina); glucagón; isoniácida; derivados de la fenotiazina; somatropina; hormonas tiroideas; estrógenos, progestágenos (por ejemplo, en los anticonceptivos orales), inhibidores de proteasas y medicamentos antipsicóticos atípicos (por ejemplo, olanzapina y clozapina).

Los betabloqueadores, la clonidina, las sales de litio y el alcohol pueden potenciar o bien debilitar el efecto hipoglucemiante de la insulina. La pentamidina puede causar hipoglucemia, la cual puede a veces venir seguida de hiperglucemia.

Acta No. 03 de 2023 SEMNNIMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Además, bajo la influencia de medicamentos simpatolíticos como los betabloqueadores, la clonidina, la guanetidina y la reserpina, los signos de contrarregulación adrenérgica pueden reducirse o estar ausente.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo Etario:

General:

La insulina glargina 300 U/mL (Toujeo®) es un producto análogo recombinante de la insulina humana de acción prolongada.

Estas unidades son exclusivamente de Toujeo® y no son las mismas que las Unidades Internacionales, ni las unidades utilizadas para expresar la potencia de otros análogos de insulina.

Toujeo® exhibe un perfil hipoglucemiante más prolongado y constante que Lantus.

Toujeo® se administra por vía subcutánea.

Toujeo® se administra una vez al día, en cualquier hora del día, de preferencia siempre a la misma hora de cada día.

Toujeo® permite una mayor flexibilidad en la administración una vez por día. En caso necesario, los pacientes pueden administrarse sus inyecciones hasta 3 horas antes o después de su hora habitual de administración.

Los niveles de glucemia deseados, así como las dosis y horario de los medicamentos antihiperglucémicos deben determinarse y ajustarse individualmente.

Se podría necesitar ajuste de dosis, por ejemplo, si hubiera alteración del peso o estilo de vida del paciente, si hubiera un cambio en el horario de la dosis de insulina o si surgieran otras circunstancias que aumentasen la susceptibilidad a hipo o hiperglucemia. Toda alteración de la dosis de insulina debe realizarse cuidadosamente y exclusivamente bajo supervisión médica.

Toujeo® no es la insulina de elección para el tratamiento de la cetoacidosis diabética. El tratamiento preferido es una inyección intravenosa de insulina de acción corta.

Para todos los pacientes con diabetes se recomienda el monitoreo de la glucemia.

- Inicio de Toujeo®

Acta No. 03 de 2023 SEMNIMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Pacientes con diabetes mellitus tipo 1:

Toujeo® debe usarse una vez al día con la insulina a la hora de comer y necesita de ajustes individuales de dosis.

Pacientes con diabetes mellitus tipo 2:

La dosis inicial recomendada es de 0,2 U/kg una vez al día, seguida de ajustes individuales de la posología.

- Cambio de Lantus (insulina glargina 100 U/ml) u otras insulinas básicas a Toujeo®

Al cambiar de un régimen de tratamiento con un producto de insulina de acción intermedia u otro de acción prologada a un régimen con Toujeo®, será necesario ajustar la cantidad y horario del producto análogo de insulina de acción corta o rápida o de la dosis de cualquier fármaco anti-hiperglucémico.

- El cambio de productos de insulina básica una vez al día a Toujeo® una vez al día puede hacerse unidad por unidad con base en la dosis anterior de insulina básica.
- Al realizarse el cambio de productos de insulina básica dos veces al día a Toujeo® una vez al día, la dosis inicial recomendada de Toujeo® es del 80% de la dosis diaria total de la insulina básica que se está abandonando.

Se recomienda un programa de monitoreo metabólico estrecho bajo supervisión médica durante el cambio y en las semanas iniciales subsiguientes. Al igual que para todos los análogos de insulina, esto es particularmente cierto para pacientes que necesiten elevadas dosis de insulina debido a anticuerpos antiinsulina humana, los cuales pueden presentar una mejora destacable de la respuesta a insulina al utilizar insulina glargina.

Al mejorar el control metabólico y, como resultado, aumentar la sensibilidad a insulina (disminución de las necesidades de insulina) pueden necesitarse ajustes posteriores de las dosis de Toujeo® y otros productos de insulina o fármacos anti-hiperglucémicos no insulínicos en el régimen de tratamiento.

- Cambio de Toujeo® a insulinas básicas 100 U/ml

Se recomienda supervisión médica con un programa de monitoreo estrecho durante el cambio y en las semanas iniciales subsiguientes.

Consulte la información de prescripción del producto al cual el paciente se está cambiando.

- Mezcla, dilución

Toujeo® no debe mezclarse con ningún otro producto de insulina. La mezcla altera el perfil de acción/tiempo de Toujeo® y provoca precipitación.

Toujeo® no debe diluirse. La dilución altera el perfil de acción/tiempo de Toujeo®.

Acta No. 03 de 2023 SEMNNIMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Poblaciones Especiales:

Poblaciones Especiales

Niños

Toujeo® se puede utilizar en pacientes pediátricos a partir de los 6 años. Al cambiar de insulina basal a Toujeo®, la reducción de la dosis de insulina basal y en bolo debe considerarse de forma individual, para minimizar el riesgo de hipoglucemia.

La seguridad y eficacia de TOUJEO® no se han establecido en pacientes pediátricos (menores de 6 años de edad).

Personas de edad avanzada:

Toujeo® puede usarse en pacientes de edad avanzada. Se recomienda un monitoreo estrecho de la glucosa y la dosis de insulina debe ajustarse de manera individual. En pacientes de edad avanzada, el deterioro progresivo de la función renal puede llevar a una disminución constante de la necesidad de insulina.

Insuficiencia renal:

Toujeo® puede usarse en pacientes con insuficiencia renal. Se recomienda un monitoreo estrecho de la glucosa y la dosis de insulina debe ajustarse de manera individual.

En pacientes con insuficiencia renal, puede haber disminución de la necesidad de insulina debido a la reducción del metabolismo de la insulina.

Insuficiencia hepática:

Toujeo® puede usarse en pacientes con insuficiencia hepática. Se recomienda un monitoreo estrecho de la glucosa y la dosis de insulina debe ajustarse de manera individual. En pacientes con insuficiencia hepática, puede haber disminución de la necesidad de insulina debido a la reducción de la capacidad gluconeogénica y del metabolismo de la insulina.

Administración:

Toujeo® se administra mediante una inyección en el tejido subcutáneo. Al igual que con todas las insulinas, los lugares de inyección en un área de inyección (abdomen, muslo o deltoides) deben rotarse de una inyección a la siguiente.

Toujeo® no se destina a la administración por vía intravenosa.

Acta No. 03 de 2023 SEMNNIMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La duración prolongada de la actividad de la insulina glargina depende de su inyección en el tejido subcutáneo. La administración intravenosa de la dosis habitual subcutánea podría llevar a una hipoglucemia grave.

Toujeo® no se destina a la administración mediante una bomba de infusión de insulina.

Toujeo® es una solución transparente, no una suspensión. Por lo tanto, no necesita de resuspensión antes del uso.

Con la pluma precargada Toujeo® SoloStar, se puede inyectar una dosis de 1 a 80 unidades por inyección, con pasos de 1 unidad.

- El contador de dosis muestra el número de unidades de Toujeo® que se inyectarán. La pluma precargada Toujeo® SoloStar se ha diseñado específicamente para Toujeo®, por lo tanto, no es necesario recalcular la dosis.
- Toujeo® nunca debe extraerse del cartucho de la pluma precargada hacia una jeringa

Los pacientes también deben ser orientados a no reutilizar las agujas. Se debe colocar una nueva aguja estéril antes de cada inyección. La reutilización de agujas aumenta el riesgo de bloqueo de la aguja, lo que puede provocar la administración de una dosis inferior o superior. El uso de una nueva aguja estéril para cada inyección también minimiza el riesgo de contaminación e infección.

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021003303 emitido mediante Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.6.11, con el fin de dar respuesta a los requerimientos frente al proceso de aprobación de evaluación farmacológica, con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitario para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión CCDSv4 allegado mediante radicado No. 20211105968
- Información para prescribir versión CCDSv4 allegado mediante radicado No. 20211105968

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado en respuesta a los requerimientos emitidos en el Acta No. 24 de 2020, numeral 3.6.11., 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

Acta No. 03 de 2023 SEMNNIMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



modifiquen el balance riesgo / beneficio del producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición:

Cada mL de solución para inyección contiene 10.91 mg de Insulina Glargina equivalente a 300 U de Insulina Glargina

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Tratamiento de la Diabetes Mellitus en niños > 6 años de edad, adolescentes y adultos en pacientes que requieran tratamiento con insulina.

Contraindicaciones:

No debe usarse en pacientes con hipersensibilidad a insulina glargina o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y Advertencias:

General:

La terapia de insulina por lo general necesita d habilidades adecuadas de autocontrol de la diabetes, lo que incluye el monitoreo de la glucosa, una técnica adecuada de inyección y manejo de la hipo e hiperglucemia. Los pacientes deben ser instruidos sobre estos procedimientos de autocontrol. Además, los pacientes deben ser instruidos sobre cómo manejar situaciones especiales, como la administración de una dosis inadecuada de insulina o su omisión, la administración inadvertida de una dosis aumentada de insulina, ingesta alimentaria inadecuada o la omisión de comidas. El grado en el cual el paciente se involucra en el control de su diabetes es variable y generalmente es determinado por el médico.

El tratamiento con insulina requiere una atención constante a la posibilidad de hiper o hipoglucemia. Los pacientes y sus familiares deben conocer qué pasos seguir si ocurre o se sospecha hiperglucemia o hipoglucemia y deben saber cuándo informárselo al médico.

En caso de un control insuficiente de la glucosa o de una tendencia a episodios hiper o hipoglucémicos, se deberá revisar el cumplimiento del paciente con el régimen de insulina prescrito, los lugares de inyección y las técnicas adecuadas de inyección, el manejo de los dispositivos de inyección y el resto de los factores relevantes antes de considerar el ajuste de la dosis.

- **Hipoglucemia:**

Acta No. 03 de 2023 SEMNNIMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



El momento del caso de hipoglucemia depende de los perfiles de acción de los productos de insulina usados y, por lo tanto, puede alterarse al cambiarse los regímenes de tratamiento.

Al igual que con todos los productos de insulina, debe prestarse una atención particular, y es aconsejable reforzar el monitoreo de la glucemia, en el caso de pacientes cuyas secuelas derivadas de episodios hipoglucémicos podrían ser de una relevancia clínica destacada. Un ejemplo de esto pueden ser pacientes con estenosis significativa de las arterias coronarias o de los vasos sanguíneos que riegan el cerebro (riesgo de complicaciones cardíacas o cerebrales de la hipoglucemia), así como pacientes con retinopatía proliferativa, en particular si no se tratan con fotocoagulación (riesgo de amaurosis temporal tras la hipoglucemia).

No obstante, bajo ciertas condiciones, al igual que para todos los productos de insulina, pueden cambiar los síntomas de aviso de la hipoglucemia, ser menos marcados o estar ausentes, por ejemplo:

- Si mejora notablemente el control glucémico
- Si la hipoglucemia se está desarrollando gradualmente
- En pacientes de edad avanzada
- Cuando está presente una neuropatía autónoma
- En pacientes con antecedentes de larga data de diabetes
- En pacientes que padecen una enfermedad psiquiátrica
- En pacientes que reciben un tratamiento concomitante con otros fármacos específicos (consulte la Sección Interacciones).

Tales situaciones pueden llevar a una hipoglucemia grave (y, posiblemente, a la pérdida de la consciencia) antes de que el paciente se dé cuenta de la hipoglucemia. El efecto prolongado de Toujeo® por vía subcutánea puede retrasar la recuperación de la hipoglucemia.

Si se observan valores normales o disminuidos de hemoglobina glicosilada, se debe considerar la posibilidad de episodios de hipoglucemia recurrentes y no reconocidos (especialmente nocturnos).

Para reducir el riesgo de hipoglucemia, son esenciales el cumplimiento del paciente con la posología y régimen dietético, la administración correcta de la insulina y la atención a los síntomas de hipoglucemia.

La presencia de factores que aumentan la susceptibilidad a la hipoglucemia necesita en particular de un monitoreo estrecho y puede necesitar de ajustes de dosis. Entre estos factores están:

- Cambio en el área de inyección

Acta No. 03 de 2023 SEMNNIMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Aumento de la sensibilidad de insulina (por ejemplo, al eliminar factores de estrés)
- Ejercicio físico aumentado, prolongado o inusual
- Enfermedad intercurrente (por ejemplo, vómito, diarrea)
- Ingesta alimentaria inadecuada
- Consumo de alcohol
- Algunas enfermedades endocrinas no compensadas
- Tratamiento concomitante con algunos medicamentos

En pacientes con insuficiencia renal, puede haber disminución de la necesidad de insulina debido a la reducción del metabolismo de la insulina.

En pacientes de edad avanzada, el deterioro progresivo de la función renal puede llevar a una disminución constante de la necesidad de insulina.

En pacientes con insuficiencia hepática grave, puede haber disminución de la necesidad de insulina debido a la reducción de la capacidad gluconeogénica y del metabolismo de la insulina.

Usualmente la hipoglucemia puede corregirse mediante la ingesta inmediata de glucosa. Para que esta acción correctiva inicial pueda tomarse inmediatamente, los pacientes deben llevar consigo como mínimo 20 gramos de carbohidratos todo el tiempo.

- **Enfermedad inter-recurrente**

La enfermedad inter-recurrente necesita de un monitoreo metabólico reforzado. En muchos casos, se indican las pruebas de orina para cetonas y, a menudo, es necesario ajustar la dosis de insulina. Muchas veces disminuye la necesidad de insulina. En los pacientes con diabetes tipo 1, se debe mantener el suministro de carbohidratos incluso si los pacientes solo pueden ingerir poca o ninguna comida o está vomitando, etc.; en los pacientes con diabetes tipo 1, nunca debe retirarse la insulina por completo.

- **Prevención de errores de administración**

Siempre debe verificarse la etiqueta de la insulina antes de cada inyección para evitar errores de administración entre Toujeo® y otras insulinas. Se han notificado errores de administración en los cuales se han administrado accidentalmente otras insulinas, en particular insulinas de acción corta, en vez de insulinas de acción prolongada.

Para evitar errores de posología y sobredosis potenciales, también se les debe orientar a los pacientes que nunca usen una jeringa para retirar Toujeo® de la pluma precargada SoloStar hacia una jeringa.

Acta No. 03 de 2023 SEMNNIMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



También se les debe orientar a los pacientes que no reutilicen agujas. Antes de cada inyección debe colocarse una nueva aguja estéril. La reutilización de agujas aumenta el riesgo del bloqueo de la aguja, lo que puede causar la administración de una dosis inferior o superior. En caso de agujas bloqueadas, los pacientes deben seguir las instrucciones descritas en el Paso 3 de las Instrucciones de Uso de Toujeo® SoloStar.

Al igual que con todas las plumas de insulina, los pacientes tienen que verificar visualmente el número de unidades seleccionadas en el contador de dosis de la pluma. Los pacientes ciegos o deficientes visuales deben recibir instrucciones para obtener ayuda o asistencia de otra persona con buena visión y que haya sido entrenada en el uso del dispositivo de insulina.

Reacciones adversas:

Las siguientes reacciones adversas se han observado durante estudios clínicos realizados con TOUJEO® y durante la experiencia clínica con insulina glargina 100 U/ml.

Se usa la siguiente clasificación de frecuencia de CIOMS, cuando corresponde:

Muy frecuente $\geq 10\%$; Frecuente ≥ 1 y $< 10\%$; Poco frecuente $\geq 0,1$ y $< 1\%$; Rara $\geq 0,01$ y $< 0,1\%$; Muy rara $< 0,01\%$; Desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

- **Hipoglucemia**

La hipoglucemia, en general la reacción adversa más frecuente de la terapia de insulina puede ocurrir si la dosis de insulina es muy alta en relación con la necesidad de insulina.

Al igual que con todas las insulinas, los ataques hipoglucémicos graves, especialmente si son recurrentes, pueden llevar a daño neurológico grave. Los episodios hipoglucémicos prolongados o graves pueden ser una amenaza a la vida.

En muchos pacientes, los signos y síntomas de neuroglucopenia están precedidos por signos de contrarregulación adrenérgica. Generalmente, mientras mayor y más rápida es la disminución de la glucemia, es más destacable el fenómeno de contrarregulación y sus síntomas.

Para la incidencia de hipoglucemia en ensayos clínicos, consulte la tabla en la sección de Eficacia Clínica / Estudios Clínicos.

- **Ojos**

Acta No. 03 de 2023 SEMNINMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Un cambio acentuado del control glucémico puede provocar trastornos visuales temporales, debido a la alteración temporal de la turgencia e índice de refracción del cristalino.

La mejora a largo plazo del control glucémico disminuye el riesgo de progresión de la retinopatía diabética. No obstante, al igual que para todos los regímenes de insulina, la intensificación de la terapia de insulina con mejora abrupta del control glucémico puede estar asociada con el empeoramiento temporal de la retinopatía diabética.

En pacientes con retinopatía proliferativa, en particular si no son tratados con fotocoagulación, los episodios hipoglucémicos graves pueden llevar a amaurosis temporal.

Consulte la sección de Eficacia Clínica / Estudios Clínicos para información adicional sobre los resultados del estudio de retinopatía.

- **Lipodistrofia**

Al igual que con cualquier otra terapia de insulina, puede ocurrir lipodistrofia en el lugar de la inyección y retrasar la absorción de insulina. En los estudios clínicos, con regímenes que incluían insulina glargina, se observó lipohipertrofia en del 1 al 2% de los pacientes, mientras que lipoatrofia fue poco frecuente. La rotación continua del lugar de la inyección en un área dada puede ayudar a reducir o prevenir estas reacciones.

- **Reacciones alérgicas**

Reacciones alérgicas en el lugar de la inyección

Al igual que con cualquier terapia de insulina, estas reacciones incluyen enrojecimiento, dolor, prurito, urticaria, hinchazón e inflamación. En los estudios clínicos de TOUJEO® en pacientes adultos, la incidencia de reacciones en el lugar de la inyección en general fue similar en los pacientes tratados con TOUJEO® (2,5%) y en los pacientes tratados con LANTUS® (2,8%). La mayoría de las reacciones menores a la insulina se resuelven habitualmente de unos pocos días hasta unas pocas semanas.

Alergia sistémica

Las reacciones alérgicas de tipo inmediato son raras. Tales reacciones a la insulina (incluida la insulina glargina) o a los excipientes pueden, por ejemplo, asociarse con reacciones cutáneas generalizadas, angioedema, broncoespasmo e hipotensión y choque anafiláctico y pueden constituir una amenaza a la vida.

- **Otras reacciones**

Acta No. 03 de 2023 SEMNNIMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La administración de insulina puede provocar la formación de anticuerpos antiinsulina. En estudios clínicos comparando TOUJEO® y LANTUS®, se observaron frecuencias semejantes de anticuerpos antiinsulina en ambos grupos de tratamiento. Al igual que con todas las insulinas, en casos raros, la presencia de tales anticuerpos antiinsulina puede hacer necesario el ajuste de la dosis de insulina para corregir la tendencia a la hiperglucemia o a la hipoglucemia.

La insulina, en algunos casos raros, puede causar retención de sodio y edema, en particular si el control metabólico anteriormente insuficiente se mejora mediante una terapia de insulina intensificada.

- **Población pediátrica**

La seguridad y la eficacia de Toujeo® se ha demostrado en un estudio clínico en pacientes pediátricos ≥ 6 años y adolescentes < 18 años. La frecuencia, el tipo y la gravedad de las reacciones adversas en la población pediátrica no indican diferencias con respecto a la experiencia en la población general con diabetes.

Interacciones:

Un número de sustancias que afecta el metabolismo de la glucosa y pueden necesitar de ajuste en la dosis de insulina y, en especial, de un monitoreo estrecho.

A continuación, se encuentran ejemplos de sustancias que pueden aumentar el efecto hipoglucemiante y la susceptibilidad a la hipoglucemia:

Productos anti-hiperglucémicos, inhibidores de la ECA, salicilatos, disopiramida; fibratos; fluoxetina, inhibidores de la MAO; pentoxifilina; propoxifeno; antibióticos sulfonamidas.

A continuación, se encuentran ejemplos de sustancias que pueden reducir el efecto hipoglucemiante:

Corticosteroides; danazol; diazóxido; diuréticos; agentes simpatomiméticos (como la adrenalina, salbutamol, terbutalina); glucagón; isoniácida; derivados de la fenotiazina; somatropina; hormonas tiroideas; estrógenos, progestágenos (por ejemplo, en los anticonceptivos orales), inhibidores de proteasas y medicamentos antipsicóticos atípicos (por ejemplo, olanzapina y clozapina).

Los betabloqueadores, la clonidina, las sales de litio y el alcohol pueden potenciar o bien debilitar el efecto hipoglucemiante de la insulina. La pentamidina puede causar hipoglucemia, la cual puede a veces venir seguida de hiperglucemia.

Además, bajo la influencia de medicamentos simpatomiméticos como los betabloqueadores, la clonidina, la guanetidina y la reserpina, los signos de contrarregulación adrenérgica pueden reducirse o estar ausente.

Acta No. 03 de 2023 SEMNNIMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



**Vía de administración: Subcutánea
Dosificación y Grupo Etario:**

General:

La insulina glargina 300 U/mL (Toujeo®) es un producto análogo recombinante de la insulina humana de acción prolongada.

Estas unidades son exclusivamente de Toujeo® y no son las mismas que las Unidades Internacionales, ni las unidades utilizadas para expresar la potencia de otros análogos de insulina.

Toujeo® exhibe un perfil hipoglucemiante más prolongado y constante que Lantus.

Toujeo® se administra por vía subcutánea.

Toujeo® se administra una vez al día, en cualquier hora del día, de preferencia siempre a la misma hora de cada día.

Toujeo® permite una mayor flexibilidad en la administración una vez por día. En caso necesario, los pacientes pueden administrarse sus inyecciones hasta 3 horas antes o después de su hora habitual de administración.

Los niveles de glucemia deseados, así como las dosis y horario de los medicamentos anti-hiperglucémicos deben determinarse y ajustarse individualmente.

Se podría necesitar ajuste de dosis, por ejemplo, si hubiera alteración del peso o estilo de vida del paciente, si hubiera un cambio en el horario de la dosis de insulina o si surgieran otras circunstancias que aumentasen la susceptibilidad a hipo o hiperglucemia. Toda alteración de la dosis de insulina debe realizarse cuidadosamente y exclusivamente bajo supervisión médica.

Toujeo® no es la insulina de elección para el tratamiento de la cetoacidosis diabética. El tratamiento preferido es una inyección intravenosa de insulina de acción corta.

Para todos los pacientes con diabetes se recomienda el monitoreo de la glucemia.

- **Inicio de Toujeo®**

Pacientes con diabetes mellitus tipo 1:

Toujeo® debe usarse una vez al día con la insulina a la hora de comer y necesita de ajustes individuales de dosis.

Acta No. 03 de 2023 SEMNINMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Pacientes con diabetes mellitus tipo 2:

La dosis inicial recomendada es de 0,2 U/kg una vez al día, seguida de ajustes individuales de la posología.

- **Cambio de Lantus (insulina glargina 100 U/ml) u otras insulinas básicas a Toujeo®**

Al cambiar de un régimen de tratamiento con un producto de insulina de acción intermedia u otro de acción prologada a un régimen con Toujeo®, será necesario ajustar la cantidad y horario del producto análogo de insulina de acción corta o rápida o de la dosis de cualquier fármaco anti-hiperglucémico.

- El cambio de productos de insulina básica una vez al día a Toujeo® una vez al día puede hacerse unidad por unidad con base en la dosis anterior de insulina básica.
- Al realizarse el cambio de productos de insulina básica dos veces al día a Toujeo® una vez al día, la dosis inicial recomendada de Toujeo® es del 80% de la dosis diaria total de la insulina básica que se está abandonando.

Se recomienda un programa de monitoreo metabólico estrecho bajo supervisión médica durante el cambio y en las semanas iniciales subsiguientes. Al igual que para todos los análogos de insulina, esto es particularmente cierto para pacientes que necesiten elevadas dosis de insulina debido a anticuerpos antiinsulina humana, los cuales pueden presentar una mejora destacable de la respuesta a insulina al utilizar insulina glargina.

Al mejorar el control metabólico y, como resultado, aumentar la sensibilidad a insulina (disminución de las necesidades de insulina) pueden necesitarse ajustes posteriores de las dosis de Toujeo® y otros productos de insulina o fármacos anti-hiperglucémicos no insulínicos en el régimen de tratamiento.

- **Cambio de Toujeo® a insulinas básicas 100 U/ml**

Se recomienda supervisión médica con un programa de monitoreo estrecho durante el cambio y en las semanas iniciales subsiguientes.

Consulte la información de prescripción del producto al cual el paciente se está cambiando.

- **Mezcla, dilución**

Toujeo® no debe mezclarse con ningún otro producto de insulina. La mezcla altera el perfil de acción/tiempo de Toujeo® y provoca precipitación.

Toujeo® no debe diluirse. La dilución altera el perfil de acción/tiempo de Toujeo®.

Poblaciones Especiales:

Acta No. 03 de 2023 SEMNNIMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Poblaciones Especiales

Niños

Toujeo® se puede utilizar en pacientes pediátricos a partir de los 6 años. Al cambiar de insulina basal a Toujeo®, la reducción de la dosis de insulina basal y en bolo debe considerarse de forma individual, para minimizar el riesgo de hipoglucemia.

La seguridad y eficacia de TOUJEO® no se han establecido en pacientes pediátricos (menores de 6 años de edad).

Personas de edad avanzada:

Toujeo® puede usarse en pacientes de edad avanzada. Se recomienda un monitoreo estrecho de la glucosa y la dosis de insulina debe ajustarse de manera individual. En pacientes de edad avanzada, el deterioro progresivo de la función renal puede llevar a una disminución constante de la necesidad de insulina.

Insuficiencia renal:

Toujeo® puede usarse en pacientes con insuficiencia renal. Se recomienda un monitoreo estrecho de la glucosa y la dosis de insulina debe ajustarse de manera individual.

En pacientes con insuficiencia renal, puede haber disminución de la necesidad de insulina debido a la reducción del metabolismo de la insulina.

Insuficiencia hepática:

Toujeo® puede usarse en pacientes con insuficiencia hepática. Se recomienda un monitoreo estrecho de la glucosa y la dosis de insulina debe ajustarse de manera individual.

En pacientes con insuficiencia hepática, puede haber disminución de la necesidad de insulina debido a la reducción de la capacidad gluconeogénica y del metabolismo de la insulina.

Administración:

Toujeo® se administra mediante una inyección en el tejido subcutáneo. Al igual que con todas las insulinas, los lugares de inyección en un área de inyección (abdomen, muslo o deltoides) deben rotarse de una inyección a la siguiente.

Toujeo® no se destina a la administración por vía intravenosa.

Acta No. 03 de 2023 SEMNNIMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La duración prolongada de la actividad de la insulina glargina depende de su inyección en el tejido subcutáneo. La administración intravenosa de la dosis habitual subcutánea podría llevar a una hipoglucemia grave.

Toujeo® no se destina a la administración mediante una bomba de infusión de insulina.

Toujeo® es una solución transparente, no una suspensión. Por lo tanto, no necesita de resuspensión antes del uso.

Con la pluma precargada Toujeo® SoloStar, se puede inyectar una dosis de 1 a 80 unidades por inyección, con pasos de 1 unidad.

- El contador de dosis muestra el número de unidades de Toujeo® que se inyectarán. La pluma precargada Toujeo® SoloStar se ha diseñado específicamente para Toujeo®, por lo tanto, no es necesario recalcular la dosis.
- Toujeo® nunca debe extraerse del cartucho de la pluma precargada hacia una jeringa

Los pacientes también deben ser orientados a no reutilizar las agujas. Se debe colocar una nueva aguja estéril antes de cada inyección. La reutilización de agujas aumenta el riesgo de bloqueo de la aguja, lo que puede provocar la administración de una dosis inferior o superior. El uso de una nueva aguja estéril para cada inyección también minimiza el riesgo de contaminación e infección.

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 8.2.3.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto versión CCDSv4 y la información para prescribir versión CCDSv4 allegados mediante radicado No. 20211105968.

En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 6,1 del producto TOUJEO 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

Acta No. 03 de 2023 SEMNNIMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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.

**3.6.2 OMNITROPE SOLUCIÓN INYECTABLE EN CARTUCHO DE
15 mg / 1,5 ml**

Expediente : 20062121
Radicado : 20191177760 / 20201219410 / 20211138378
Fecha : 15/07/2021
Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición:
Cada mL contiene 10 mg de Somatropina Recombinante

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Lactantes, niños y adolescentes:

Trastorno del crecimiento debido a secreción insuficiente de la hormona del crecimiento (GH).

Trastorno del crecimiento asociado al síndrome de Turner.

Trastorno del crecimiento asociado a insuficiencia renal crónica.

Trastorno del crecimiento (puntuación de la desviación estándar actual de la talla (SDS) < -2,5 y SDS < -1 ajustada para los padres) en niños y adolescentes nacidos con baja talla para su edad gestacional (PEG), con un peso al nacer y/o longitud por debajo de -2 desviaciones estándar (DE), que no alcanzaron el estirón de crecimiento (velocidad de crecimiento (VC) SDS < 0 durante el último año) a los cuatro años de edad o más. El síndrome de Prader – Willi (SPW) para la mejoría del crecimiento y composición corporal. El diagnóstico de SPW debe ser conformado por pruebas genéticas apropiadas.

Adultos:

Terapia de sustitución en los adultos con deficiencia pronunciada de la hormona de crecimiento. Se define como pacientes con deficiencia grave de la hormona de crecimiento en la edad adulta, a los pacientes con patología pituitaria hipotalámica conocida y con, por lo menos, una deficiencia hormonal de pituitaria conocida que no sea prolactina. Estos pacientes deben someterse a una prueba dinámica única, para así diagnosticar o excluir una deficiencia de la hormona del crecimiento. En los pacientes con un comienzo de

Acta No. 03 de 2023 SEMNNIMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



deficiencia GH aislada en la niñez (sin pruebas de enfermedad hipotálamo-hipofisaria o de la irradiación craneal), se recomiendan dos pruebas dinámicas, excepto en aquellos que presenten concentraciones bajas de IGI-I (SDS <-2) que pueden ser considerados para recibir una sola prueba. El punto de corte de la prueba dinámica debe ser escrito.

Contraindicaciones:

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la somatropina o a alguno de los excipientes. La somatropina no debe usarse cuando existan indicios de actividad tumoral, debiendo completarse el tratamiento antitumoral antes de iniciar el tratamiento con somatropina. La somatropina no debe usarse en la promoción del crecimiento en los pacientes con hepáfisis cerradas. Los pacientes con enfermedad crítica aguda que presenten complicaciones después de cirugía cardíaca, abdominal, traumatismos múltiples por accidente, insuficiencia respiratoria aguda o enfermedades similares, no deben ser tratados con somatropina.

Precauciones y advertencias:

Precauciones: solo debe recibir este medicamento de un médico que tenga experiencia con la hormona de crecimiento y que haya confirmado su diagnóstico. Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños. No utilice Omnitrope® después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta y en el cartón después de cad. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica. O conservar y transportar refrigerado (entre 2 °C y 8 °C). O no congelar. O conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz. O después de la administración de la primera inyección, el cartucho debe permanecer en el inyector de pluma y debe conservarse en una nevera, a una temperatura de 2 a 8 °C, y solo debe usarse durante un máximo de 28 días.

No usar Omnitrope® si se observa que la solución está turbia. Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

Advertencias: sensibilidad a la insulina. Omnitrope® puede inducir un estado de resistencia a la insulina, y en algunos pacientes hiperglucemia. Por consiguiente, los pacientes deben ser observados para evidencias de intolerancia a la glucosa. En casos raros, se pueden cumplir los criterios de diagnóstico para diabetes mellitus de tipo II como resultado de la terapia de somatropina, pero los factores de riesgo como la obesidad (incluyendo pacientes obesos PWS), historia clínica de la familia, tratamiento con esteroides, o deterioro preexistente de la tolerancia a la glucosa han estado presentes en la mayoría de los casos donde se presentó esta situación. En pacientes con diabetes mellitus ya manifestada, la terapia antidiabética podría requerir un ajuste cuando se instituye la somatropina. Hipertensión intracraneal benigna en caso de dolor de cabeza severo o recurrente, problemas visuales, náusea y/o vómito, se recomienda una fundoscopia para edema de papila. Si se confirma el edema de papila, se debe considerar un diagnóstico de

Acta No. 03 de 2023 SEMNNIMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



hipertensión craneal benigna y, si es apropiado, el tratamiento con la hormona de crecimiento debe ser descontinuado. En el momento actual, las evidencias son insuficientes para hacer recomendaciones específicas sobre la continuación del tratamiento de hormonas de crecimiento en pacientes con hipotensión intracraneal resuelta. Sin embargo, la experiencia clínica ha mostrado que la re-institución de la terapia es frecuentemente posible sin recurrencia de la hipertensión intracraneal. Si se retoma el tratamiento con hormona de crecimiento, se debe proceder al monitoreo cuidadoso de la hipertensión intracraneal. Función tiroidea durante el tratamiento con Omnitrope®, se ha observado una conversión mejorada de T4 a T3 que puede resultar en una reducción en la concentración de T4 sérica y un aumento en la concentración de T3 sérica. En general, los niveles de hormona tiroidea periférica han permanecido dentro de los rangos de referencia para sujetos sanos. Los efectos de Omnitrope® en los niveles de hormona tiroidea pueden tener relevancia clínica en pacientes con hipotiroidismo subclínico central en quienes el hipotiroidismo teóricamente se pueda desarrollar.

En contraste, en pacientes que reciben terapia de remplazo con tiroxina, se puede presentar hipertiroidismo leve. Es, por este motivo, particularmente recomendable hacer pruebas de función tiroidea tras el inicio del tratamiento con Omnitrope® y tras los ajustes de dosis. Según algunos reportes, Omnitrope® reduce los niveles de cortisol sérico, posiblemente por afectar las proteínas transportadoras o por aumentar la depuración hepática. La relevancia clínica de estos hallazgos puede ser limitada. Sin embargo, la terapia de remplazo de corticosteroides debe ser optimizada antes de iniciar la terapia de Omnitrope® en la deficiencia de la hormona de crecimiento, secundaria al tratamiento de una enfermedad maligna, se recomienda dar atención a los signos de relapso de la malignidad. En pacientes con perturbaciones endocrinas, incluyendo la deficiencia de hormona de crecimiento, puede presentarse deslizamiento de la epífisis de la cadera más frecuentemente que en la población general. Los pacientes que presenten cojera durante el tratamiento con somatropina deben ser examinados clínicamente.

Reacciones adversas:

Los pacientes con deficiencia de la hormona de crecimiento se caracterizan por el déficit de volumen extracelular. Cuando se inicia el tratamiento con somatropina, este déficit es rápidamente corregido. En pacientes adultos, las reacciones adversas relacionadas con la retención de líquidos, como sean el edema periférico, rigidez musculo-esquelética, artralgia, mialgia y parestesia son comunes. En general estos eventos adversos son leves a moderados, presentándose en los primeros meses de tratamiento y desapareciendo espontáneamente o con la reducción de la dosis.

La incidencia de estos efectos adversos está relacionada con la dosis administrada, la edad de los pacientes, y posiblemente inversamente relacionada con la edad del paciente en el inicio de la deficiencia de hormona de crecimiento. Estos efectos adversos son poco comunes en los niños.

Acta No. 03 de 2023 SEMNNIMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Somatropina ha dado origen a la formación de anticuerpos en aproximadamente el 1% de los pacientes. La capacidad de unión de estos anticuerpos ha sido baja y no se han observado cambios clínicos asociados con su formación.

Los efectos no deseados han sido observados y reportados durante el tratamiento con somatropina con las frecuencias a continuación: Muy común ($\geq 1/10$); común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco común ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$); muy rara ($< 1/10,000$), no conocido (no puede ser estimado de la data disponible)

Ensayos clínicos en niños con déficit de hormona de crecimiento
Tratamiento a largo término de niños con problemas de crecimiento debido a insuficiente secreción de hormona de crecimiento

Neoplasmas benignos, malignos y no especificados (incluyendo quistes y pólipos)
Poco común: Leucemia[†]

Desordenes del metabolismo y la nutrición
No conocido: diabetes mellitus Tipo 2

Perturbaciones del sistema nervioso
No conocido: Parestesia*, hipertensión benigna intracraneal

Perturbaciones músculo esqueléticas y del tejido conectivo
Poco comunes: Artralgia*
No conocidas: Mialgia*, rigidez musculo esquelética*

Perturbaciones generales y condiciones en el sitio de administración
Muy comunes: Reacción en el sitio de inyección\$
No conocidas: Edema periférico*
Investigaciones
No conocidas: Decrecimiento de cortisol sanguíneo[‡]

* En general, estos efectos adversos son leves a moderados, surgen en los primeros meses de tratamiento, y disminuyen espontáneamente o con reducción de dosis. La incidencia de estos eventos adversos se relaciona con la dosis administrada, la edad de los pacientes, y está posiblemente relacionado de manera inversa a la edad de los pacientes en el inicio de la deficiencia de la hormona de crecimiento.

\$ Han sido reportados reacciones transitorias en niños en el lugar de la inyección

‡ Significancia Clínica no conocida.

† Reportados en niños con deficiencia de hormona de crecimiento tratados con somatropina, pero a incidencia parece ser similar en niños sin deficiencia de hormona de crecimiento.

Ensayos clínicos en niños con síndrome de Turner

Acta No. 03 de 2023 SEMNNIMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Tratamiento a largo plazo en niños con alteraciones del crecimiento debido al síndrome de Turner

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

No conocidas: Leucemia[†]

Trastornos del metabolismo y la nutrición

No conocidas: Diabetes mellitus tipo 2

Trastornos del sistema nervioso

No conocidas: Parestesia*, hipertensión intracraneal benigna

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo y trastornos óseos

Muy comunes: Artralgia*

No conocidas: Mialgia*, rigidez musculoesquelética*

Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración

No conocidas: Edema periférico*, reacciones en el lugar de inyección^{\$}

Investigaciones complementarias

No conocidas: Disminución de cortisol en sangre [‡]

* En general, estos efectos adversos son leves a moderados, surgen en los primeros meses de tratamiento y remiten en forma espontánea o con la reducción de la dosis. La incidencia de estos efectos adversos está relacionada con la dosis administrada, la edad de los pacientes, y posiblemente inversamente relacionados con la edad de los pacientes al inicio de la deficiencia de la hormona del crecimiento.

\$ Se informaron reacciones transitorias en el lugar de inyección.

‡ Se desconoce la significación clínica.

† Informado en niños con déficit de la hormona del crecimiento tratados con somatotropina, pero la incidencia parece similar a la observada en niños sin déficit de la hormona del crecimiento.

Ensayos clínicos en niños con insuficiencia renal crónica

Tratamiento a largo termino de niños con deficiencia de crecimiento debida a insuficiencia renal crónica

Neoplasmas benignos, malignos y no especificados (incluyendo quistes y pólipos)

No conocido: Leucemia [†]

Acta No. 03 de 2023 SEMNNIMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Desordenes del metabolismo y la nutrición

No conocido: diabetes mellitus Tipo 2

Perturbaciones del sistema nervioso

No conocido: Parestesia*, hipertensión benigna intracraneal

Perturbaciones músculo esqueléticas y del tejido conectivo

No conocidas: Artralgia*, Mialgia*, rigidez musculo esquelética*

Perturbaciones generales y condiciones en el sitio de administración

Comunes: Reacción en el sitio de inyección\$

No conocidas: Edema periférico*

Investigaciones

No conocidas: Decrecimiento de cortisol sanguíneo ‡

* En general, estos efectos adversos son leves a moderados, surgen en los primeros meses de tratamiento, y disminuyen espontáneamente o con reducción de dosis. La incidencia de estos eventos adversos se relaciona con la dosis administrada, la edad de los pacientes, y está posiblemente relacionado de manera inversa a la edad de los pacientes en el inicio de la deficiencia de la hormona de crecimiento.

\$ Han sido reportados reacciones transitorias en niños en el lugar de la inyección

‡ Significancia Clínica no conocida.

† Reportados en niños con deficiencia de hormona de crecimiento tratados con somatropina, pero a incidencia parece ser similar en niños sin deficiencia de hormona de crecimiento.

Ensayos clínicos en niños con SGA

Tratamiento a largo termino de niños con perturbaciones del crecimiento debidas a nacidos pequeños para la edad gestacional

Neoplasmas benignos, malignos y no especificados (incluyendo quistes y pólipos)

No conocido: Leucemia †

Desordenes del metabolismo y la nutrición

No conocido: diabetes mellitus Tipo 2

Perturbaciones del sistema nervioso

No conocido: Parestesia*, hipertensión benigna intracraneal

Perturbaciones músculo esqueléticas y del tejido conectivo

Poco común: Artralgia*

Acta No. 03 de 2023 SEMNNIMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



No conocidas: Mialgia*, rigidez musculo esquelética*

Perturbaciones generales y condiciones en el sitio de administración

Comunes: Reacción en el sitio de inyección\$

No conocidas: Edema periférico*

Investigaciones

No conocidas: Decrecimiento de cortisol sanguíneo ‡

* En general, estos efectos adversos son leves a moderados, surgen en los primeros meses de tratamiento, y disminuyen espontáneamente o con reducción de dosis. La incidencia de estos eventos adversos se relaciona con la dosis administrada, la edad de los pacientes, y está posiblemente relacionado de manera inversa a la edad de los pacientes en el inicio de la deficiencia de la hormona de crecimiento.

\$ Han sido reportados reacciones transitorias en niños en el lugar de la inyección

‡ Significancia Clínica no conocida.

† Reportados en niños con deficiencia de hormona de crecimiento tratados con somatropina, pero a incidencia parece ser similar en niños sin deficiencia de hormona de crecimiento.

Ensayos clínicos en PWS

Tratamiento a largo término y mejora de la postura corporal de niños con perturbación de crecimiento debida a síndrome de Prader-Willi

Neoplasmas benignos, malignos y no especificados (incluyendo quistes y pólipos)

No conocido: Leucemia †

Desordenes del metabolismo y la nutrición

No conocido: diabetes mellitus Tipo 2

Perturbaciones del sistema nervioso

Común: Parestesia*, hipertensión benigna intracraneal

Perturbaciones músculo esqueléticas y del tejido conectivo

Común: Artralgia*, Mialgia*,

No conocidas: rigidez musculo esquelética*

Perturbaciones generales y condiciones en el sitio de administración

Comunes: Edema periférico*

No conocidas: Reacción en el sitio de inyección\$

Acta No. 03 de 2023 SEMNINMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Investigaciones

No conocidas: Decrecimiento de cortisol sanguíneo ‡

* En general, estos efectos adversos son leves a moderados, surgen en los primeros meses de tratamiento, y disminuyen espontáneamente o con reducción de dosis. La incidencia de estos eventos adversos se relaciona con la dosis administrada, la edad de los pacientes, y está posiblemente relacionado de manera inversa a la edad de los pacientes en el inicio de la deficiencia de la hormona de crecimiento.

\$ Han sido reportados reacciones transitorias en niños en el lugar de la inyección

‡ Significancia Clínica no conocida.

† Reportados en niños con deficiencia de hormona de crecimiento tratados con somatropina, pero a incidencia parece ser similar en niños sin deficiencia de hormona de crecimiento.

Ensayos clínicos en adultos con GHD

Terapia de reemplazo en adultos con deficiencia de hormona de crecimiento

Desordenes del metabolismo y la nutrición

No conocido: diabetes mellitus Tipo 2

Perturbaciones del sistema nervioso

Común: Parestesia*, síndrome del túnel carpal

No conocidas: hipertensión craneal benigna

Perturbaciones músculo esqueléticas y del tejido conectivo

Muy Común: Artralgia*,

Común: Mialgia*, rigidez musculo esquelética*

Perturbaciones generales y condiciones en el sitio de administración

Muy Comunes: Edema periférico*

No conocidas: Reacción en el sitio de inyección\$

Investigaciones

No conocidas: Decrecimiento de cortisol sanguíneo ‡

* En general, estos efectos adversos son leves a moderados, surgen en los primeros meses de tratamiento, y disminuyen espontáneamente o con reducción de dosis. La incidencia de estos eventos adversos se relaciona con la dosis administrada, la edad de los pacientes, y está posiblemente relacionado de manera inversa a la edad de los pacientes en el inicio de la deficiencia de la hormona de crecimiento.

\$ Han sido reportados reacciones transitorias en niños en el lugar de la inyección

‡ Significancia Clínica no conocida.

Acta No. 03 de 2023 SEMNNIMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Reducción de niveles de cortisol sérico

Se ha reportado que Somatropina reduce los niveles de cortisol sérico, posiblemente por afectar las proteínas transportadoras o por afectar el clearance hepático. La relevancia clínica de estos hallazgos puede ser limitada. No obstante, el reemplazo de la terapia de corticosteroides debe ser optimizada antes del inicio de la terapia con somatropina.

Síndrome de Prader-Willi

En la experiencia de post-mercadeo se han reportado casos raros de muerte súbita en pacientes afectados por el síndrome de Prader-Willi tratados con somatropina, aunque no ha sido demostrada una relación causal.

Leucemia

Casos de leucemia (raros o muy raros) han sido reportados en niños con deficiencia de hormona de crecimiento tratados con somatropina e incluidos en la experiencia post-mercadeo. No obstante, no hay evidencia de un riesgo incrementado de leucemia sin factores de predisposición, tales como radiación al cerebro o a la cabeza.

Deslizamiento de la epífisis capital femoral y la enfermedad de Legg-Calvé-Perthes

Deslizamiento de la epífisis capital femoral y la enfermedad de Legg-Calvé-Perthes han sido reportados en niños tratados con hormona de crecimiento.

Deslizamiento de la epífisis capital femoral ocurre más frecuentemente en casos de desórdenes endocrinos y Legg-Calvé-Perthes es más frecuente en casos de estatura corta. Pero se desconoce si estas dos patologías, son más frecuentes o no cuando hay tratamiento con somatropina. El diagnóstico debe ser considerado en un niño con falta de confort o dolor en cadera o rodilla.

Otras reacciones adversas

Otras reacciones adversas pueden ser consideradas como efectos de clase de somatropina, tales como posible hiperglicemia causada por sensibilidad disminuida a la insulina, decrecimiento de los niveles de tiroxina libre e hipertensión craneal benigna.

Interacciones:

El tratamiento concomitante con glucocorticoides inhibe los efectos promotores de crecimiento de la somatropina. Los pacientes con deficiencia de corticotropina (ACTH) deben ajustar cuidadosamente su terapia de reemplazo de glucocorticoides para evitar cualquier efecto inhibitorio sobre el crecimiento.

Acta No. 03 de 2023 SEMNIMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La hormona del crecimiento disminuye la conversión de cortisona a cortisol y puede desenmascarar hipoadrenalismo central no detectado previamente o volver inefectiva la dosis baja de reemplazo de glucocorticoides.

En mujeres tratadas con reemplazo estrogénico oral, puede requerirse una dosis más alta de hormona del crecimiento para alcanzar la meta del tratamiento.

Los datos de un estudio de interacción realizado con pacientes con deficiencia de hormona de crecimiento sugieren que la administración de somatropina puede aumentar la depuración de compuestos que se sabe son metabolizados por las isoenzimas de citocromo P450. La depuración de compuestos metabolizados por el citocromo P 450 3A4 (por ejemplo, esteroides sexuales, corticoesteroides, anticonvulsivantes y ciclosporina) puede aumentar especialmente, conllevando a menores niveles plasmáticos de estos compuestos. El significado clínico de este hecho no es conocido.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Es posible que las mujeres requieran dosis más altas que los hombres, si bien con el tiempo los hombres muestran una sensibilidad creciente a IGF-I. Esto significa que existe un riesgo que las mujeres, en especial las que reciben terapia estrogénica oral, estén infratratadas, mientras que los hombres estén sobretratados.

Sólo debe recibir este medicamento de un médico que tenga experiencia con la hormona de crecimiento y que haya confirmado su diagnóstico.

Dosificación recomendada

La dosis depende de su tamaño, de la afección para la que recibe tratamiento y de lo bien que funcione la hormona de crecimiento en usted. Todas las personas son diferentes. El médico le aconsejará acerca de su dosis individualizada de Omnitrope® 15 mg/1.5 ml en miligramos (mg) a partir de su peso corporal en kilogramos (kg) o por su superficie corporal, calculada a partir de su estatura y peso en metros cuadrados (m²), así como su pauta de tratamiento. No cambie la dosificación y la pauta de tratamiento sin consultarle al médico.

Niños con deficiencia de la hormona de crecimiento:

0,025 a 0,035 mg/kg de peso corporal al día o 0,7 a 1,0 mg/m² de superficie corporal al día. Pueden utilizarse dosis más altas. Cuando la deficiencia de hormona de crecimiento continúa durante la adolescencia, Omnitrope® 15 mg/1.5 ml debe continuarse hasta finalizar el desarrollo físico.

Niñas con síndrome de Turner:

0,045 a 0,050 mg/kg de peso corporal al día o 1,4 mg/m² de superficie corporal al día.

Acta No. 03 de 2023 SEMNINMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Niños con insuficiencia renal crónica:

0,045 a 0,050 mg/kg de peso corporal al día o 1,4 mg/m² de superficie corporal al día). Pueden ser necesarias dosis más altas si la velocidad de crecimiento es demasiado baja. Puede ser necesario un ajuste de la dosis después de seis meses de tratamiento.

Niños con síndrome de Prader-Willi:

0,035 mg/kg de peso corporal al día o 1,0 mg/m² de superficie corporal al día. La dosificación diaria no debe ser superior a 2,7 mg. El tratamiento no debe utilizarse en los niños que casi han dejado de crecer después de la pubertad.

Niños nacidos más pequeños o más ligeros que lo esperado y con un trastorno del crecimiento:

0,035 mg/kg de peso corporal al día o 1,0 mg/m² de superficie corporal al día. Es importante continuar el tratamiento hasta que se alcance la estatura final. El tratamiento debe suspenderse después del primer año si no responde, o si ha alcanzado la estatura final y dejado de crecer.

Adultos con deficiencia de la hormona de crecimiento:

Si la deficiencia de la hormona de crecimiento comienza durante la vida adulta, debe comenzar con 0,15 a 0,3 mg al día. Esta dosificación debe aumentarse gradualmente según los resultados de los análisis de sangre, así como la respuesta clínica y los efectos secundarios. La dosis de mantenimiento diaria rara vez es superior a 1,0 mg diarios. Las mujeres pueden necesitar dosis más altas que los hombres. La dosificación debe vigilarse cada seis meses. Debe utilizarse la dosis mínima eficaz. Siga las instrucciones que le haya dado el médico.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recurso de reposición contra la Resolución No. 2021026818 del 30 de junio de 2021, en el sentido de:

- Revocar en su totalidad la Resolución No. 2021026818 de 30 de Junio de 2021 que decide negar la solicitud de concesión de evaluación farmacológica e inserto (CDS V 07 02 2018 — febrero 2018), para el producto Omnitrope solución inyectable en cartucho de 15mg / 1,5 ml.

-Se conceda la EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA e Inserto (CDS V 07 02 2018 — febrero 2018), para el producto Omnitrope solución inyectable en cartucho de 15mg / 1,5 ml.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos

Acta No. 03 de 2023 SEMNNIMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Biológicos de la Comisión Revisora la Sala acepta la argumentación del interesado en el recurso de reposición y en consecuencia recomienda aprobar la evaluación farmacológica con la siguiente información:

Composición:

Cada mL contiene 10 mg de Somatropina Recombinante

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Lactantes, niños y adolescentes:

Trastorno del crecimiento debido a secreción insuficiente de la hormona del crecimiento (GH).

Trastorno del crecimiento asociado al síndrome de Turner.

Trastorno del crecimiento asociado a insuficiencia renal crónica.

Trastorno del crecimiento (puntuación de la desviación estándar actual de la talla (SDS) $<-2,5$ y SDS <-1 ajustada para los padres) en niños y adolescentes nacidos con baja talla para su edad gestacional (PEG), con un peso al nacer y/o longitud por debajo de -2 desviaciones estándar (DE), que no alcanzaron el estirón de crecimiento (velocidad de crecimiento (VC) SDS <0 durante el último año) a los cuatro años de edad o más. El síndrome de Prader – Willi (SPW) para la mejoría del crecimiento y composición corporal. El diagnóstico de SPW debe ser conformado por pruebas genéticas apropiadas.

Adultos:

Terapia de sustitución en los adultos con deficiencia pronunciada de la hormona de crecimiento. Se define como pacientes con deficiencia grave de la hormona de crecimiento en la edad adulta, a los pacientes con patología pituitaria hipotalámica conocida y con, por lo menos, una deficiencia hormonal de pituitaria conocida que no sea prolactina. Estos pacientes deben someterse a una prueba dinámica única, para así diagnosticar o excluir una deficiencia de la hormona del crecimiento. En los pacientes con un comienzo de deficiencia GH aislada en la niñez (sin pruebas de enfermedad hipotálamo-hipofisaria o de la irradiación craneal), se recomiendan dos pruebas dinámicas, excepto en aquellos que presenten concentraciones bajas de IGI-I (SDS <-2) que pueden ser considerados para recibir una sola prueba. El punto de corte de la prueba dinámica debe ser escrito.

Contraindicaciones:

Acta No. 03 de 2023 SEMNNIMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la somatropina o a alguno de los excipientes. La somatropina no debe usarse cuando existan indicios de actividad tumoral, debiendo completarse el tratamiento antitumoral antes de iniciar el tratamiento con somatropina. La somatropina no debe usarse en la promoción del crecimiento en los pacientes con hepátosis cerradas. Los pacientes con enfermedad crítica aguda que presenten complicaciones después de cirugía cardíaca, abdominal, traumatismos múltiples por accidente, insuficiencia respiratoria aguda o enfermedades similares, no deben ser tratados con somatropina.

Precauciones y advertencias:

Precauciones: solo debe recibir este medicamento de un médico que tenga experiencia con la hormona de crecimiento y que haya confirmado su diagnóstico. Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños. No utilice Omnitrope® después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta y en el cartón después de cad. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica. O conservar y transportar refrigerado (entre 2 °C y 8 °C). O no congelar. O conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz. O después de la administración de la primera inyección, el cartucho debe permanecer en el inyector de pluma y debe conservarse en una nevera, a una temperatura de 2 a 8 °C, y solo debe usarse durante un máximo de 28 días.

No usar Omnitrope® si se observa que la solución está turbia. Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

Advertencias: sensibilidad a la insulina. Omnitrope® puede inducir un estado de resistencia a la insulina, y en algunos pacientes hiperglucemia. Por consiguiente, los pacientes deben ser observados para evidencias de intolerancia a la glucosa. En casos raros, se pueden cumplir los criterios de diagnóstico para diabetes mellitus de tipo II como resultado de la terapia de somatropina, pero los factores de riesgo como la obesidad (incluyendo pacientes obesos PWS), historia clínica de la familia, tratamiento con esteroides, o deterioro preexistente de la tolerancia a la glucosa han estado presentes en la mayoría de los casos donde se presentó esta situación. En pacientes con diabetes mellitus ya manifestada, la terapia antidiabética podría requerir un ajuste cuando se instituye la somatropina. Hipertensión intracraneal benigna en caso de dolor de cabeza severo o recurrente, problemas visuales, náusea y/o vómito, se recomienda una fundoscopia para edema de papila. Si se confirma el edema de papila, se debe considerar un diagnóstico de hipertensión craneal benigna y, si es apropiado, el tratamiento con la hormona de crecimiento debe ser discontinuado. En el momento actual, las evidencias son insuficientes para hacer recomendaciones específicas sobre la continuación del tratamiento de hormonas de crecimiento en pacientes con hipotensión intracraneal resuelta. Sin embargo, la

Acta No. 03 de 2023 SEMNINMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



experiencia clínica ha mostrado que la re-institución de la terapia es frecuentemente posible sin recurrencia de la hipertensión intracraneal. Si se retoma el tratamiento con hormona de crecimiento, se debe proceder al monitoreo cuidadoso de la hipertensión intracraneal. Función tiroidea durante el tratamiento con Omnitrope®, se ha observado una conversión mejorada de T4 a T3 que puede resultar en una reducción en la concentración de T4 sérica y un aumento en la concentración de T3 sérica. En general, los niveles de hormona tiroidea periférica han permanecido dentro de los rangos de referencia para sujetos sanos. Los efectos de Omnitrope® en los niveles de hormona tiroidea pueden tener relevancia clínica en pacientes con hipotiroidismo subclínico central en quienes el hipotiroidismo teóricamente se pueda desarrollar.

En contraste, en pacientes que reciben terapia de remplazo con tiroxina, se puede presentar hipertiroidismo leve. Es, por este motivo, particularmente recomendable hacer pruebas de función tiroidea tras el inicio del tratamiento con Omnitrope® y tras los ajustes de dosis. Según algunos reportes, Omnitrope® reduce los niveles de cortisol sérico, posiblemente por afectar las proteínas transportadoras o por aumentar la depuración hepática. La relevancia clínica de estos hallazgos puede ser limitada. Sin embargo, la terapia de remplazo de corticosteroides debe ser optimizada antes de iniciar la terapia de Omnitrope® en la deficiencia de la hormona de crecimiento, secundaria al tratamiento de una enfermedad maligna, se recomienda dar atención a los signos de relapso de la malignidad. En pacientes con perturbaciones endocrinas, incluyendo la deficiencia de hormona de crecimiento, puede presentarse deslizamiento de la epífisis de la cadera más frecuentemente que en la población general. Los pacientes que presenten cojera durante el tratamiento con somatropina deben ser examinados clínicamente.

Reacciones adversas:

Los pacientes con deficiencia de la hormona de crecimiento se caracterizan por el déficit de volumen extracelular. Cuando se inicia el tratamiento con somatropina, este déficit es rápidamente corregido. En pacientes adultos, las reacciones adversas relacionadas con la retención de líquidos, como sean el edema periférico, rigidez musculo-esquelética, artralgia, mialgia y parestesia son comunes. En general estos eventos adversos son leves a moderados, presentándose en los primeros meses de tratamiento y desapareciendo espontáneamente o con la reducción de la dosis.

La incidencia de estos efectos adversos está relacionada con la dosis administrada, la edad de los pacientes, y posiblemente inversamente relacionada con la edad del paciente en el inicio de la deficiencia de hormona de crecimiento. Estos efectos adversos son poco comunes en los niños.

Acta No. 03 de 2023 SEMNNIMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Somatropina ha dado origen a la formación de anticuerpos en aproximadamente el 1% de los pacientes. La capacidad de unión de estos anticuerpos ha sido baja y no se han observado cambios clínicos asociados con su formación.

Los efectos no deseados han sido observados y reportados durante el tratamiento con somatropina con las frecuencias a continuación: Muy común ($\geq 1/10$); común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco común ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$); muy rara ($< 1/10,000$), no conocido (no puede ser estimado de la data disponible)

**Ensayos clínicos en niños con déficit de hormona de crecimiento
Tratamiento a largo término de niños con problemas de crecimiento debido a insuficiente secreción de hormona de crecimiento**

**Neoplasmas benignos, malignos y no especificados (incluyendo quistes y pólipos)
Poco común: Leucemia[†]**

**Desordenes del metabolismo y la nutrición
No conocido: diabetes mellitus Tipo 2**

**Perturbaciones del sistema nervioso
No conocido: Parestesia*, hipertensión benigna intracraneal**

**Perturbaciones músculo esqueléticas y del tejido conectivo
Poco comunes: Artralgia*
No conocidas: Mialgia*, rigidez musculo esquelética***

**Perturbaciones generales y condiciones en el sitio de administración
Muy comunes: Reacción en el sitio de inyección^{\$}
No conocidas: Edema periférico*
Investigaciones
No conocidas: Decrecimiento de cortisol sanguíneo[‡]**

*** En general, estos efectos adversos son leves a moderados, surgen en los primeros meses de tratamiento, y disminuyen espontáneamente o con reducción de dosis. La incidencia de estos eventos adversos se relaciona con la dosis administrada, la edad de los pacientes, y está posiblemente relacionado de manera inversa a la edad de los pacientes en el inicio de la deficiencia de la hormona de crecimiento.**

\$ Han sido reportados reacciones transitorias en niños en el lugar de la inyección

‡ Significancia Clínica no conocida.

† Reportados en niños con deficiencia de hormona de crecimiento tratados con somatropina, pero a incidencia parece ser similar en niños sin deficiencia de hormona de crecimiento.

Acta No. 03 de 2023 SEMNNIMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Ensayos clínicos en niños con síndrome de Turner

Tratamiento a largo plazo en niños con alteraciones del crecimiento debido al síndrome de Turner

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

No conocidas: Leucemia[†]

Trastornos del metabolismo y la nutrición

No conocidas: Diabetes mellitus tipo 2

Trastornos del sistema nervioso

No conocidas: Parestesia*, hipertensión intracraneal benigna

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo y trastornos óseos

Muy comunes: Artralgia*

No conocidas: Mialgia*, rigidez musculoesquelética*

Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración

No conocidas: Edema periférico*, reacciones en el lugar de inyección^{\$}

Investigaciones complementarias

No conocidas: Disminución de cortisol en sangre [‡]

*** En general, estos efectos adversos son leves a moderados, surgen en los primeros meses de tratamiento y remiten en forma espontánea o con la reducción de la dosis. La incidencia de estos efectos adversos está relacionada con la dosis administrada, la edad de los pacientes, y posiblemente inversamente relacionados con la edad de los pacientes al inicio de la deficiencia de la hormona del crecimiento.**

\$ Se informaron reacciones transitorias en el lugar de inyección.

‡ Se desconoce la significación clínica.

† Informado en niños con déficit de la hormona del crecimiento tratados con somatropina, pero la incidencia parece similar a la observada en niños sin déficit de la hormona del crecimiento.

Ensayos clínicos en niños con insuficiencia renal crónica

Tratamiento a largo termino de niños con deficiencia de crecimiento debida a insuficiencia renal crónica

Acta No. 03 de 2023 SEMNNIMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Neoplasmas benignos, malignos y no especificados (incluyendo quistes y pólipos)
No conocido: Leucemia[†]

Desordenes del metabolismo y la nutrición
No conocido: diabetes mellitus Tipo 2

Perturbaciones del sistema nervioso
No conocido: Parestesia*, hipertensión benigna intracraneal

Perturbaciones músculo esqueléticas y del tejido conectivo
No conocidas: Artralgia*, Mialgia*, rigidez musculo esquelética*

Perturbaciones generales y condiciones en el sitio de administración
Comunes: Reacción en el sitio de inyección^{\$}
No conocidas: Edema periférico*

Investigaciones
No conocidas: Decrecimiento de cortisol sanguíneo[‡]

*** En general, estos efectos adversos son leves a moderados, surgen en los primeros meses de tratamiento, y disminuyen espontáneamente o con reducción de dosis. La incidencia de estos eventos adversos se relaciona con la dosis administrada, la edad de los pacientes, y está posiblemente relacionado de manera inversa a la edad de los pacientes en el inicio de la deficiencia de la hormona de crecimiento.**

\$ Han sido reportados reacciones transitorias en niños en el lugar de la inyección

‡ Significancia Clínica no conocida.

† Reportados en niños con deficiencia de hormona de crecimiento tratados con somatropina, pero a incidencia parece ser similar en niños sin deficiencia de hormona de crecimiento.

Ensayos clínicos en niños con SGA

Tratamiento a largo termino de niños con perturbaciones del crecimiento debidas a nacidos pequeños para la edad gestacional

Neoplasmas benignos, malignos y no especificados (incluyendo quistes y pólipos)
No conocido: Leucemia[†]

Desordenes del metabolismo y la nutrición
No conocido: diabetes mellitus Tipo 2

Acta No. 03 de 2023 SEMNNIMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Perturbaciones del sistema nervioso

No conocido: Parestesia*, hipertensión benigna intracraneal

Perturbaciones músculo esqueléticas y del tejido conectivo

Poco común: Artralgia*

No conocidas: Mialgia*, rigidez musculo esquelética*

Perturbaciones generales y condiciones en el sitio de administración

Comunes: Reacción en el sitio de inyección^s

No conocidas: Edema periférico*

Investigaciones

No conocidas: Decrecimiento de cortisol sanguíneo ‡

* En general, estos efectos adversos son leves a moderados, surgen en los primeros meses de tratamiento, y disminuyen espontáneamente o con reducción de dosis. La incidencia de estos eventos adversos se relaciona con la dosis administrada, la edad de los pacientes, y está posiblemente relacionado de manera inversa a la edad de los pacientes en el inicio de la deficiencia de la hormona de crecimiento.

\$ Han sido reportados reacciones transitorias en niños en el lugar de la inyección

‡ Significancia Clínica no conocida.

† Reportados en niños con deficiencia de hormona de crecimiento tratados con somatropina, pero a incidencia parece ser similar en niños sin deficiencia de hormona de crecimiento.

Ensayos clínicos en PWS

Tratamiento a largo término y mejora de la postura corporal de niños con perturbación de crecimiento debida a síndrome de Prader-Willi

Neoplasmas benignos, malignos y no especificados (incluyendo quistes y pólipos)

No conocido: Leucemia[†]

Desordenes del metabolismo y la nutrición

No conocido: diabetes mellitus Tipo 2

Perturbaciones del sistema nervioso

Común: Parestesia*, hipertensión benigna intracraneal

Perturbaciones músculo esqueléticas y del tejido conectivo

Acta No. 03 de 2023 SEMNNIMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Común: Artralgia*, Mialgia*,
No conocidas: rigidez musculo esquelética*

Perturbaciones generales y condiciones en el sitio de administración

Comunes: Edema periférico*
No conocidas: Reacción en el sitio de inyección\$

Investigaciones

No conocidas: Decrecimiento de cortisol sanguíneo ‡

* En general, estos efectos adversos son leves a moderados, surgen en los primeros meses de tratamiento, y disminuyen espontáneamente o con reducción de dosis. La incidencia de estos eventos adversos se relaciona con la dosis administrada, la edad de los pacientes, y está posiblemente relacionado de manera inversa a la edad de los pacientes en el inicio de la deficiencia de la hormona de crecimiento.

\$ Han sido reportados reacciones transitorias en niños en el lugar de la inyección

‡ Significancia Clínica no conocida.

† Reportados en niños con deficiencia de hormona de crecimiento tratados con somatropina, pero a incidencia parece ser similar en niños sin deficiencia de hormona de crecimiento.

Ensayos clínicos en adultos con GHD

Terapia de reemplazo en adultos con deficiencia de hormona de crecimiento

Desordenes del metabolismo y la nutrición

No conocido: diabetes mellitus Tipo 2

Perturbaciones del sistema nervioso

Común: Parestesia*, síndrome del túnel carpal
No conocidas: hipertensión craneal benigna

Perturbaciones músculo esqueléticas y del tejido conectivo

Muy Común: Artralgia*,
Común: Mialgia*, rigidez musculo esquelética*

Perturbaciones generales y condiciones en el sitio de administración

Muy Comunes: Edema periférico*
No conocidas: Reacción en el sitio de inyección\$

Investigaciones

No conocidas: Decrecimiento de cortisol sanguíneo ‡

Acta No. 03 de 2023 SEMNNIMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



* En general, estos efectos adversos son leves a moderados, surgen en los primeros meses de tratamiento, y disminuyen espontáneamente o con reducción de dosis. La incidencia de estos eventos adversos se relaciona con la dosis administrada, la edad de los pacientes, y está posiblemente relacionado de manera inversa a la edad de los pacientes en el inicio de la deficiencia de la hormona de crecimiento.

\$ Han sido reportados reacciones transitorias en niños en el lugar de la inyección

‡ Significancia Clínica no conocida.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Reducción de niveles de cortisol sérico

Se ha reportado que Somatropina reduce los niveles de cortisol sérico, posiblemente por afectar las proteínas transportadoras o por afectar el clearance hepático. La relevancia clínica de estos hallazgos puede ser limitada. No obstante, el reemplazo de la terapia de corticosteroides debe ser optimizada antes del inicio de la terapia con somatropina.

Síndrome de Prader-Willi

En la experiencia de post-mercadeo se han reportado casos raros de muerte súbita en pacientes afectados por el síndrome de Prader-Willi tratados con somatropina, aunque no ha sido demostrada una relación causal.

Leucemia

Casos de leucemia (raros o muy raros) han sido reportados en niños con deficiencia de hormona de crecimiento tratados con somatropina e incluidos en la experiencia post-mercadeo. No obstante, no hay evidencia de un riesgo incrementado de leucemia sin factores de predisposición, tales como radiación al cerebro o a la cabeza.

Deslizamiento de la epífisis capital femoral y la enfermedad de Legg-Calvé-Perthes

Deslizamiento de la epífisis capital femoral y la enfermedad de Legg-Calvé-Perthes han sido reportados en niños tratados con hormona de crecimiento.

Deslizamiento de la epífisis capital femoral ocurre más frecuentemente en casos de desórdenes endocrinos y Legg-Calvé-Perthes es más frecuente en casos de estatura corta. Pero se desconoce si estas dos patologías, son más frecuentes o no cuando hay tratamiento con somatropina. El diagnóstico debe ser considerado en un niño con falta de confort o dolor en cadera o rodilla.

Otras reacciones adversas

Acta No. 03 de 2023 SEMNNIMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Otras reacciones adversas pueden ser consideradas como efectos de clase de somatropina, tales como posible hiperglicemia causada por sensibilidad disminuida a la insulina, decrecimiento de los niveles de tiroxina libre e hipertensión craneal benigna.

Interacciones:

El tratamiento concomitante con glucocorticoides inhibe los efectos promotores de crecimiento de la somatropina. Los pacientes con deficiencia de corticotropina (ACTH) deben ajustar cuidadosamente su terapia de reemplazo de glucocorticoides para evitar cualquier efecto inhibitorio sobre el crecimiento.

La hormona del crecimiento disminuye la conversión de cortisona a cortisol y puede desenmascarar hipoadrenalismo central no detectado previamente o volver inefectiva la dosis baja de reemplazo de glucocorticoides.

En mujeres tratadas con reemplazo estrogénico oral, puede requerirse una dosis más alta de hormona del crecimiento para alcanzar la meta del tratamiento.

Los datos de un estudio de interacción realizado con pacientes con deficiencia de hormona de crecimiento sugieren que la administración de somatropina puede aumentar la depuración de compuestos que se sabe son metabolizados por las isoenzimas de citocromo P450. La depuración de compuestos metabolizados por el citocromo P 450 3A4 (por ejemplo, esteroides sexuales, corticoesteroides, anticonvulsivantes y ciclosporina) puede aumentar especialmente, conllevando a menores niveles plasmáticos de estos compuestos. El significado clínico de este hecho no es conocido.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Es posible que las mujeres requieran dosis más altas que los hombres, si bien con el tiempo los hombres muestran una sensibilidad creciente a IGF-I. Esto significa que existe un riesgo que las mujeres, en especial las que reciben terapia estrogénica oral, estén infratratadas, mientras que los hombres estén sobretratados.

Sólo debe recibir este medicamento de un médico que tenga experiencia con la hormona de crecimiento y que haya confirmado su diagnóstico.

Dosificación recomendada

La dosis depende de su tamaño, de la afección para la que recibe tratamiento y de lo bien que funcione la hormona de crecimiento en usted. Todas las personas son diferentes. El médico le aconsejará acerca de su dosis individualizada de Omnitrope®

Acta No. 03 de 2023 SEMNNIMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



15 mg/1.5 ml en miligramos (mg) a partir de su peso corporal en kilogramos (kg) o por su superficie corporal, calculada a partir de su estatura y peso en metros cuadrados (m²), así como su pauta de tratamiento. No cambie la dosificación y la pauta de tratamiento sin consultarle al médico.

Niños con deficiencia de la hormona de crecimiento:

0,025 a 0,035 mg/kg de peso corporal al día o 0,7 a 1,0 mg/m² de superficie corporal al día. Pueden utilizarse dosis más altas. Cuando la deficiencia de hormona de crecimiento continúa durante la adolescencia, Omnitrope® 15 mg/1.5 ml debe continuarse hasta finalizar el desarrollo físico.

Niñas con síndrome de Turner:

0,045 a 0,050 mg/kg de peso corporal al día o 1,4 mg/m² de superficie corporal al día.

Niños con insuficiencia renal crónica:

0,045 a 0,050 mg/kg de peso corporal al día o 1,4 mg/m² de superficie corporal al día. Pueden ser necesarias dosis más altas si la velocidad de crecimiento es demasiado baja. Puede ser necesario un ajuste de la dosis después de seis meses de tratamiento.

Niños con síndrome de Prader-Willi:

0,035 mg/kg de peso corporal al día o 1,0 mg/m² de superficie corporal al día. La dosificación diaria no debe ser superior a 2,7 mg. El tratamiento no debe utilizarse en los niños que casi han dejado de crecer después de la pubertad.

Niños nacidos más pequeños o más ligeros que lo esperado y con un trastorno del crecimiento:

0,035 mg/kg de peso corporal al día o 1,0 mg/m² de superficie corporal al día. Es importante continuar el tratamiento hasta que se alcance la estatura final. El tratamiento debe suspenderse después del primer año si no responde, o si ha alcanzado la estatura final y dejado de crecer.

Adultos con deficiencia de la hormona de crecimiento:

Si la deficiencia de la hormona de crecimiento comienza durante la vida adulta, debe comenzar con 0,15 a 0,3 mg al día. Esta dosificación debe aumentarse gradualmente según los resultados de los análisis de sangre, así como la respuesta clínica y los efectos secundarios. La dosis de mantenimiento diaria rara vez es superior a 1,0 mg diarios. Las mujeres pueden necesitar dosis más altas que los hombres. La dosificación debe vigilarse cada seis meses. Debe utilizarse la dosis mínima eficaz. Siga las instrucciones que le haya dado el médico.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Acta No. 03 de 2023 SEMNNIMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto (CDS V 07 02_2018 —febrero 2018) allegado mediante radicado No. 20191177760.

3.6.3 HYPERRAB®

Expediente : 20053162
Radicado : 20191130043 / 20201174399 / 20211191036
Fecha : 21/09/2021
Interesado : Grifols Therapeutics Inc
Composición:

Cada vial por 2 mL contiene 16,5% de proteínas de Inmunoglobulina Humana con potencia antirrábica 300,00UI

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:

Hyperrab® se encuentra indicado para la inmunización pasiva contra el virus de la rabia después de una exposición o mordedura por animales. Simultáneamente la administración de una vacuna para la inmunización activa contra la Rabia.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a alguno de los componentes. Se desconoce la seguridad de este producto en mujeres embarazadas y en población pediátrica.

Precauciones y advertencias:

Precauciones:

General

HyperRAB S/D no debe ser administrado intravenosamente debido al potencial para reacciones serias. Aunque las reacciones sistémicas a las preparaciones de inmunoglobulina son raras, debe tenerse disponible epinefrina para el tratamiento de síntomas anafilactoides agudos.

Otros anticuerpos en la preparación de HyperRAB S/D pueden interferir con la respuesta a vacunas vivas tales como aquellas contra el sarampión, parotiditis, polio o rubéola. Por tanto, la inmunización con vacunas vivas no debe ser administrada dentro de 3 meses después de la administración de HyperRAB S/D.

Acta No. 03 de 2023 SEMNNIMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Embarazo

No se ha conducido estudios sobre reproducción en animales con HyperRAB S/D. También se desconoce si HyperRAB S/D pudiera ocasionar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada o si pudiera afectar la capacidad para la reproducción. HyperRAB S/D debe ser administrado a una mujer embarazada sólo si es claramente necesario.

Uso pediátrico La seguridad y efectividad en la población pediátrica no han sido establecidas.

Advertencias

La Inmunoglobulina antirrábica (Humana) — HyperRAB® S/D es hecho a partir de plasma humano. Los productos hechos a partir de plasma humano pueden contener agentes infecciosos, tales como virus, y, teóricamente, el agente de la enfermedad de Creutzfeldt - Jakob (CJD) que pueden causar enfermedad. El riesgo de que dichos productos transmitan un agente infeccioso ha sido reducido mediante la selección de los donantes de plasma en busca de exposición previa a ciertos virus, haciendo pruebas en busca de la presencia de ciertas infecciones virales en curso, y mediante la inactivación y/o remoción de ciertos virus. A pesar de estas medidas, dichos productos pueden aun potencialmente transmitir enfermedades. También existe la posibilidad de que agentes infecciosos desconocidos puedan encontrarse presentes en dichos productos. Los individuos que reciben infusiones de productos de sangre o plasma pueden desarrollar signos y/o síntomas de ciertas infecciones virales, particularmente hepatitis C. TODA infección que un médico considere que ha sido posiblemente transmitida por este producto debe ser reportada por el médico o por otro proveedor de cuidados de salud a Grifols.

El médico debe discutir los riesgos y beneficios de este producto con el paciente, ante de prescribirlo o administrarlo al paciente.

HyperRAB S/D debe ser administrado con cautela a pacientes con historial de reacciones alérgicas sistémicas previas después de la administración de preparaciones de inmunoglobulina humana.

El médico tratante que desee administrar HyperRAB S/D a personas con deficiencia aislada de inmunoglobulina A (IgA) debe sopesar los beneficios de la inmunización contra el riesgo potencial de reacciones de hipersensibilidad. Dichas personas tienen mayor posibilidad de desarrollar anticuerpos a IgA y pudieran presentar reacciones anafilácticas a la administración subsiguiente de productos de sangre que contengan IgA.

Al igual que con todas las preparaciones administradas por vía intramuscular, pueden encontrarse complicaciones de sangrado en pacientes con trombocitopenia u otro trastorno hemorrágico.

Acta No. 03 de 2023 SEMNNIMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Reacciones adversas:

En ocasiones puede observarse dolor en el sitio de inyección y ligeras elevaciones en la temperatura. En pacientes con deficiencia de inmunoglobulina se ha presentado ocasionalmente sensibilización a inyecciones repetidas. Edema angioneurótico, erupción de la piel, síndrome nefrótico, y choque anafiláctico han sido raramente reportados después de la inyección intramuscular, de manera que una relación causal entre la inmunoglobulina y estas reacciones no es clara.

Interacciones:

No debe administrarse dosis repetidas de HyperRAB S/D una vez que el tratamiento con la vacuna ha sido iniciado ya que esto pudiera impedir la expresión completa de la inmunidad activa esperada de la vacuna antirrábica.

Vía de administración: Intramuscular

Dosificación y Grupo etario:

La vacuna antirrábica e HyperRAB® S/D deben ser administrados a todas las personas de las que se sospeche exposición a la rabia con una excepción: las personas que han sido previamente inmunizadas con vacuna contra la rabia y que tienen un título adecuado confirmado de anticuerpos contra la rabia deben recibir sólo la vacuna. HyperRAB® S/D debe ser administrado tan pronto como sea posible después de la exposición, pero puede ser administrado hasta el octavo día después de que se dio la primera dosis de vacuna.

Las recomendaciones para el uso de inmunización pasiva y activa después de la exposición a un animal sospechoso de tener rabia han sido detalladas por el Comité Asesor Sobre Prácticas de Inmunización (ACIP) del Servicio de Salud Pública de los Estados Unidos. Cada exposición a una posible infección por rabia debe ser evaluada individualmente.

La dosis recomendada para HyperRAB S/D es de 20 UI/kg (0.133 mL/kg) de peso corporal administrada preferiblemente el momento de la primera dosis de vacuna. Puede también administrarse durante el período comprendido hasta el 7º día después que se ha administrado la primera dosis de vacuna. De ser anatómicamente factible, hasta la dosis completa de HyperRAB S/D debe ser exhaustivamente infiltrada en el área alrededor de la herida y el resto debe ser administrado intramuscularmente en el músculo deltoides de la parte superior del brazo o en la cara lateral del músculo del muslo. La región glútea no debe ser usada como sitio de inyección debido al riesgo de lesión al nervio ciático. HyperRAB S/D nunca debe ser administrado en la misma jeringa o aguja o en el mismo sitio anatómico que la vacuna.

Acta No. 03 de 2023 SEMNNIMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Esquema de profilaxis antirrábica postexposición—Estados Unidos, 1999

Estatus de vacunación	Tratamiento	Régimen *
No previamente vacunado	Limpieza de la herida	Todo tratamiento postexposición debe comenzar con la inmediata y exhaustiva limpieza de todas las heridas con agua y jabón. De encontrarse disponible, un agente virucida, tal como la solución de yoduro de povidona, debe ser utilizado para irrigar las heridas.
	RIG	Administre 20 UI/kg de peso corporal. De ser anatómicamente factible, la dosis completa debe ser infiltrada alrededor de la(s) herida(s) y cualquier volumen remanente debe ser administrado IM en un sitio anatómico distante de la administración de la vacuna. Además, no debe administrarse RIG en la misma jeringa que la vacuna. Debido a que RIG pudiera suprimir parcialmente la producción activa de anticuerpos, no debe administrarse más que la dosis recomendada.
	Vacuna	HDCV, RVA, o PCEC 1.0 mL, IM (área deltoidea †), una en cada uno de los días 0 ‡, 3, 7, 14, y 28.
Previamente vacunado †	Limpieza de la herida	Todo tratamiento postexposición debe comenzar con la inmediata y exhaustiva limpieza de todas las heridas con agua y jabón. De encontrarse disponible, un agente virucida, tal como la solución de yoduro de povidona, debe ser utilizado para irrigar las heridas.
	RIG	No debe administrarse RIG.
	Vacuna	HDCV, RVA, o PCEC 1.0 mL, IM (área deltoidea †), una en cada uno de los días 0 ‡ y 3.

HDCV = vacuna de células diploides humana; PCEC = vacuna purificada de células de embrión de pollo; RIG= inmunoglobulina

antirrábica; RVA = vacuna antirrábica adsorbida; IM, intramuscular

* Estos regímenes son aplicables para todos los grupos de edad, incluyendo niños.

† El área deltoidea es el único lugar aceptable de vacunación para adultos y niños mayores. Para niños más jóvenes, puede utilizarse la cara lateral del muslo. La vacuna nunca debe ser administrada en el área glútea.

‡ El día 0 es el día en que se administró la primera dosis de vacuna.

¶ Cualquier persona con historial de vacunación preexposición con HDCV, RVA, o PCEC; profilaxis postexposición previa con HDCV, RVA, o PCEC; o vacunación previa con cualquier otro tipo de vacuna antirrábica e historial documentado de respuesta de anticuerpos a la vacunación previa.

Embarazo No se ha conducido estudios sobre reproducción en animales con HyperRAB S/D. También se desconoce si HyperRAB S/D pudiera ocasionar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada o si pudiera afectar la capacidad para la reproducción. HyperRAB S/D debe ser administrado a una mujer embarazada sólo si es claramente necesario.

Acta No. 03 de 2023 SEMNNIMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Uso pediátrico: La seguridad y efectividad en la población pediátrica no han sido establecidas.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recurso de reposición contra la Resolución No. 2021038216 del 06 de septiembre de 2021, en el sentido de:

Revocar en todas y cada una de sus partes la Resolución No. 2021038216 de 6 de septiembre de 2021, por medio de la cual ese despacho negó la solicitud de evaluación farmacológica del Registro Sanitario de la referencia.

Aprobar la solicitud de evaluación farmacológica para el producto Hyperrab a favor de Grifols Therapeutics LLC.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la Sala acepta la argumentación del interesado en el recurso de reposición y en consecuencia recomienda aprobar la evaluación farmacológica con la siguiente información:

Cada vial por 2 mL contiene 16,5% de proteínas de Inmunoglobulina Humana con potencia antirrábica 300,00UI

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:

Hyperrab® se encuentra indicado para la inmunización pasiva contra el virus de la rabia después de una exposición o mordedura por animales. Simultáneamente la administración de una vacuna para la inmunización activa contra la Rabia.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a alguno de los componentes. Se desconoce la seguridad de este producto en mujeres embarazadas y en población pediátrica.

Precauciones y advertencias:

Precauciones:

Acta No. 03 de 2023 SEMNNIMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



General

HyperRAB S/D no debe ser administrado intravenosamente debido al potencial para reacciones serias. Aunque las reacciones sistémicas a las preparaciones de inmunoglobulina son raras, debe tenerse disponible epinefrina para el tratamiento de síntomas anafilactoides agudos.

Otros anticuerpos en la preparación de HyperRAB S/D pueden interferir con la respuesta a vacunas vivas tales como aquellas contra el sarampión, parotiditis, polio o rubéola. Por tanto, la inmunización con vacunas vivas no debe ser administrada dentro de 3 meses después de la administración de HyperRAB S/D.

Embarazo

No se ha conducido estudios sobre reproducción en animales con HyperRAB S/D. También se desconoce si HyperRAB S/D pudiera ocasionar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada o si pudiera afectar la capacidad para la reproducción. HyperRAB S/D debe ser administrado a una mujer embarazada sólo si es claramente necesario.

Uso pediátrico La seguridad y efectividad en la población pediátrica no han sido establecidas.

Advertencias

La Inmunoglobulina antirrábica (Humana) — HyperRAB® S/D es hecho a partir de plasma humano. Los productos hechos a partir de plasma humano pueden contener agentes infecciosos, tales como virus, y, teóricamente, el agente de la enfermedad de Creutzfeldt - Jakob (CJD) que pueden causar enfermedad. El riesgo de que dichos productos transmitan un agente infeccioso ha sido reducido mediante la selección de los donantes de plasma en busca de exposición previa a ciertos virus, haciendo pruebas en busca de la presencia de ciertas infecciones virales en curso, y mediante la inactivación y/o remoción de ciertos virus. A pesar de estas medidas, dichos productos pueden aun potencialmente transmitir enfermedades. También existe la posibilidad de que agentes infecciosos desconocidos puedan encontrarse presentes en dichos productos. Los individuos que reciben infusiones de productos de sangre o plasma pueden desarrollar signos y/o síntomas de ciertas infecciones virales, particularmente hepatitis C. TODA infección que un médico considere que ha sido posiblemente transmitida por este producto debe ser reportada por el médico o por otro proveedor de cuidados de salud a Grifols.

El médico debe discutir los riesgos y beneficios de este producto con el paciente, ante de prescribirlo o administrarlo al paciente.

Acta No. 03 de 2023 SEMNNIMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



HyperRAB S/D debe ser administrado con cautela a pacientes con historial de reacciones alérgicas sistémicas previas después de la administración de preparaciones de inmunoglobulina humana.

El médico tratante que desee administrar HyperRAB S/D a personas con deficiencia aislada de inmunoglobulina A (IgA) debe sopesar los beneficios de la inmunización contra el riesgo potencial de reacciones de hipersensibilidad. Dichas personas tienen mayor posibilidad de desarrollar anticuerpos a IgA y pudieran presentar reacciones anafilácticas a la administración subsiguiente de productos de sangre que contengan IgA.

Al igual que con todas las preparaciones administradas por vía intramuscular, pueden encontrarse complicaciones de sangrado en pacientes con trombocitopenia u otro trastorno hemorrágico.

Reacciones adversas:

En ocasiones puede observarse dolor en el sitio de inyección y ligeras elevaciones en la temperatura. En pacientes con deficiencia de inmunoglobulina se ha presentado ocasionalmente sensibilización a inyecciones repetidas. Edema angioneurótico, erupción de la piel, síndrome nefrótico, y choque anafiláctico han sido raramente reportados después de la inyección intramuscular, de manera que una relación causal entre la inmunoglobulina y estas reacciones no es clara.

Interacciones:

No debe administrarse dosis repetidas de HyperRAB S/D una vez que el tratamiento con la vacuna ha sido iniciado ya que esto pudiera impedir la expresión completa de la inmunidad activa esperada de la vacuna antirrábica.

Vía de administración: Intramuscular

Dosificación y Grupo etario:

La vacuna antirrábica e HyperRAB® S/D deben ser administrados a todas las personas de las que se sospeche exposición a la rabia con una excepción: las personas que han sido previamente inmunizadas con vacuna contra la rabia y que tienen un título adecuado confirmado de anticuerpos contra la rabia deben recibir sólo la vacuna. HyperRAB® S/D debe ser administrado tan pronto como sea posible después de la exposición, pero puede ser administrado hasta el octavo día después de que se dio la primera dosis de vacuna.

Acta No. 03 de 2023 SEMNNIMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Las recomendaciones para el uso de inmunización pasiva y activa después de la exposición a un animal sospechoso de tener rabia han sido detalladas por el Comité Asesor Sobre Prácticas de Inmunización (ACIP) del Servicio de Salud Pública de los Estados Unidos. Cada exposición a una posible infección por rabia debe ser evaluada individualmente.

La dosis recomendada para HyperRAB S/D es de 20 UI/kg (0.133 mL/kg) de peso corporal administrada preferiblemente el momento de la primera dosis de vacuna. Puede también administrarse durante el período comprendido hasta el 7° día después que se ha administrado la primera dosis de vacuna. De ser anatómicamente factible, hasta la dosis completa de HyperRAB S/D debe ser exhaustivamente infiltrada en el área alrededor de la herida y el resto debe ser administrado intramuscularmente en el músculo deltoides de la parte superior del brazo o en la cara lateral del músculo del muslo. La región glútea no debe ser usada como sitio de inyección debido al riesgo de lesión al nervio ciático. HyperRAB S/D nunca debe ser administrado en la misma jeringa o aguja o en el mismo sitio anatómico que la vacuna.

Esquema de profilaxis antirrábica postexposición—Estados Unidos, 1999

Estatus de vacunación	Tratamiento	Régimen *
No previamente vacunado	Limpieza de la herida	Todo tratamiento postexposición debe comenzar con la inmediata y exhaustiva limpieza de todas las heridas con agua y jabón. De encontrarse disponible, un agente virucida, tal como la solución de yoduro de povidona, debe ser utilizado para irrigar las heridas.
	RIG	Administre 20 UI/kg de peso corporal. De ser anatómicamente factible, la dosis completa debe ser infiltrada alrededor de la(s) herida(s) y cualquier volumen remanente debe ser administrado IM en un sitio anatómico distante de la administración de la vacuna. Además, no debe administrarse RIG en la misma jeringa que la vacuna. Debido a que RIG pudiera suprimir parcialmente la producción activa de anticuerpos, no debe administrarse más que la dosis recomendada.
	Vacuna	HDCV, RVA, o PCEC 1.0 mL, IM (área deltoides +), una en cada uno de los días 0 [§] , 3, 7, 14, y 28.
Previamente vacunado [¶]	Limpieza de la herida	Todo tratamiento postexposición debe comenzar con la inmediata y exhaustiva limpieza de todas las heridas con agua y jabón. De encontrarse disponible, un agente virucida, tal como la solución de yoduro de povidona, debe ser utilizado para irrigar las heridas.
	RIG	No debe administrarse RIG.
	Vacuna	HDCV, RVA, o PCEC 1.0 mL, IM (área deltoides +), una en cada uno de los días 0 [§] y 3.

HDCV = vacuna de células diploides humana; PCEC = vacuna purificada de células de embrión de pollo; RIG= inmunoglobulina

Acta No. 03 de 2023 SEMNNIMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



antirrábica; RVA = vacuna antirrábica adsorbida; IM, intramuscular

* Estos regímenes son aplicables para todos los grupos de edad, incluyendo niños.

† El área deltoidea es el único lugar aceptable de vacunación para adultos y niños mayores. Para niños más jóvenes, puede utilizarse la cara lateral del muslo. La vacuna nunca debe ser administrada en el área glútea.

§ El día 0 es el día en que se administró la primera dosis de vacuna.

¶ Cualquier persona con historial de vacunación preexposición con HDCV, RVA, o PCEC; profilaxis postexposición previa con HDCV, RVA, o PCEC; o vacunación previa con cualquier otro tipo de vacuna antirrábica e historial documentado de respuesta de anticuerpos a la vacunación previa.

Embarazo No se ha conducido estudios sobre reproducción en animales con HyperRAB S/D. También se desconoce si HyperRAB S/D pudiera ocasionar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada o si pudiera afectar la capacidad para la reproducción. HyperRAB S/D debe ser administrado a una mujer embarazada sólo si es claramente necesario.

Uso pediátrico: La seguridad y efectividad en la población pediátrica no han sido establecidas.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 18.2.0.0.N10

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el Inserto versión Rer.May 2019 allegado mediante radicado No. 20191130043.

En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 2,4 del producto HYPERRAB® 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

Acta No. 03 de 2023 SEMNNIMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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.

3.6.4 AVASTIN CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA INFUSION 100mg/4mL

Expediente : 19956000
Radicado : 20201161946 / 20201171123 / 20211168442
Fecha : 23/08/2021
Interesado : F. Hoffmann-La Roche LTD.

Composición:

Cada mL contiene 25 mg de Bevacizumab

Forma farmacéutica: Concentrado para solución para infusión

Indicaciones:

Carcinoma colorrectal metastásico (CCRm)

Asociación en la quimioterapia a base de fluoropirimidinas como tratamiento de primera línea en pacientes con carcinoma metastásico de colon o recto.

Carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM) avanzado, metastásico o recurrente

Avastin agregado a quimioterapia basada en platino está indicado para el tratamiento de primera línea del CPNM no escamoso avanzado, metastásico o recurrente e irresecable.

Avastin, en combinación con erlotinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con CPNM no escamoso avanzado, metastásico o recidivante e irresecable con mutaciones activadoras del gen EGFR.

Cáncer renal avanzado o metastásico (CRm)

Tratamiento de primera línea del cáncer renal avanzado y/o metastásico en combinación con interferón alfa-2a (INF).

Cáncer epitelial de ovario

Avastin en combinación con carboplatino y paclitaxel está indicado para el tratamiento adyuvante ("front line") de los pacientes adultos con cáncer epitelial de ovario estadio III con citoreducción sub-óptima o no cirugía de cito-reducción y estadio IV.

Acta No. 03 de 2023 SEMNIMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Cáncer cervicouterino

Avastin en asociación con quimioterapia basada en platinos (cisplatino) más paclitaxel o topotecán más paclitaxel, está indicado como tratamiento del carcinoma de cuello uterino persistente, recidivante o metastásico

Contraindicaciones:

Avastin está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a:

- Cualquier componente del producto;
- Productos obtenidos en células ováricas de hámster chino u otros anticuerpos recombinantes humanos o humanizados.

Avastin está contraindicado en los pacientes con metástasis no tratadas en el sistema nervioso central (SNC).

Precauciones y advertencias:

Perforaciones y fístulas gastrointestinales

Los pacientes tratados con Avastin pueden tener un riesgo elevado de perforación gastrointestinal y de perforación de la vesícula biliar. El tratamiento con Avastin debe suspenderse definitivamente en caso de perforación gastrointestinal. Las pacientes que reciben Avastin para el tratamiento del cáncer cervicouterino persistente, recidivante o metastásico pueden tener mayor riesgo de desarrollar fístulas entre la vagina y cualquier parte del tubo gastrointestinal (fístulas enterovaginales).

Fístulas no gastrointestinales

Los pacientes tratados con Avastin pueden tener mayor riesgo de desarrollar fístulas. Se suspenderá definitivamente la administración de Avastin en pacientes con fístula traqueoesofágica o con cualquier tipo de fístula de grado 4. La información sobre el uso continuado de Avastin en pacientes con otros tipos de fístulas es limitada. En caso de fístulas internas que no se localicen en el tubo digestivo, se debe considerar la suspensión del tratamiento con Avastin.

Hemorragia

En los pacientes tratados con Avastin el riesgo de hemorragia, en particular de hemorragia asociada al tumor, es elevado. Se suspenderá definitivamente la administración de Avastin en pacientes que sufran hemorragias de grado 3 o 4 durante el tratamiento.

Acta No. 03 de 2023 SEMNNIMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Se excluyó sistemáticamente de los ensayos clínicos con Avastin a los pacientes que, según las pruebas de diagnóstico por imágenes o los signos y síntomas, presentaran metástasis del sistema nervioso central (SNC) no tratadas, por lo que el riesgo de hemorragia del SNC en tales pacientes no se ha evaluado prospectivamente en estudios clínicos aleatorizados. Se vigilará en los pacientes la presencia de signos y síntomas de hemorragia del SNC, y se suspenderá la administración de Avastin en caso de hemorragia intracraneal.

No hay datos sobre el perfil de toxicidad de Avastin en pacientes con diátesis hemorrágica congénita, en pacientes con coagulopatía adquirida o en pacientes que antes de iniciar la administración de Avastin reciben dosis plenas de anticoagulantes para el tratamiento de la tromboembolia, puesto que tales pacientes fueron excluidos de los ensayos clínicos. Por consiguiente, se requiere precaución antes de iniciar el tratamiento con Avastin en tales pacientes. Sin embargo, no parece que en los pacientes que sufrieron una trombosis venosa durante el tratamiento con Avastin tuvieran mayor incidencia de hemorragia de grado 3 o superior a dosis plenas de warfarina y Avastin simultáneamente.

Infecciones oculares graves tras el uso intravítreo no aprobado

Se han descrito casos aislados y grupos de eventos adversos oculares graves (endofthalmitis infecciosa y otras afecciones inflamatorias del ojo) tras el uso intravítreo no aprobado de Avastin preparado a partir de viales aprobados para la administración intravenosa en pacientes con cáncer. Algunos de estos acontecimientos han causado pérdida visual de diversos grados, incluida la ceguera permanente.

Hemorragia pulmonar/hemoptisis

Los pacientes con CPNM tratados con Avastin pueden correr el riesgo de sufrir hemorragia pulmonar/hemoptisis grave o, en algunos casos, letal. Los pacientes con antecedentes recientes de hemorragia pulmonar/hemoptisis (> 1/2 cucharilla de sangre roja) no deben recibir Avastin.

Hipertensión

Entre los pacientes tratados con Avastin se ha observado un aumento de la incidencia de hipertensión. De los datos clínicos sobre seguridad se infiere que la incidencia de la hipertensión probablemente depende de la dosis. La hipertensión preexistente debe controlarse adecuadamente antes de empezar el tratamiento con Avastin. No hay datos sobre el efecto de Avastin en pacientes con hipertensión no controlada en el momento de comenzar el tratamiento con este medicamento. Se recomienda vigilar la tensión arterial durante el tratamiento con Avastin.

En la mayoría de los casos, la hipertensión se controló adecuadamente con un tratamiento antihipertensivo convencional ajustado a la situación particular del paciente afectado. El

Acta No. 03 de 2023 SEMNNIMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



tratamiento con Avastin debe suspenderse definitivamente si una hipertensión clínicamente importante no puede controlarse de modo adecuado con un tratamiento antihipertensivo o si el paciente sufre una crisis hipertensiva o una encefalopatía hipertensiva.

Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (PFSR)

En raras ocasiones se han descrito en pacientes tratados con Avastin signos y síntomas compatibles con el síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (PFSR), un raro trastorno neurológico que se manifiesta clínicamente con los siguientes signos y síntomas, entre otros: convulsiones, cefalea, estado mental alterado, trastorno visual o ceguera cortical, con o sin hipertensión asociada. El diagnóstico de SEPR requiere la confirmación por técnicas de imagen cerebral, preferiblemente la resonancia magnética nuclear (RMN). En pacientes con PFSR se recomienda el tratamiento de los síntomas específicos, incluido el control de la hipertensión, junto con la retirada de Avastin. Se desconocen el perfil de seguridad de reiniciar la administración de Avastin en los pacientes que hayan experimentado antes el SEPR.

Tromboembolia arterial

En los estudios clínicos, la incidencia de eventos tromboembólicos arteriales - incluidos accidentes cerebrovasculares, accidentes isquémicos transitorios e infarto agudo de miocardio- fue superior en los pacientes tratados con Avastin y quimioterapia que en los que recibieron quimioterapia sola. Avastin se suspenderá definitivamente en caso de eventos de tromboembolia arterial.

Los pacientes tratados con Avastin y quimioterapia que tengan más de 65 años, diabetes o antecedentes de tromboembolia arterial corren un riesgo elevado de sufrir un episodio de tromboembolia arterial mientras reciben Avastin. El tratamiento de tales pacientes con Avastin exige precaución.

Tromboembolia venosa

Los pacientes tratados con Avastin pueden correr el riesgo de sufrir eventos de tromboembolia venosa, incluida una embolia pulmonar.

Las pacientes que reciben Avastin como tratamiento del cáncer cervicouterino persistente, recidivante o metastásico pueden tener un riesgo elevado de sufrir eventos tromboembólicos venosos.

Se suspenderá la administración de Avastin en los pacientes con episodios de tromboembolia venosa potencialmente mortales (grado 4), como embolia pulmonar. Es preciso vigilar estrechamente a los pacientes con eventos tromboembólicos de grado ≤ 3 .

Acta No. 03 de 2023 SEMNNIMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Insuficiencia cardíaca congestiva

En estudios clínicos se han descrito episodios compatibles con insuficiencia cardíaca congestiva (ICC). Las observaciones clínicas fueron desde disminución asintomática de la fracción de eyección ventricular izquierda hasta ICC sintomática con necesidad de tratamiento u hospitalización.

La administración de Avastin a pacientes con una cardiovascular patología clínicamente importante, por ejemplo, una coronariopatía preexistente o ICC preexistente, exige especial precaución.

La mayoría de los pacientes que sufrieron ICC presentaban carcinoma de mama metastásico y habían recibido previamente tratamiento con antraciclinas o radioterapia de la pared torácica izquierda o tenían otros factores de riesgo de ICC.

En los pacientes del estudio AVF3694g tratados con antraciclinas y que no habían recibido antraciclinas previamente, no se elevó la incidencia de ICC de cualquier grado en el grupo de antraciclina más bevacizumab en comparación con los pacientes que habían recibido antraciclinas solamente. Tanto en el estudio AVF3694g como en AVF3693g, los eventos de ICC de grado 3 o superior fueron algo más frecuentes entre los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con quimioterapia que entre los que recibieron quimioterapia sola. Esta observación concuerda con los resultados de otros estudios del carcinoma de mama metastásico sin tratamiento antraciclínico concomitante.

Neutropenia

Se ha observado un incremento de las tasas de neutropenia, neutropenia febril e infección con neutropenia grave (incluidos algunos casos mortales) en los pacientes tratados con ciertos regímenes quimioterápicos mielotóxicos más Avastin en comparación con la quimioterapia sola.

Cicatrización de heridas

Avastin puede afectar negativamente al proceso de cicatrización de las heridas. Se han notificado casos de complicaciones graves de la cicatrización de las heridas con desenlace mortal.

El tratamiento con Avastin no debe iniciarse hasta que hayan transcurrido al menos 28 días desde una intervención de cirugía mayor o hasta que la herida quirúrgica haya cicatrizado por completo. En caso de complicaciones de la cicatrización durante el tratamiento con Avastin, éste debe retirarse temporalmente hasta la plena cicatrización de la herida. La administración de Avastin debe suspenderse de forma transitoria ante una intervención quirúrgica programada.

Acta No. 03 de 2023 SEMNNIMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En raras ocasiones se han notificado casos de fascitis necrotizante, algunos de ellos mortales, en pacientes tratados con Avastin; generalmente fueron secundarios a complicaciones de la cicatrización de heridas, perforación gastrointestinal o formación de fístulas. En pacientes que desarrollen una fascitis necrotizante se interrumpirá la administración de Avastin y se instaurará cuanto antes el tratamiento pertinente.

Proteinuria

En los ensayos clínicos, la incidencia de proteinuria fue mayor en los pacientes tratados con Avastin en combinación con quimioterapia que en los que recibieron quimioterapia sola. La proteinuria de grado 4 (síndrome nefrótico) se observó hasta en el 1,4 % de los pacientes tratados con Avastin. En caso de síndrome nefrótico, se suspenderá definitivamente el tratamiento con Avastin.

Reacciones de hipersensibilidad, reacciones a la infusión

Los pacientes pueden sufrir reacciones a la infusión y reacciones de hipersensibilidad. Se recomienda observar estrechamente a los pacientes durante la administración de bevacizumab y tras la misma, como corresponde a cualquier infusión de un anticuerpo monoclonal humanizado terapéutico. En caso de que se produzca una reacción, se debe suspender la infusión e instaurar las medidas terapéuticas adecuadas. No está justificada la premedicación sistemática.

Insuficiencia ovárica / Fecundidad

Avastin puede alterar la fecundidad femenina. Por tanto, antes de comenzar el tratamiento de mujeres con capacidad de procrear con Avastin se deben analizar con ellas estrategias para preservar la fecundidad.

Reacciones adversas:

Ensayos clínicos

Resumen del perfil de seguridad

Se han realizado estudios clínicos en pacientes con diversas neoplasias malignas tratados con Avastin, predominantemente en combinación con quimioterapia. En el presente apartado se presenta el perfil de seguridad de una población clínica de más de 5.500 pacientes participantes en ensayos clínicos. En el apartado 2.6.2 Experiencia poscomercialización se brinda información sobre la experiencia desde la comercialización.

Las reacciones adversas más graves fueron las siguientes:

Acta No. 03 de 2023 SEMNINMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Perforación gastrointestinal
- Hemorragia, incluida hemorragia pulmonar y la hemoptisis, más frecuente en los pacientes con CPNM
- Tromboembolia arterial

Los análisis de los datos de seguridad clínica apuntan a que la hipertensión arterial y la proteinuria en el tratamiento con Avastin probablemente dependen de la dosis.

Considerando todos los ensayos clínicos, las reacciones adversas más frecuentes en los pacientes tratados con Avastin fueron hipertensión arterial, fatiga o astenia, diarrea y dolor abdominal.

Resumen tabulado de las reacciones adversas registradas en ensayos clínicos

En la tabla 1 se presentan las reacciones adversas asociadas al uso de Avastin en combinación con diversos regímenes quimioterapéuticos en múltiples indicaciones, según la categoría del MedDRA de órganos, aparatos o sistemas afectados (SOC). La correspondiente categoría de frecuencia de cada reacción adversa se basa en la siguiente clasificación: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1000$), muy rara ($< 1/10\,000$). Estas reacciones se produjeron con una diferencia $\geq 2\%$ en comparación con el grupo de referencia (reacciones de grado 3-5 según los criterios terminológicos comunes [CTC] para eventos adversos del National Cancer Institute [NCI]) o con una diferencia $\geq 10\%$ en comparación con el grupo de referencia (reacciones de grado 1-5 según los criterios NCI-CTC) en al menos uno de los ensayos clínicos principales. Las reacciones adversas se han incluido en la categoría adecuada de la siguiente tabla de acuerdo con la incidencia más alta registrada en cualquiera de los ensayos clínicos principales. En cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan por orden decreciente de gravedad. Algunas de las reacciones adversas son habituales con la quimioterapia, aunque Avastin puede empeorarlas cuando se administra junto con antineoplásicos.

Entre dichas reacciones adversas se encuentran las siguientes: síndrome de eritrodisestesia palmoplantar con la doxorubicina liposómica pegilada o la capecitabina; neuropatía sensitiva periférica con el paclitaxel o el oxaliplatino, y trastornos ungueales o alopecia con el paclitaxel, y paroniquia con el erlotinib.

Tabla 1 Reacciones adversas muy frecuentes o frecuentes

Acta No. 03 de 2023 SEMNNIMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Clase de órganos, aparatos o sistemas afectados (SOC)	Reacciones de grado 3-5 según los CTC del NCI (diferencia ≥ 2 % entre los grupos de estudio al menos en un ensayo clínico)		Reacciones de todos los grados (diferencia ≥ 10 % entre los grupos de estudio al menos en un ensayo clínico)
	Muy frecuente	Frecuente	Muy frecuente
Infecciones e infestaciones		Sepsis Absceso Celulitis Infección	Paroniquia
Trastornos de los sistemas hemático o linfático	Neutropenia febril Leucopenia Neutropenia Trombocitopenia	Anemia Linfopenia	
Trastornos del metabolismo y la nutrición		Deshidratación Hiponatremia	Anorexia Hipomagnesemia Hiponatremia
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía sensorial periférica	Accidente cerebrovascular Síncope Somnolencia Cefalea	Disgeusia Cefalea Disartria
Trastornos oculares			Trastorno ocular Lagrimación aumentada

Acta No. 03 de 2023 SEMNNIMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Trastornos cardíacos		Insuficiencia cardíaca congestiva Taquicardia supraventricular	
Trastornos vasculares	Hipertensión	Tromboembolia (arterial) Trombosis venosa profunda Hemorragia	Hipertensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Embolia pulmonar Disnea Hipoxia Epistaxis	Disnea Epistaxis Rinitis Tos
Trastornos gastrointestinales	Diarrea Náuseas Vómitos Dolor abdominal	Perforación intestinal Íleo Obstrucción intestinal Fístula recto vaginales** Trastorno Gastrointestinal Estomatitis Proctalgia	Estreñimiento Estomatitis Hemorragia rectal Diarrea
Trastornos endocrinos			Insuficiencia ovárica**

Acta No. 03 de 2023 SEMNNIMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>		Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	Dermatitis exfoliativa Piel seca Decoloración de la piel
<i>Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conjuntivo y óseos</i>		Debilidad muscular Mialgia Artralgias Dolor de espalda	Artralgia
<i>Trastornos del aparato urinario</i>		Proteinuria Infección urinaria	Proteinuria
<i>Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración</i>	Astenia Fatiga	Dolor Letargia Inflamación de las mucosas	Pirexia Astenia Dolor Inflamación de las mucosas
<i>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</i>		Dolor pélvico	
<i>Exploraciones complementarias</i>			Disminución del peso

* Según los resultados de un subestudio del ensayo AVF3077s (NSABP C-08) en 295 pacientes

** Las fístulas rectovaginales son las fístulas más frecuentes de la categoría de las fístulas entero-vaginales.

Descripción de determinadas reacciones adversas registradas en ensayos clínicos

En los pacientes tratados con Avastin se han observado las siguientes reacciones adversas, notificadas de acuerdo con los criterios NCI-CTC (Instituto Nacional del Cáncer de Canadá):

Perforaciones y fístulas gastrointestinales

Se ha asociado Avastin con casos graves de perforación gastrointestinal. En los estudios clínicos se ha notificado perforación gastrointestinal con una incidencia inferior al 1% en pacientes con carcinoma de mama metastásico o CPNM no escamoso, hasta el 2% en pacientes con carcinoma de células renales metastásico o con cáncer de ovario en tratamiento de primera línea y hasta el 2,7% (fístula y absceso gastrointestinal inclusive) en pacientes con carcinoma colorrectal metastásico. Casos de perforación gastrointestinal también se han observado en pacientes con glioblastoma en recidiva.

En un ensayo clínico en pacientes con cáncer cervicouterino persistente, recidivante o metastásico (estudio GOG-0240), las perforaciones gastrointestinales (de todos los grados), se notificaron en el 3,2% de las pacientes; en todos estos casos, las pacientes tenían antecedentes de radioterapia pélvica. La presentación de estos eventos adversos

Acta No. 03 de 2023 SEMNINMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



difería en el tipo y la intensidad: desde la observación de gas libre en una radiografía simple de abdomen, que se resolvió sin tratamiento, hasta una perforación intestinal con absceso abdominal y desenlace letal. En algunos casos había inflamación intraabdominal subyacente por enfermedad ulcerosa gástrica, necrosis tumoral, diverticulitis o colitis asociada a quimioterapia. Una relación causal entre el proceso inflamatorio intraabdominal o la perforación gástrica y Avastin no se ha establecido.

Se notificaron casos con desenlace mortal en un tercio de los casos graves de perforación gastrointestinal, lo que representa el 0,2 – 1% de todos los pacientes tratados con Avastin

En los ensayos clínicos de Avastin, se notificaron fístulas gastrointestinales (de todos los grados) con una incidencia de hasta 2% en pacientes con cáncer colorrectal y cáncer de ovario metastásicos, pero también se notificaron con menor frecuencia en pacientes con otros tipos de cáncer.

En un ensayo de pacientes con cáncer cervicouterino persistente, recidivante o metastásico, la incidencia de fístulas gastrointestinales-vaginales fue del 8,3% en las pacientes tratadas con Avastin y del 0,9% en las pacientes de referencia; todas ellas tenían antecedentes de radioterapia pélvica. Las pacientes que presenten fístulas gastrointestinales-vaginales también pueden tener obstrucciones intestinales y precisar de intervenciones quirúrgicas y de ostomías de descarga.

Fístulas no gastrointestinales

El uso de Avastin se ha asociado a casos graves de fístulas, en ocasiones con un desenlace mortal.

En un ensayo clínico en pacientes con cáncer cervicouterino persistente, recidivante o metastásico (GOG-240), el 1,8% de las pacientes tratadas con Avastin y el 1,4% de las pacientes de referencia presentaron fístulas no gastrointestinales, vaginales, vesicales o del aparato genital femenino.

En casos poco frecuentes ($\geq 0,1\%$ - $< 1\%$) se han descrito otros tipos de fístulas en zonas corporales distintas al tubo gastrointestinal (por ejemplo: fístulas broncopleurales o biliares) en diversas indicaciones. También se han notificado casos de fístulas en la experiencia desde la comercialización de Avastin.

Estos eventos tuvieron lugar entre 1 semana y más de 1 año después de iniciar el tratamiento con Avastin; la mayoría de ellos se presentaron en los 6 primeros meses de tratamiento.

Hemorragia

Acta No. 03 de 2023 SEMNNIMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En ensayos clínicos de todas las indicaciones, la incidencia global de hemorragia de grado 3–5 según los criterios NCICTC fue del 0,4–6,9% en los pacientes tratados con Avastin frente al 0 – 4,5% en los del grupo de control con quimioterapia. Los eventos hemorrágicos observados en los estudios clínicos con Avastin consistieron principalmente en hemorragia asociada al tumor (v. más abajo) y hemorragia mucocutánea menor (por ejemplo: epistaxis).

- Hemorragia asociada al tumor

Se han observado casos de hemorragia pulmonar o hemoptisis grave o masiva primordialmente en los estudios realizados en pacientes con CPNM. Entre los posibles factores de riesgo se encuentran los siguientes: características histopatológicas de carcinoma escamoso, tratamiento con antirreumáticos o antiinflamatorios, tratamiento con anticoagulantes, radioterapia previa, tratamiento con Avastin, antecedentes de aterosclerosis, tumor en el sistema nervioso central y cavitación tumoral antes del tratamiento o durante el mismo. Las únicas variables que presentaban una correlación estadísticamente significativa con la hemorragia eran el tratamiento con Avastin y la citología escamosa. De los estudios subsiguientes se excluyó a los pacientes con CPNM con características histopatológicas conocidas de carcinoma escamoso o con características histopatológicas mixtas con predominio del carcinoma escamoso, mientras que se incluyó a los pacientes con características histopatológicas tumorales desconocidas.

En los pacientes con CPNM, excluidos aquellos con tumores con predominio de las características histopatológicas de carcinoma escamoso, la frecuencia de eventos de todos los grados fue $\leq 9,3\%$ con el tratamiento con Avastin más quimioterapia en comparación con hasta el 5 % en los que recibieron solamente quimioterapia. Se han observado eventos de grado 3-5 en $\leq 2,3\%$ de los pacientes tratados con Avastin más quimioterapia y en $< 1\%$ de los que recibieron solamente quimioterapia. Las hemorragias pulmonares y las hemoptisis importantes o masivas pueden producirse repentinamente; hasta dos tercios de las hemorragias pulmonares graves tuvieron un desenlace mortal.

En los pacientes con carcinoma colorrectal se han descrito hemorragias gastrointestinales, incluidas hemorragia rectal y melena, y se han valorado como hemorragias asociadas al tumor.

Las hemorragias asociadas al tumor se observaron también en raras ocasiones en otros tipos de tumores y localizaciones, e incluyeron casos de hemorragia en el sistema nervioso central (SNC) en pacientes con metástasis en el SNC y en pacientes con glioblastoma.

La incidencia de hemorragia del SNC en pacientes con metástasis del SNC no tratadas que recibieron bevacizumab no se ha evaluado prospectivamente en estudios clínicos aleatorizados. En un análisis exploratorio retrospectivo de los datos de 13 estudios clínicos aleatorizados finalizados en pacientes con diversos tipos de tumor, 3 de 91 (3,3%) con metástasis cerebrales sufrieron hemorragia del SNC (grado 4 en todos los casos) cuando

Acta No. 03 de 2023 SEMNINMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



recibieron bevacizumab frente a 1 (grado 5) de 96 (1%) no tratados con bevacizumab. En dos estudios posteriores realizados en pacientes con metástasis cerebrales tratadas (unos 800 pacientes) se notificó un caso de hemorragia del SNC de grado 2.

Los pacientes con glioblastoma en recidiva pueden sufrir hemorragia intracraneal. En el estudio AVF3708g se notificó hemorragia del SNC en el 2,4% (2/84) de los pacientes del grupo de Avastin en monoterapia (grado 1) y en el 3,8% (3/79) de los tratados con Avastin e irinotecán (grados 1, 2 y 4).

En todos los estudios clínicos con Avastin, la tasa de hemorragias mucocutáneas ha sido de hasta el 50% en los pacientes tratados con Avastin. Por lo general, consistieron en epistaxis de grado 1 según los criterios NCI-CTC, con una duración inferior a 5 minutos, resuelta sin intervención médica y que no obligó a cambiar el régimen terapéutico de Avastin. De los datos clínicos sobre seguridad se infiere que la incidencia de hemorragias mucocutáneas menores (por ejemplo: epistaxis) puede depender de la dosis.

También ha habido episodios menos frecuentes de hemorragia mucocutánea menor en otras localizaciones, como hemorragia gingival y hemorragia vaginal.

Hipertensión

En los ensayos clínicos, con la excepción del estudio JO25567, la incidencia global de hipertensión (de todos los grados) fue de hasta el 42,1 % en los grupos en los que se administró Avastin, en comparación con una incidencia de hasta el 14 % en los grupos de referencia. La incidencia global de hipertensión arterial de grado 3 y 4 según los NCI-CTC en pacientes tratados con Avastin fue del 0,4-17,9 %. La hipertensión de grado 4 (crisis hipertensiva) se registró en $\leq 1,0$ % de los pacientes tratados con Avastin y en $\leq 0,2$ % de los pacientes que solamente recibieron la misma quimioterapia.

En el estudio JO25567, se observó hipertensión de todos los grados en el 77,3 % de los pacientes que recibieron bevacizumab en combinación con erlotinib como tratamiento de primera línea del CPNM no escamoso con mutaciones activadoras de EGFR, en comparación con el 14,3 % de los pacientes tratados con erlotinib solo. Se observó hipertensión de grado 3 en el 60,0 % de los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con erlotinib, en comparación con el 11,7 % de los pacientes tratados con erlotinib solo. No se registró ningún evento de hipertensión de grado 4 o 5.

En general, la hipertensión se controló adecuadamente con antihipertensivos orales como inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina, diuréticos e inhibidores de los canales del calcio. En raras ocasiones condujo a la suspensión del tratamiento con Avastin o la hospitalización.

Acta No. 03 de 2023 SEMNNIMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Se ha notificado en muy raras ocasiones encefalopatía hipertensiva, algunas de ellas letales. El riesgo de hipertensión asociada a Avastin no guardaba relación con las características basales del paciente, enfermedades subyacentes o tratamientos concomitantes.

Síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR)

Se han notificado 2 casos (0,8 %) confirmados de síndrome de encefalopatía posterior reversible en un estudio clínico. Los síntomas generalmente se resolvieron o mejoraron en unos cuantos días, aunque algunos pacientes sufrieron secuelas neurológicas.

Tromboembolia

- Tromboembolia arterial

Entre los pacientes tratados Avastin de todas las indicaciones se observó un incremento de la incidencia de episodios tromboembólicos arteriales, como (accidentes cerebrovasculares, infarto agudo de miocardio, accidentes isquémicos transitorios y otros eventos tromboembólicos arteriales.

En los ensayos clínicos, la incidencia global osciló entre $\leq 5,9\%$ en los grupos que recibieron Avastin y $1,7\%$ en los grupos de referencia tratados con quimioterapia. Se notificaron desenlaces mortales en el $0,8\%$ de los pacientes que recibieron Avastin en combinación con quimioterapia y en el $0,5\%$ de los pacientes que recibieron solamente quimioterapia. Se notificaron accidentes cerebrovasculares (incluidos los accidentes isquémicos transitorios) en $\leq 2,7\%$ de los pacientes tratados con Avastin y en el $0,5\%$ de los pacientes del grupo de referencia: el infarto de miocardio se registró en el $1,4\%$ de los pacientes tratados con Avastin y en el $0,7\%$ de los pacientes del grupo de referencia.

En el ensayo clínico AVF2192g se incluyó a pacientes con cáncer colorrectal metastásico en los que no estaba indicado el tratamiento con irinotecán. En este ensayo, se observaron eventos tromboembólicos arteriales en el 11% (11/100) de los pacientes tratados con Avastin y en el $5,8\%$ (6/104) de los pacientes del grupo de referencia que recibieron quimioterapia. En el estudio AVF3708g, un ensayo clínico no comparativo en pacientes con glioblastoma recidivante, se registraron eventos tromboembólicos arteriales en $\leq 6,3\%$ (5/79) de los pacientes que recibieron Avastin en combinación con irinotecán y en $\leq 4,8\%$ (4/84) de los pacientes tratados solamente con Avastin.

Tromboembolia venosa

En ensayos clínicos en todas las indicaciones, la incidencia global de eventos tromboembólicos venosos fue del $2,8\%$ - $17,3\%$ en los grupos que incluían Avastin, en comparación con el $3,2\%$ - $15,6\%$ en los grupos de referencia que recibieron quimioterapia.

Acta No. 03 de 2023 SEMNINMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Entre los episodios de tromboembolia venosa se encontraban la trombosis venosa profunda y la embolia pulmonar.

Se han notificado eventos tromboembólicos venosos de grado 3-5 en $\leq 7,8$ % de los pacientes tratados con quimioterapia más bevacizumab, en comparación con $\leq 4,9$ % en los pacientes que recibieron solamente quimioterapia. Los pacientes que han sufrido un evento de tromboembolia venosa pueden tener un riesgo elevado de recidiva si reciben Avastin en combinación con quimioterapia, en comparación con los que reciben solamente quimioterapia. En un ensayo clínico en pacientes con cáncer cervicouterino persistente, recidivante o metastásico (estudio GOG-0240), grado 3-5 se han notificado eventos tromboembólicos en $\leq 10,6$ % de los pacientes tratados con quimioterapia y bevacizumab, en comparación con $\leq 5,4$ % en los pacientes que recibieron solamente quimioterapia.

Insuficiencia cardíaca congestiva

En los ensayos clínicos con Avastin se ha observado insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) en todas las indicaciones oncológicas estudiadas hasta la fecha, pero predominantemente en las pacientes con carcinoma de mama metastásico. En cinco estudios de fase III (AVF2119g, E2100, BO17708 y AVF3694g) en pacientes con carcinoma de mama metastásico se describió ICC de grado 3 o superior en hasta el 3,5% de las pacientes tratadas con Avastin en combinación con quimioterapia frente a hasta un 0,9% en los grupos de control. En las pacientes del estudio AVF3694g tratadas con antraciclinas concomitantemente con bevacizumab se registraron incidencias de ICC de grado 3 o superior en los grupos de bevacizumab y de control similares a las observadas en otros estudios del carcinoma de mama metastásico: 2,9% en el grupo de antraciclina más bevacizumab y 0% en el grupo de antraciclina y placebo.

Además, las incidencias de ICC de todos los grados en el estudio AVF3694g fueron similares en los grupos de antraciclina más Avastin (6,2%) y de antraciclina más placebo (6,0%). En la mayoría de las pacientes que presentaron una ICC durante los estudios de cáncer de mama metastásico se observó una mejoría de los síntomas y/o de la función ventricular izquierda tras el tratamiento médico correspondiente.

En la mayoría de los estudios clínicos con Avastin se excluyó a los pacientes con ICC preexistente de clase II – IV de la NYHA, por lo que no hay información disponible sobre el riesgo de ICC en esta población.

La exposición anterior a antraciclinas o una radioterapia anterior de la pared torácica pueden constituir factores de riesgo posibles de ICC.

Se ha observado una incidencia elevada de ICC en un ensayo clínico de pacientes con linfoma de linfocitos B grandes difuso cuando recibieron bevacizumab con una dosis acumulada de doxorubicina >300 mg/m². En este ensayo clínico de fase III se comparó el tratamiento con rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona (R-CHOP)

Acta No. 03 de 2023 SEMNINMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



más bevacizumab con el tratamiento con R-CHOP sin bevacizumab. Aunque la incidencia de ICC fue, en ambos grupos, superior a la observada previamente con el tratamiento con doxorubicina, la tasa fue mayor en el grupo de R-CHOP más bevacizumab.

Cicatrización de heridas

Avastin puede afectar adversamente a la cicatrización de heridas, por lo que se excluyó de los ensayos de fase III a los pacientes que se habían sometido a una intervención de cirugía mayor en los 28 días anteriores al inicio del tratamiento con Avastin.

En los ensayos clínicos en el cáncer colorrectal metastásico, no se observó un riesgo elevado de hemorragia postoperatoria o de complicaciones de la cicatrización de heridas en los pacientes que se habían sometido a una intervención de cirugía mayor 28-60 días antes de iniciar el tratamiento con Avastin. Se encontró una incidencia elevada de hemorragia postoperatoria o de complicaciones de la cicatrización de heridas en los 60 días siguientes a una intervención de cirugía mayor si el paciente estaba recibiendo Avastin en el momento de la cirugía. La incidencia osciló entre el 10% (4/40) y el 20% (3/15).

Durante el uso de Avastin se han notificado casos de complicaciones graves de la cicatrización de heridas, algunas de ellas con desenlace mortal.

En los ensayos en el cáncer de mama localmente recidivante y metastásico, se observaron complicaciones de la cicatrización de las heridas de grado 3-5 en $\leq 1,1\%$ de los pacientes que recibieron Avastin y en el 0,9% de los pacientes de los grupos de referencia.

En un estudio de pacientes con glioblastoma recidivante (estudio AVF3708g), la incidencia de complicaciones postoperatorias de la cicatrización de heridas (incluida la dehiscencia de la herida quirúrgica y la fuga de líquido cefalorraquídeo en caso de craneotomía) fue del 3,6% en los pacientes tratados con Avastin en monoterapia y del 1,3% en los que recibieron Avastin más irinotecán.

Proteinuria

En los ensayos clínicos se han registrado casos de proteinuria en el 0,7-54,7 % de los pacientes que recibieron Avastin. La intensidad de la proteinuria osciló entre una oligoproteinuria asintomática y transitoria y el síndrome nefrótico. Se registraron casos de proteinuria de grado 3 en $\leq 8,1\%$ de los pacientes tratados, y casos de proteinuria de grado 4 (síndrome nefrótico) en $\leq 1,4\%$ de los pacientes tratados.

Los pacientes con antecedentes de hipertensión arterial pueden tener un riesgo elevado de presentar proteinuria cuando son tratados con Avastin. Existen indicios de que la proteinuria de grado 1 puede estar relacionada con la dosis de Avastin. Se recomienda realizar pruebas para detectar una posible proteinuria antes de iniciar el tratamiento con Avastin. En la

Acta No. 03 de 2023 SEMNINMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



mayoría de los estudios clínicos, las concentraciones de proteínas en la orina ≥ 2 g/24 h implicaron la suspensión de la administración de Avastin hasta recuperar un valor < 2 g/24 h.

Hipersensibilidad, reacciones a la infusión

En algunos estudios clínicos, las reacciones anafilácticas y anafilactoides se notificaron con mayor frecuencia en los pacientes tratados con Avastin en combinación con quimioterapia que en los que recibieron quimioterapia sola. La incidencia de estas reacciones fue frecuente en algunos estudios clínicos con Avastin (hasta un 5% en los pacientes tratados con bevacizumab).

Insuficiencia ovárica / Fecundidad

Se ha evaluado la incidencia de nuevos casos de insuficiencia ovárica, definida como amenorrea durante 3 o más meses, concentración de FSH ≥ 30 mUI/ml y test de embarazo con determinación de β -HCG en sangre negativo. Entre las pacientes tratadas con bevacizumab se han descrito con más frecuencia nuevos casos de insuficiencia ovárica. Tras retirar el tratamiento con bevacizumab, la función ovárica se recuperó en la mayoría de ellas. Se desconocen los efectos a largo plazo del tratamiento con bevacizumab en la fecundidad.

Pacientes Ancianos

En ensayos clínicos aleatorizados, la edad superior a 65 años se asoció a un riesgo elevado de presentar eventos tromboembólicos arteriales, incluidos el accidente cerebrovascular, el accidente isquémico transitorio y el infarto de miocardio, en comparación con los pacientes ≤ 65 años, al administrar tratamiento con Avastin. Otras reacciones que se observaron con mayor frecuencia en los pacientes > 65 años fueron la leucopenia y la trombocitopenia de grado 3-4, así como la neutropenia, la diarrea, las náuseas, las cefaleas y la fatiga de todos los grados.

En un ensayo clínico en pacientes con cáncer colorrectal metastásico (estudio AVF2107), no se observó un aumento de la incidencia de otras reacciones —como perforación gastrointestinal, complicaciones de la cicatrización de las heridas, insuficiencia cardíaca congestiva y hemorragia— en pacientes ancianos (> 65 años) tratados con Avastin, en comparación con los pacientes ≤ 65 años tratados con Avastin.

Alteraciones analíticas

El tratamiento con Avastin puede asociarse a una disminución de la cifra de neutrófilos, a un descenso del número de leucocitos y a la presencia de proteínas en la orina.

Acta No. 03 de 2023 SEMNNIMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En los ensayos clínicos, se observaron las siguientes alteraciones analíticas de grado 3 y 4 con una incidencia elevada ($\geq 2\%$) en los pacientes tratados con Avastin en comparación con los pacientes de los grupos de referencia: hiperglucemia, concentración de hemoglobina reducida, hipopotasemia, hiponatremia, disminución de la cifra de leucocitos, aumento del tiempo de protrombina (TP) y del índice internacional normalizado (INR).

En ensayos clínicos se ha demostrado que el aumento pasajero de la creatinina sérica (1,5-1,9 veces por encima de la concentración inicial), tanto con proteinuria como sin ella, se asocia al uso de Avastin. El aumento observado de la creatinina sérica no se asoció a una mayor incidencia de manifestaciones clínicas de insuficiencia renal en los pacientes tratados con Avastin.

Experiencia poscomercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas en la experiencia poscomercialización con Avastin (tabla 2), basándose en notificaciones espontáneas de casos y en casos publicados. Las reacciones adversas se presentan conforme a la categoría del MedDRA de órganos, aparatos o sistemas afectados, y la estimación de la correspondiente categoría de frecuencia de cada reacción adversa se basa en la siguiente clasificación: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1000$), muy rara ($< 1/10\,000$).

Tabla 2: Reacciones adversas registradas en la experiencia poscomercialización



Reacciones adversas	Categoría de frecuencia	Referencia bibliográfica
Infecciones e infestaciones		
Fascitis necrotizante ^{1, 2}	Rara	107
Trastornos del sistema inmunitario		
Hipersensibilidad ^{2, 4}	Desconocida	81
Reacciones a la infusión ³	Desconocida	81
Trastornos del sistema nervioso		
Encefalopatía hipertensiva ^{3, 4}	Muy rara	35
Síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR) ²	Rara	36
Trastornos vasculares		
Microangiopatía trombótica renal, manifestada clínicamente como proteinuria ^{2, 4}	Desconocida	71, 72
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Perforación del tabique nasal	Desconocida	49
Hipertensión pulmonar	Desconocida	55
Disfonía	Frecuente	66

Acta No. 03 de 2023 SEMNNIMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Trastornos gastrointestinales		
Úlcera gastrointestinal	Desconocida	82
Trastornos hepatobiliares		
Perforación de la vesícula biliar	Desconocida	101
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Osteonecrosis de mandíbula ⁵	Desconocida	87
Osteonecrosis en localizaciones aparte de la mandíbula ^{6, 7}	Desconocida	118
Trastornos congénitos, familiares y genéticos		
Anomalías fetales ⁸	Desconocida	115

¹ Generalmente secundaria a complicaciones de la cicatrización de las heridas, perforación gastrointestinal o formación de fístulas.

² V. 2.4.1 *Advertencias y precauciones generales*.

³ Las siguientes son posibles manifestaciones concomitantes: disnea o dificultad para respirar; rubefacción, enrojecimiento o erupción; hipotensión o hipertensión; desaturación de oxígeno; dolor torácico; escalofríos; y náuseas o vómitos.

⁴ V. 2.6.1 *Reacciones adversas - Ensayos clínicos*.

⁵ Se han observado casos de osteonecrosis de mandíbula en pacientes tratados con Avastin principalmente en asociación con el uso anterior o concomitante de bisfosfonatos.

⁶ Casos observados en pacientes pediátricos tratados con Avastin. V. 2.5.4 *Uso en poblaciones especiales, Uso en pediatría*.

⁷ La osteonecrosis observada en la población pediátrica en ensayos no realizados por la empresa se identificó mediante la farmacovigilancia y, por lo tanto, se ha añadido en el apartado de la experiencia poscomercialización, dado que en los datos publicados no había información sobre el grado según los CTC ni sobre la tasa de notificación.

⁸ Se han observado casos en mujeres tratadas con bevacizumab solo o en combinación con conocidos quimioterápicos embriotóxicos. V. 2.5.2 *Uso en poblaciones especiales, Embarazo*.

Descripción de determinadas reacciones adversas registradas en la experiencia poscomercialización

Trastornos oculares (notificados en relación al uso intravítreo no aprobado)

Endoftalmitis infecciosa (frecuencia desconocida; algunos casos dieron lugar a una ceguera permanente; se ha descrito un caso de extensión extraocular de una infección que dio lugar a una meningoencefalitis; Inflamación intraocular (algunos casos dieron lugar a una ceguera permanente; incluido un conglomerado de casos de inflamación ocular grave que dio lugar a la ceguera tras la formulación de un quimioterápico anticanceroso para administración i.v.), como endoftalmitis estéril, uveítis y vitritis; Desprendimiento de retina (frecuencia desconocida); Desgarro del epitelio pigmentario de la retina (frecuencia desconocida); Aumento de la presión intraocular (frecuencia desconocida); Hemorragia intraocular, como hemorragia vítrea o hemorragia retiniana (frecuencia desconocida); Hemorragia conjuntival (frecuencia desconocida).

Acta No. 03 de 2023 SEMNNIMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En un estudio observacional de bases de datos administrativas en el que se comparó el uso intravítreo no aprobado de Avastin con el tratamiento aprobado en pacientes tratados por degeneración macular senil exudativa («húmeda»), se encontró un aumento del riesgo de inflamación intraocular con Avastin (hazard ratio [razón de riesgos instantáneos; HR] ajustada: 1,82; IC 99 %: 1,20-2,76) (incidencia: 0,46 eventos por 100 pacientes y año; grupo de comparación: 0,26 eventos por 100 pacientes y año), así como un aumento del riesgo de intervención de cataratas (HR ajustada: 1,11; IC 99 %: 1,01-1,23) (incidencia: 6,33 eventos por 100 pacientes y año; grupo de comparación: 5,64 eventos por 100 pacientes y año).

Tras aplicar métodos variables y no validados de formulación, conservación y manipulación de Avastin, se han notificado eventos oculares adversos graves (como la endoftalmitis infecciosa y otras enfermedades inflamatorias oculares) que afectaron a múltiples pacientes.

Eventos sistémicos (notificados tras el uso intravítreo no aprobado)

En un estudio observacional de bases de datos administrativas en el que se comparó el uso intravítreo no aprobado de Avastin con el tratamiento aprobado en pacientes tratados por degeneración macular senil exudativa («húmeda»), se encontró un aumento del riesgo de accidente cerebrovascular hemorrágico con Avastin (HR ajustada: 1,57; IC 99 %: 1,04-2,37) (incidencia: 0,41 eventos por 100 pacientes y año; grupo de comparación: 0,26 eventos por 100 pacientes y año) así como un aumento del riesgo de mortalidad global (HR ajustada: 1,11; IC 99 %: 1,01-1,23) (incidencia: 6,03 eventos por 100 pacientes y año; grupo de comparación: 5,51 eventos por 100 pacientes y año).

En un segundo estudio de observación se obtuvieron resultados similares en cuanto a la mortalidad por todas las causas. En un ensayo clínico comparativo y aleatorizado en el que se comparó el uso de Avastin no autorizado con un tratamiento aprobado en pacientes con degeneración macular senil exudativa («húmeda») se notificó un riesgo elevado de eventos adversos sistémicos graves con Avastin, la mayoría de los cuales implicaron la hospitalización (índice de riesgo ajustado: 1,29; IC 95 %: 1,01-1,66).

Interacciones:

Efecto de los antineoplásicos en la farmacocinética del bevacizumab

En los análisis farmacocinéticos poblacionales no se observó ninguna interacción de la quimioterapia coadministrada en la farmacocinética de Avastin (bevacizumab). No hubo diferencias estadística o clínicamente significativas en el aclaramiento del bevacizumab entre los pacientes que habían recibido Avastin en monoterapia y los tratados con Avastin en asociación con interferón α -2a, erlotinib o diversas quimioterapias (IFL, 5-FU/LV, carboplatino/paclitaxel, capecitabina, doxorubicina o cisplatino/gemcitabina).

Acta No. 03 de 2023 SEMNINMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Efecto del bevacizumab en la farmacocinética de otros antineoplásicos

No se han observado interacciones clínicamente significativas en la farmacocinética del interferón α -2a, el erlotinib (y su metabolito activo OSI-420) o los antineoplásicos irinotecán (y su metabolito activo SN38), capecitabina, oxaliplatino (determinada mediante la medición de la concentración de platino libre y platino total) y cisplatino administrados concomitantemente. No pueden extraerse conclusiones respecto a la repercusión del bevacizumab en la farmacocinética de la gemcitabina.

Bevacizumab en combinación con maleato de sunitinib

En dos estudios clínicos del carcinoma de células renales metastásico se notificó anemia hemolítica microangiopática en 7 de 19 pacientes tratados con bevacizumab (10 mg/kg cada dos semanas) en combinación con maleato de sunitinib (50 mg al día).

La anemia hemolítica microangiopática es un trastorno hemolítico que puede manifestarse por fragmentación eritrocítica, anemia y trombocitopenia. En algunos de estos pacientes se observó también hipertensión arterial (incluidas las crisis hipertensivas), concentración de creatinina elevada y síntomas neurológicos. Todos estos eventos adversos revirtieron tras retirar el bevacizumab y el maleato de sunitinib.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Instrucciones generales

Avastin debe ser preparado por un profesional sanitario siguiendo una técnica aséptica.

La dosis inicial de Avastin debe administrarse en infusión intravenosa (i.v.) con una duración de 90 minutos. Si la primera infusión se tolera bien, la segunda puede administrarse en 60 minutos. Si la infusión de 60 minutos se tolera adecuadamente, todas las infusiones siguientes pueden administrarse en 30 minutos.

No se recomienda reducir la dosis de Avastin en presencia de eventos adversos. Si es preciso, Avastin deberá suspenderse definitiva o temporalmente como se describe en Advertencias y precauciones generales.

Avastin no está formulado para uso intravítreo.

Carcinoma colorrectal metastásico (CCRM)

La dosis recomendada de Avastin, administrada en infusión i.v., es la siguiente:

Acta No. 03 de 2023 SEMNINMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Tratamiento de primera línea: 5 mg/kg una vez cada 2 semanas o 7,5 mg/kg una vez cada 3 semanas.

Tratamiento de segunda línea: 5 mg/kg o 10 mg/kg una vez cada 2 semanas o 7,5 mg/kg o 15 mg/kg una vez cada 3 semanas.

Se recomienda continuar el tratamiento con Avastin hasta la progresión de la enfermedad subyacente. Los pacientes previamente tratados con Avastin pueden proseguir el tratamiento con Avastin tras la primera progresión.

Carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM) avanzado, metastásico o recurrente

Tratamiento de primera línea del CPNM en combinación con quimioterapia que incluya algún derivado del platino

Avastin debe administrarse junto con quimioterapia que incluya un derivado del platino durante ≤ 6 ciclos de tratamiento, continuando con Avastin en monoterapia hasta la progresión de la enfermedad.

La dosis recomendada de Avastin en combinación con quimioterapia basada en cisplatino es de 7,5 mg/kg una vez cada 3 semanas, en infusión i.v.

La dosis recomendada de Avastin en combinación con quimioterapia basada en carboplatino es de 15 mg/kg una vez cada 3 semanas, en infusión i.v.

Tratamiento de primera línea del CPNM con mutaciones activadoras de EGFR en combinación con erlotinib

La dosis recomendada de Avastin cuando se usa junto con erlotinib es de 15 mg/kg 1 vez cada 3 semanas en infusión i.v.

Se recomienda que el tratamiento con Avastin junto con erlotinib se mantenga hasta la progresión de la enfermedad. Consúltase la ficha técnica completa del erlotinib en lo que respecta a la selección de los pacientes y la posología.

Cáncer renal avanzado o metastásico (CRm)

La dosis recomendada de Avastin es de 10 mg/kg una vez cada 2 semanas, en infusión i.v. Se recomienda continuar el tratamiento con Avastin hasta la progresión de la enfermedad subyacente.

Cáncer epitelial de ovario -- Estadio III y IV

Acta No. 03 de 2023 SEMNNIMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La dosis recomendada de Avastin, administrada en infusión i.v., es la siguiente:

Tratamiento de primera línea: 15 mg/kg una vez cada 3 semanas, cuando se administra en asociación con carboplatino y paclitaxel durante ≤ 6 ciclos de tratamiento; a continuación, se usará Avastin en monoterapia durante 15 meses o hasta la progresión de la enfermedad (lo que suceda primero).

Cáncer cervicouterino

Avastin se administra en asociación con alguno de los siguientes regímenes de quimioterapia: paclitaxel y cisplatino o paclitaxel y topotecán (en Ensayos clínicos/Eficacia, Estudio GOG-0240, se presenta más información sobre los regímenes de quimioterapia).

La dosis recomendada de Avastin es de 15 mg/kg 1 vez cada 3 semanas, en infusión i.v. Se recomienda mantener el tratamiento con Avastin hasta la progresión de la enfermedad subyacente.

Pautas posológicas especiales

Uso en pediatría: No se han determinado la seguridad y la eficacia de Avastin en niños y adolescentes (<18 años).

Uso en geriatría: No es preciso ajustar la dosis en pacientes ≥ 65 años.

Insuficiencia renal: No se han estudiado la seguridad y la eficacia de Avastin en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática: No se han estudiado la seguridad y la eficacia de Avastin en pacientes con insuficiencia hepática.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021009071 emitido mediante Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB, numeral 3.6.5, con el fin de dar respuesta a los requerimientos frente al proceso de aprobación de evaluación farmacológica, con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitario para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto CDS 36.0 de octubre de 2018 allegado mediante radicado No. 20211168442
- Información para prescribir CDS 36.0 de octubre de 2018 allegado mediante radicado No. 20211168442

Acta No. 03 de 2023 SEMNNIMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado en respuesta a los requerimientos emitidos en el Acta No. 03 de 2021, numeral 3.6.5., en el sentido de *“...que de acuerdo a información reciente publicada con respecto a la real eficacia del principio activo del producto de la referencia en la indicación: “en combinación con carboplatino y paclitaxel está indicado para el tratamiento adyuvante (“front line”) de los pacientes adultos con cáncer epitelial de ovario estadio III con citoreducción sub-óptima o no cirugía de cito-reducción y estadio IV.”, el interesado debe justificar el balance riesgo beneficio a la luz del estado del arte en esta indicación”, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado argumenta que si bien no se encontraron beneficios en sobrevida global, un ligero deterioro en las evaluaciones iniciales en calidad de vida en los análisis finales del estudio clínico principal (GOG-218); adicionalmente, en el estudio ICON 7 se encontró una modesta diferencia en sobrevida global en el subgrupo de pacientes clasificados como de alto riesgo de progresión (estadio FIGO IIIB, IIIC con cirugía citoreductora sub-óptima o no cirugía y IV), y un ligero deterioro en las evaluaciones de calidad de vida y desenlaces reportados por el paciente. Con base en lo anterior, la Sala considera que existe incertidumbre sobre posibles beneficios en sobrevida global (el posible beneficio es derivado de análisis de subgrupo en uno de dos estudios), con un ligero deterioro de la calidad de vida durante el tratamiento, lo que no permite un balance beneficio-riesgo favorable para el producto de la referencia en la indicación requerida, por tanto, la Sala recomienda llamar a revisión de oficio a los titulares de medicamentos que tienen como principio activo bevacizumab con el fin de reevaluar a la luz del estado del arte la indicación “bevacizumab en combinación con carboplatino y paclitaxel para el tratamiento adyuvante (“front line”) de los pacientes adultos con cáncer epitelial de ovario estadio III con citoreducción sub-óptima o no cirugía de cito-reducción y estadio IV”.*

3.8. ACLARACIONES

3.8.1. ELIQUIS® 5 MG ELIQUIS® 2.5 MG TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente :20056956 / 20040898
Radicado :20211158961 / 20211158955 / 20221510359
Fecha :13/05/2022
Interesado : Pfizer S.A.S.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclaración del concepto en Acta 19 de 2021 numeral 3.4.1.6, con relación a la modificación realizada en el ítem de indicaciones.

Acta No. 03 de 2023 SEMNNIMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



CONCEPTO: Revisada la solicitud allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora se permite aclarar al interesado que ratifica el concepto emitido en el Acta 19 de 2021 numeral 3.4.1.6, de acuerdo con lo expresado por la Sala en el Acta 16 de 2021 SEM numeral 3.1.9.2:

“...en concordancia con lo expresado en el Decreto 677 de 1995, en el artículo de definiciones *“Indicaciones. Estados patológicos o padecimientos a los cuales se aplica un medicamento”*, la Sala Especializada de Medicamentos considera que en indicaciones se identifican los pacientes que se pueden beneficiar de un tratamiento, por tanto, no es un lugar adecuado para hacer mención a los efectos terapéuticos, especialmente cuando se hace referencia a disminución de morbilidad y mortalidad. Adicionalmente, hacer solo mención a un beneficio clínico sin mencionar la magnitud de este beneficio y sin mencionar los riesgos y sus magnitudes, induce a una interpretación equivocada de los beneficios y riesgos de utilizar una intervención farmacológica.

La Sala precisa que las consecuencias de los tratamientos no deben estar incluidas en las indicaciones y que éstas pueden ser reivindicadas en otro tipo de información, tal como los datos de estudios clínicos. La Sala considera que no expresar en la indicación el posible resultado en cuanto a reducción de riesgo de morbilidad y disminución de la mortalidad cardiovascular y de otras patologías, no limita el uso del medicamento en quienes lo necesitan, puesto que el paciente que lo requiere se puede beneficiar de las consecuencias esperadas del tratamiento.

La Sala continuará en su tarea para que en las indicaciones no se reivindiquen usos y consecuencias de las terapias, es importante que dicha información esté presentada en apartados distintos en los que se declare en contexto los posibles beneficios y riesgos con sus tamaños de efecto, de manera que la información se presente en forma balanceada”.

3.8.2. OSILODROSTAT 1, 5 Y 10 mg.

Expediente : 20194275 / 20194436/ 20194528
Radicado : 20201239730 / 20211203463/20221173503 / 20201242264/ 20201243505
Fecha : 04/08/2022
Interesado : Recordati Rare Diseases Colombia SAS

Composición:

Isturisa® 1 mg: Cada comprimido recubierto contiene 1 mg de Osilodrostat.
Isturisa® 5 mg: Cada comprimido recubierto contiene 5 mg de Osilodrostat.
Isturisa® 10 mg: Cada comprimido recubierto contiene 10 mg de Osilodrostat

Acta No. 03 de 2023 SEMNNIMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Forma farmacéutica: Comprimidos recubiertos con película

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora, aclarar el concepto emitido mediante Acta No. 5 de 2022 numeral 3.1.1.1 y Acta No. 6 del 2021 numerales 3.1.1.1.9 y 3.1.1.10 SEMNNIMB, en el sentido de corregir el nombre aprobado OSILODROSTAT por OSILODROSTAT.

CONCEPTO: Revisada la solicitud allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta No. 5 de 2022 numeral 3.1.1.1 y Acta No. 6 del 2021 numerales 3.1.1.1.9 y 3.1.1.10 SEMNNIMB, en el sentido que en la composición debe figurar:

Cada comprimido recubierto contiene 1 mg osilodrostat.

Cada comprimido recubierto contiene 5 mg osilodrostat.

Cada comprimido recubierto contiene 10 mg osilodrostat.

3.8.3. RECARBRIO®

Expediente :20212212

Radicado :20211197608 / 20221182120

Fecha :16/08/2022

Interesado: Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclaración del Acta 5 de 2022 numeral 3.1.1.12, con el fin de incluir el concepto referente a la Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002, los cuales fueron solicitados en la radicación inicial presentada por el interesado.

CONCEPTO: Revisada la solicitud allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora solicita al interesado aportar elementos para demostrar que las diferencias en la estructura química entre el principio activo relebactam con respecto a avibactam, corresponden a cambios diferentes a los que puedan suscribirse a modificaciones de orden farmacocinético; esto conforme al Decreto 2085 de 2002 artículo 1 parágrafo. De encontrarse diferencias, éstas deben traducirse en su perfil de eficacia clínica en el espíritu del Decreto 2085 de 2002.

Acta No. 03 de 2023 SEMNNIMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



3.8.4. ELIZARIA® 10 mg/mL Solución Concentrada para Infusión

Expediente :20164753
Radicado :20191112859
Fecha :14/06/2019
Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos Biológicos

Solicitud: El Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos Nuevos, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclaración del concepto del Acta No. 06 de 2021 numeral 3.2.1 en los ítems contraindicaciones y precauciones y advertencias teniendo en cuenta que el interesado en la fase de registro sanitario realiza las siguientes aclaraciones:

1. En las contraindicaciones se indica en el Acta No. 6 de 2021 numeral 3.2.1:

“Elizaria® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al eculizumab, a las proteínas murinas u otros componentes del producto.

El tratamiento con eculizumab no debe ser iniciado en pacientes:

** Con infección por Neisseria meningitidis no resuelta;*

** Que en la actualidad no estén vacunados contra Neisseria meningitidis a menos que hayan recibido tratamiento antibiótico adecuado de manera profiláctica hasta 2 semanas después de la vacunación”*

La contraindicación en hipersensibilidad a las proteínas murinas no es procedente para Elizaria, ya que el producto no es fabricado en células murinas; por el contrario, para su fabricación se utilizan células de Ovario de Hamster Chino (CHO). El error se debe a que el producto de referencia empleado para el estudio de comparabilidad (Soliris®) sí es fabricado en células murinas NS0, por lo cual esta contraindicación sí está incluida en el inserto del medicamento de referencia.

2. Entre las precauciones y advertencias se incluye:

(...) “Tratamientos con inmunosupresores e inhibidores de la colinesterasa

En un ensayo de extensión abierta, los médicos tenían la opción de ajustar los tratamientos inmunosupresores de fondo. En este escenario, se observó una disminución de la dosis diaria de al menos 1 inmunosupresor en el 47 % de los pacientes. El motivo más frecuente para cambiar el tratamiento inmunosupresor fue la mejoría en los síntomas de la MG mientras recibían tratamiento con eculizumab. Cuando se reducen o interrumpen los tratamientos con inmunosupresores e inhibidores de la colinesterasa, se debe monitorizar estrechamente a los pacientes para detectar signos de exacerbación de la enfermedad” (..)

El interesado manifiesta que esta advertencia no es procedente para el caso de Elizaria ya que se refiere al uso de eculizumab en el tratamiento de miastenia gravis (MG), indicación que está aprobada para el eculizumab en los Estados Unidos, pero no en Colombia. Las dos únicas indicaciones para las cuales está aprobado el eculizumab en Colombia no

Acta No. 03 de 2023 SEMNINMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



requieren tratamiento con inmunosupresores e inhibidores de la colinesterasa, razón por la cual, esta advertencia no procede.

Indica el interesado que el error se debe a que el producto de referencia empleado para el estudio de comparabilidad (Soliris®) tiene aprobada esta indicación en algunos territorios, por lo cual esta advertencia sí está incluida en el medicamento de referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos Nuevos, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aclarar el concepto del Acta 6 de 2021 numeral 3.2.1 en los ítems Contraindicaciones y Precauciones y advertencias quedando de la siguiente manera:

CONTRAINDICACIONES

Elizaria® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al eculizumab u otros componentes del producto.

El tratamiento con eculizumab no debe ser iniciado en pacientes:

- * Con infección por *Neisseria meningitidis* no resuelta;
- * Que en la actualidad no estén vacunados contra *Neisseria meningitidis* a menos que hayan recibido tratamiento antibiótico adecuado de manera profiláctica hasta 2 semanas después de la vacunación.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

No se prevé que eculizumab afecte al componente aplásico de la anemia en pacientes con HPN.

Infección meningocócica

Debido a su mecanismo de acción, el uso de Eculizumab aumenta la sensibilidad del paciente a la infección meningocócica (*Neisseria meningitidis*). Puede producirse una enfermedad meningocócica debida a cualquier serogrupo.

Para disminuir el riesgo de infección, debe vacunarse a todos los pacientes al menos 2 semanas antes de la administración de eculizumab, a menos que el riesgo de retrasar el tratamiento con eculizumab sea superior al riesgo de desarrollar una infección meningocócica. Los pacientes que vayan a iniciar el tratamiento con eculizumab antes de 2 semanas después de haber recibido la vacuna meningocócica, deben recibir tratamiento profiláctico con antibióticos adecuados hasta 2 semanas después de la vacunación. Se recomienda la utilización de vacunas frente a los serogrupos A, C, Y, W 135 y B cuando estén disponibles, para prevenir los serogrupos meningocócicos patógenos más comunes. Los pacientes se deben vacunar de acuerdo con las directrices médicas nacionales vigentes sobre vacunación.

Acta No. 03 de 2023 SEMNNIMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La vacunación puede activar el complemento. Como resultado, los pacientes con enfermedades mediadas por el complemento, incluidos HPN y SHUa, pueden experimentar un aumento de los signos y síntomas de su enfermedad subyacente, tales como hemólisis (HPN) y MAT (SHUa). Por ello, después de la vacunación recomendada los pacientes se deben controlar estrechamente para detectar síntomas de la enfermedad.

Puede que la vacunación no sea suficiente para prevenir una infección meningocócica. Deben tenerse en cuenta las recomendaciones oficiales sobre el uso apropiado de agentes antibacterianos. Se han notificado casos graves o mortales de infección meningocócica en pacientes tratados con eculizumab. Todos los pacientes deben monitorizarse para detectar cualquier signo precoz de infección meningocócica; si se sospecha una infección, se hará una evaluación inmediata y se administrarán antibióticos adecuados en caso necesario. Debe informarse a los pacientes sobre estos signos y síntomas, y sobre la necesidad de buscar atención médica inmediata. Los médicos deben explicar al paciente los riesgos y beneficios del tratamiento con eculizumab y deben facilitarles un manual con información para el paciente y la tarjeta de seguridad para el paciente.

Otras infecciones sistémicas

Debido a su mecanismo de acción, el tratamiento con eculizumab debe administrarse con precaución a pacientes con infecciones sistémicas activas. Los pacientes podrían incrementar su susceptibilidad a infecciones, especialmente a *Neisseria* y bacterias encapsuladas. Se han reportado infecciones serias con especies de *Neisseria* (diferentes de *Neisseria meningitidis*), incluidas las infecciones gonocócicas diseminadas. Se debe proporcionar a los pacientes la información del prospecto para que conozcan mejor las posibles infecciones graves y los signos y síntomas pertinentes. Se debe aconsejar a los pacientes sobre la prevención de la gonorrea, así como sugerir la realización periódica de pruebas para los pacientes en riesgo.

Reacciones asociadas a la perfusión

La administración de eculizumab puede causar reacciones asociadas a la perfusión o inmunogenicidad, con el riesgo consiguiente de reacciones alérgicas o de hipersensibilidad (incluida anafilaxia). No obstante, en los estudios realizados sobre la HPN, el SHUa y otras enfermedades, los trastornos del sistema inmunitario aparecidos durante las 48 horas después de la administración de Eculizumab no fueron distintos de los observados con placebo. En los ensayos clínicos, ningún paciente con HPN o SHUa experimentó una reacción debida a la perfusión que obligara a interrumpir la administración de Eculizumab. En todos los casos de pacientes que presenten una reacción grave debida a la perfusión debe interrumpirse la administración de eculizumab, y se debe instaurar el tratamiento médico adecuado.

Acta No. 03 de 2023 SEMNNIMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Inmunogenicidad

En los diferentes ensayos clínicos se han detectado, de forma infrecuente, respuestas de anticuerpos en pacientes tratados con eculizumab. En los ensayos de HPN controlados con placebo se han notificado respuestas de anticuerpos bajos, siendo esa frecuencia similar con eculizumab (3,4 %) y con placebo (4,8 %).

En pacientes con SHUa tratados con eculizumab, se han detectado anticuerpos a Eculizumab en 3/100 (3%) mediante un ensayo de puente por electroquimioluminiscencia (ECL). 1/100 (1 %) pacientes con SHUa han tenido niveles bajos positivos para anticuerpos neutralizantes.

Vacunación

Se recomienda que, antes de empezar el tratamiento con eculizumab, los pacientes con HPN y SHUa se vacunen inicialmente de acuerdo con las recomendaciones vigentes sobre vacunación. Además, debe vacunarse a todos los pacientes frente a infecciones meningocócicas al menos 2 semanas antes de la administración de eculizumab a menos que el riesgo de retrasar el tratamiento con eculizumab sea superior al riesgo de desarrollar una infección meningocócica. Los pacientes que inicien el tratamiento con eculizumab antes de 2 semanas después de haber recibido la vacuna antimeningocócica deben recibir tratamiento profiláctico con antibióticos adecuados hasta 2 semanas después de la vacunación. Se recomienda la utilización de vacunas frente a los serogrupos A, C, Y, W 135 y B cuando estén disponibles para prevenir los serogrupos meningocócicos patógenos más comunes.

Los pacientes menores de 18 años deben ser vacunados contra Haemophilus influenzae e infecciones neumocócicas y seguir estrictamente las recomendaciones locales vigentes sobre vacunaciones para cada grupo de edad.

La vacunación puede activar el complemento y, como resultado, los pacientes con enfermedades mediadas por el complemento, incluyendo HPN y SHUa, pueden experimentar un aumento de los signos y síntomas de su enfermedad subyacente, tales como hemólisis (HPN) y MAT (SHUa). Por ello, después de la vacunación recomendada los pacientes se deben controlar estrechamente para detectar síntomas de la enfermedad.

Tratamiento anticoagulante

El tratamiento con eculizumab no debería alterar el tratamiento con anticoagulantes.

Monitorización de Pruebas de laboratorio en HPN

Los pacientes con HPN deben monitorizarse para detectar la presencia de signos y síntomas de hemólisis intravascular. Estos controles deben incluir la medición de la concentración sérica de lactato deshidrogenasa (LDH). En los pacientes con HPN que reciban eculizumab, además de realizar el control de la hemólisis intravascular por

Acta No. 03 de 2023 SEMNINMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



medición de los niveles de LDH, puede ser necesario realizar un ajuste de dosis dentro de la pauta recomendada de 14 ± 2 días durante la fase de mantenimiento (hasta cada 12 días).

Monitorización de Pruebas de laboratorio en SHUa

Los pacientes con SHUa deben ser monitorizados para detectar signos y síntomas de microangiopatía trombótica (MAT), incluyendo recuento de plaquetas, niveles séricos de lactato deshidrogenasa (LDH) y creatinina sérica. Puede ser necesario ajustar la dosis recomendada dentro de la pauta posológica recomendada de 14 ± 2 días durante la fase de mantenimiento (hasta cada 12 días).

Interrupción del tratamiento en la HPN

Se controlará estrechamente a los pacientes con HPN que interrumpan el tratamiento con eculizumab para detectar posibles signos y síntomas de hemólisis intravascular grave. La hemólisis grave se detecta mediante una concentración sérica de LDH superior a la concentración basal previa al tratamiento, junto con cualquiera de las condiciones siguientes: una disminución absoluta del tamaño de la clona HPN superior al 25 % (en ausencia de dilución debida a transfusión) en el plazo de una semana o inferior; niveles de hemoglobina <5 g/dl o una disminución >4 g/dl en el plazo de una semana o inferior; angina de pecho; cambio del estado mental; un aumento de la concentración sérica de creatinina del 50 %; o trombosis. Debe controlarse a cualquier paciente que interrumpa el tratamiento con eculizumab durante un mínimo de 8 semanas para detectar una posible hemólisis grave y otras reacciones. Si tras la interrupción de eculizumab se produce una hemólisis grave, deben considerarse los procedimientos/ tratamientos siguientes: transfusión sanguínea (concentrado de hematíes), o exanguinotransfusión si los eritrocitos HPN son >50 % de los eritrocitos totales por medición en citometría de flujo; anticoagulación; corticoesteroides; o reinstauración del tratamiento con eculizumab. En los ensayos clínicos en HPN, 16 pacientes interrumpieron el tratamiento con eculizumab. No se observó en ellos hemólisis grave.

Interrupción del tratamiento en el SHUa

Se han observado en algunos pacientes complicaciones por microangiopatía trombótica (MAT) a las 4 semanas y hasta la semana 127 tras la interrupción del tratamiento. La interrupción del tratamiento solo se debe considerar si está justificada médicamente.

En estudios clínicos de SHUa, 61 pacientes (21 pacientes pediátricos) interrumpieron el tratamiento con eculizumab con una mediana de periodo de seguimiento de 24 semanas. Se observaron quince microangiopatías trombóticas (MAT) graves en 12 pacientes tras la interrupción del tratamiento y ocurrieron 2 MAT graves en 2 pacientes adicionales que recibieron una dosis reducida de eculizumab fuera del régimen de dosificación autorizado. Las complicaciones por MAT graves ocurrieron en pacientes independientemente de si tenían una mutación genética identificada,

Acta No. 03 de 2023 SEMNNIMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



polimorfismo de alto riesgo o auto-anticuerpos. En estos pacientes ocurrieron complicaciones graves adicionales que incluyeron grave empeoramiento de la función renal, hospitalización relacionada con la enfermedad y progresión a insuficiencia renal terminal requiriendo diálisis. A pesar del reinicio con eculizumab tras la interrupción, un paciente progresó a insuficiencia renal terminal.

Si los pacientes con SHUa suspenden el tratamiento con eculizumab deben ser monitorizados estrechamente para detectar signos y síntomas de complicaciones graves por microangiopatía trombótica. Tras la interrupción de eculizumab, la monitorización puede resultar insuficiente para predecir o prevenir complicaciones graves por microangiopatía trombótica en pacientes con SHUa.

Tras la interrupción del tratamiento, pueden ser identificadas graves complicaciones por microangiopatía trombótica (i) cualquiera de los 2 siguientes signos o bien por la medida repetida de uno de los dos: una disminución en el recuento plaquetario de 25 % o más en comparación con la línea basal o con el pico del recuento plaquetario durante el tratamiento con eculizumab; un aumento de la creatinina sérica de 25 % o más en comparación con el valor basal o con el punto más bajo durante el tratamiento con eculizumab, o bien, un aumento de la LDH sérica de 25 % o más en comparación con el valor inicial o punto más bajo durante el tratamiento con eculizumab, o (ii) por uno de los siguientes signos: un cambio en el estado mental o convulsiones, angina o disnea, o trombosis.

Si se produjesen complicaciones graves por microangiopatía trombótica después de la interrupción de eculizumab, debe considerarse reanudar el tratamiento con eculizumab, tratamiento de soporte con intercambio plasmático o infusión de plasma, o medidas de apoyo órgano-específicas, incluido el apoyo con diálisis renal, apoyo respiratorio con ventilación mecánica o la anticoagulación.

Materiales educativos

Todo médico que tenga intención de prescribir eculizumab debe asegurarse que está familiarizado con la guía para médicos para prescribir. El médico debe comentar con el paciente los beneficios y los riesgos de la terapia con eculizumab y proveerle de un manual de información al paciente y de una tarjeta de seguridad. Los pacientes deben ser instruidos de manera que, en caso de desarrollar fiebre, cefalea acompañada de fiebre y/o rigidez en el cuello o sensibilidad a la luz, deben buscar inmediatamente atención médica ya que estos signos pueden ser indicativos de infección meningocócica.

Excipientes

Este medicamento contiene 5 mmol de sodio por 1 vial, lo que debe ser tenido en cuenta en pacientes que reciben dietas pobres en sodio.

Siendo las 16:00 del día 10 de febrero de 2023, se da por terminada la sesión.

Acta No. 03 de 2023 SEMNNIMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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

JOSÉ JULIÁN LÓPEZ GUTIÉRREZ
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

KENNY CRISTIAN DÍAZ BAYONA
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

JENNY PATRICIA CLAVIJO ROJAS
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

**MANUEL JAVIER TORRES
SÁNCHEZ**
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

Acta No. 03 de 2023 SEMNNIMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



EDWIN LEONARDO LOPEZ ORTEGA
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

ANDREY FORERO ESPINOSA
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

JUDITH DEL CARMEN MESTRE ARELLANO
Director Técnico de Medicamentos y
Productos Biológicos (E)
Presidente SEMNNIMB
Sesión Virtual

HUGO ARMANDO BADILLO ARGUELLES
Secretario Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y
Medicamentos Biológicos (E)
Sesión Virtual

Acta No. 03 de 2023 SEMNNIMB Segunda parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29