

|  |     |
|--|-----|
| Contenido  |     |
| ACTA No. 06 DE 2025 Cuarta parte .....   | 3   |
| ORDEN DEL DÍA.....   | 3   |
| 1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM.....  | 3   |
| 3.1.1. Medicamentos de síntesis.....   | 4   |
| 3.1.1.1. DOPTLET® TABLETAS RECUBIERTAS.....  | 4   |
| 3.1.1.2. VEOZA® FEZOLINETANT 45 mg TABLETAS RECUBIERTAS .....  | 20  |
| 3.1.1.3. TRANSLARNA® 250 mg GRANULADO PARA SUSPENSIÓN ORAL .....   | 23  |
| 3.1.1.4. TRANSLARNA® 1000 mg GRANULADO PARA SUSPENSIÓN ORAL .....  | 25  |
| 3.1.1.5. TRANSLARNA® 125 mg GRANULADO PARA SUSPENSIÓN ORAL .....   | 27  |
| 3.1.1.6. DARVIAS® 135 mg POLVO LIOFILIZADO PARA RECONSTITUIR A SOLUCION INYECTABLE .....   | 29  |
| 3.1.1.7. FRUZAQLA® FRUQUINTINIB 1 mg CÁPSULA .....   | 31  |
| 3.1.1.8. FRUZAQLA® FRUQUINTINIB 5 mg CÁPSULA .....   | 35  |
| 3.1.1.9. SPRAVATO ® ESKETAMINA 28 mg.....  | 39  |
| 3.1.1.10. TRUQAP® 160 mg.....  | 45  |
| 3.1.1.11. TEPMETKO®.....   | 49  |
| 3.1.1.12. DIACOMIT 500 POLVO PARA RECONSTITUIR A SUSPENSIÓN ORAL.....  | 51  |
| 3.1.1.13. DIACOMIT 250 POLVO PARA RECONSTITUIR A SUSPENSIÓN ORAL.....  | 63  |
| 3.1.1.14. DIACOMIT 500 CÁPSULAS DURAS.....   | 75  |
| 3.1.1.15. DIACOMIT 250 CÁPSULAS DURAS.....   | 87  |
| 3.1.1.16. TEPMETKO®.....   | 99  |
| 3.1.2. Medicamentos biológicos.....  | 102 |
| 3.1.2.1. SOGROYA® 15mg/1.5mL SOLUCIÓN.....   | 102 |
| 3.1.2.2. TECENTRIQ® ATEZOLIZUMAB 1875 mg SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN ...   | 115 |
| 3.1.2.3. AREXVY® GLUCOPROTEÍNA F DE PREFUSIÓN RECOMBINANTE EL VIRUS RESPIRATORIO SINCITAL (RSV) POLVO Y SUSPENSIÓN PARA PREPARAR SUSPENSIÓN PARA INYECCIÓN ..... | 141 |
| 3.1.2.4. PIASKY® CROVALIMAB 340 mg SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN/ INYECCIÓN... ..   | 145 |
| 3.2. MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS COMPETIDORES (Registro Sanitario Nuevo) .....   | 161 |
| 3.2.1. ENOXAPARINA SÓDICA 2.000 UI (20 mg) / 0.2 mL.....   | 161 |
| ENOXAPARINA SÓDICA 4.000 UI (40 mg) / 0.4 mL .....   | 161 |
| ENOXAPARINA SÓDICA 6.000 UI (60 mg) / 0.6 mL .....   | 161 |
| ENOXAPARINA SÓDICA 8.000 UI (80 mg) / 0.8 mL .....   | 161 |
| 3.3. OTRAS FARMACOLÓGICAS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS .....  | 184 |
| 3.3.3. Nueva concentración .....   | 184 |
| 3.3.3.1. EYLIA® 8 mg. SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN INTRAVÍTREA.....   | 184 |
| 3.4. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES .....  | 194 |
| 3.4.1. Medicamentos de síntesis .....  | 194 |
| 3.4.1.1. VERZENIO® 50 mg.....  | 194 |
| 3.4.1.2. VERZENIO® 100 mg.....   | 216 |
| 3.4.1.3. VERZENIO® 150 mg.....   | 238 |
| 3.4.1.4. FLUIMUCIL ® 600 mg.....   | 260 |

|          |  |     |
|----------|--|-----|
| 3.4.1.5. | KISQALI 200 mg TABLETAS RECUBIERTAS .....  | 261 |
| 3.4.1.6  | STAQUIS® 2% UNGUENTO.....  | 266 |
| 3.4.1.7  | ZERBAXA ® 1 g/0,5 g .....  | 271 |
| 3.4.2.   | Medicamentos biológicos.....   | 286 |
| 3.4.2.1. | MIRCERA® SOLUCION INYECTABLE JERINGA PRELLENADA 50 mcg / 0,3 mL<br>286                   |     |
| 3.4.2.2. | MIRCERA® SOLUCION INYECTABLE JERINGA PRELLENADA 75 mcg / 0,3 mL<br>292                   |     |
| 3.4.2.3. | MIRCERA® SOLUCION INYECTABLE JERINGA PRELLENADA 100 mcg / 0,3 mL<br>298                  |     |
| 3.4.2.4. | MIRCERA® SOLUCION INYECTABLE JERINGA PRELLENADA 150 mcg / 0,3 mL<br>304                  |     |
| 3.4.2.5  | BOTOX BTX-A® 50 U .....  | 310 |
| 3.4.2.6. | BOTOX® 100U.....   | 336 |
| 3.4.2.7  | BOTOX® 200U.....   | 362 |
| 3.4.2.8  | OPDIVO® 40mg/4mL .....   | 388 |
| 3.4.2.9  | OPDIVO® 100mg/10mL .....   | 471 |
| 3.4.2.10 | DUPIXENT® 200 mg.....  | 554 |
| 3.4.2.11 | DUPIXENT® 300 mg.....  | 577 |
| 3.5      | MODIFICACIÓN DE DOSIFICACIÓN DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS .....                            | 601 |
| 3.5.1    | XOLAIR ® SOLUCIÓN INYECTABLE 150MG /1ML.....   | 601 |
| 3.6.     | MODIFICACIONES POR CAMBIOS NORMATIVOS EN MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS<br>.....                | 615 |
| 3.6.1    | IXIMAB® 10mg/mL.....   | 615 |
| 3.8.     | ACLARACIONES.....  | 617 |
| 3.8.1    | ORLADEYO® 150 mg.....  | 617 |
| 3.8.2    | ZARZIO® 30 MU/0,5 ML SOLUCION INYECTABLE O PARA PERFUSION EN<br>JERINGA PRECARGADA ..... | 618 |

## COMISIÓN REVISORA

### SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS

ACTA No. 06 DE 2025 Cuarta parte

SESIÓN ORDINARIA DEL 03, 04, 05, 06, 09, 10 Y 11 DE JUNIO DE 2025

### ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM
2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR
3. TEMAS A TRATAR
  - 3.1. MOLÉCULAS NUEVAS
    - 3.1.1. Medicamentos de síntesis
    - 3.1.2. Medicamentos biológicos
  - 3.2. MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS COMPETIDORES (Registro Sanitario Nuevo)
  - 3.3. OTRAS FARMACOLÓGICAS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS
    - 3.3.1. Nueva asociación
    - 3.3.2. Nueva forma farmacéutica
    - 3.3.3. Nueva concentración
  - 3.4. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES
    - 3.4.1. Medicamentos de síntesis
    - 3.4.2. Medicamentos biológicos
  - 3.5. MODIFICACIÓN DE DOSIFICACIÓN DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS
  - 3.6. MODIFICACIONES POR CAMBIOS NORMATIVOS EN MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS
  - 3.8. ACLARACIONES

### DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

#### 1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

Siendo las 08:00 horas se inicia la sesión ordinaria de la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, en la sala virtual, previa verificación del quórum:

Dr. Manuel José Martínez Orozco  
Dr. Mario Francisco Guerrero Pabón  
Dr. Fabio Ancizar Aristizábal Gutiérrez  
Dr. José Gilberto Orozco Díaz  
Dr. Kervis Asid Rodríguez Villanueva  
Dra. Jenny Patricia Clavijo Rojas  
Dr. José Julián López Gutiérrez  
Dr. Andrey Forero Espinosa

3

Acta No. 06 de 2025 SEMPB Cuarta parte  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Dra. Ana Maria Riaño Sanchez  
Dr. William Saza Londoño  
Dra. Gloria Cecilia Peñuela Sánchez  
Dr. Julian Antonio Eljach Pacheco  
Dra. Sandra María Montoya Escobar

Secretario:  
Dr. Hugo Armando Badillo Arguelles

## 2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR

N/A

## 3. TEMAS A TRATAR

### 3.1.1. Medicamentos de síntesis

#### 3.1.1.1. DOPTELET® TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20265792  
Radicado : 20231271253  
Fecha : 19/10/2023  
Interesado : PINT PHARMA COLOMBIA S.A.S.

#### **Composición:**

Cada tableta de DOPTELET contiene 20 mg de avatrombopag (equivalente a 23,6 mg de maleato de avatrombopag)

**Forma farmacéutica:** Tableta recubierta

#### **Indicaciones:**

DOPTELET está indicado para el tratamiento de la trombocitopenia en pacientes adultos con enfermedad hepática crónica que están programados para someterse a un procedimiento.

DOPTELET está indicado para el tratamiento de la trombocitopenia en pacientes adultos con trombocitopenia inmunitaria crónica que han tenido una respuesta insuficiente a un tratamiento previo.

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

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto versión 1.0 de Mayo 2023 allegados mediante radicado 20231271253

-IPP versión 1.0 de Mayo 2023 allegados mediante radicado 20231271253.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20231271253 el interesado solicita la evaluación farmacológica para el principio activo avatrombopag (Doptelet®) tableta recubierta de 20 mg de avatrombopag (equivalente a 23,6 mg de maleato de avatrombopag). Además, solicita declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el Decreto 2085 de 2002 y aprobación de inserto e ipp versión 1.0 de Mayo 2023 allegados mediante Radicado 20231271253.

El interesado solicita las indicaciones:

**DOPTELET** está indicado para el tratamiento de la trombocitopenia en pacientes adultos con enfermedad hepática crónica (EHC) que están programados para someterse a un procedimiento.

**DOPTELET** está indicado para el tratamiento de la trombocitopenia en pacientes adultos con trombocitopenia inmunitaria crónica que han tenido una respuesta insuficiente a un tratamiento previo.

Como soporte el interesado presenta estudios preclínicos en modelos *in vitro* y animales de experimentación suficientes para la naturaleza del principio activo (agonista del receptor de trombopoetina). La toxicidad de avatrombopag puede no haber sido adecuadamente caracterizada los estudios en animales debido a que el fármaco no es farmacológicamente activo en otras especies y la evaluación de la seguridad se basa en los resultados de estudios clínicos, por lo tanto, el seguimiento de farmacovigilancia será aún más importante. Los estudios *in vitro* sugieren la posibilidad de interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas mediadas por CYP3A4 y CYP2C9, la glicoproteína P (intestinal), la proteína de resistencia al cáncer de mama, la proteína 2 de resistencia a múltiples fármacos, el transportador de aniones orgánicos (OAT)-P1B3, OAT1, OAT3 y el transportador de cationes orgánicos 1. Los órganos objetivo de la toxicidad fueron estómago, riñón y músculo esquelético. Estos hallazgos no se consideraron clínicamente relevantes.

Para evaluar su utilidad en procedimientos programados, se llevaron a cabo dos ensayos clínicos gemelos de fase 3: NCT01972529 (ADAPT-1) y NCT01976104 (ADAPT-2). Ambos fueron estudios multicéntricos, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo. Se incluyeron adultos con EHC y trombocitopenia significativa, clasificados en dos grupos según el nivel de plaquetas: menos de  $40 \times 10^9/L$  y entre 40 y menos de  $50 \times 10^9/L$ . Todos los pacientes estaban programados para someterse a algún tipo de procedimiento invasivo en los días posteriores.

Los participantes recibieron avatrombopag por vía oral durante cinco días consecutivos: 60 mg diarios para los pacientes con plaquetas muy bajas y 40 mg para los del grupo intermedio. Luego, entre los días cinco y ocho, se realizaba el procedimiento. El objetivo principal del estudio era determinar si avatrombopag podía evitar la necesidad de

transfusiones plaquetarias o intervenciones de rescate por sangrado en el período perioperatorio.

En ambos estudios y en ambas cohortes, avatrombopag demostró una eficacia significativamente superior al placebo.

En los pacientes con menos de  $40 \times 10^9/L$ , más del 65% de quienes recibieron avatrombopag no necesitaron transfusiones, frente al 23–35% de los que recibieron placebo. En el grupo de plaquetas moderadamente bajas, los resultados fueron cerca del 88% de los tratados con avatrombopag evitaron las transfusiones, frente a un tercio en el grupo placebo.

**Cohorte  $<40 \times 10^9/L$  (plaquetas muy bajas)**

- **ADAPT-1**
  - Avatrombopag: 65.6% (40/61 pacientes) no requirió transfusión ni intervención de rescate.
  - Placebo: 22.9% (14/61 pacientes).
  - $p < 0.0001$
- **ADAPT-2**
  - Avatrombopag: 68.6% (48/70 pacientes).
  - Placebo: 34.9% (22/63 pacientes).
  - $p < 0.001$

**Cohorte  $40 \text{ a } <50 \times 10^9/L$  (plaquetas moderadamente bajas)**

- **ADAPT-1**
  - Avatrombopag: 88.1% (52/59 pacientes).
  - Placebo: 38.2% (21/55 pacientes).
  - $p < 0.0001$
- **ADAPT-2**
  - Avatrombopag: 87.9% (51/58 pacientes).
  - Placebo: 33.3% (18/54 pacientes).
  - $p < 0.0001$

En términos de seguridad, avatrombopag fue bien tolerado. Los efectos adversos fueron comparables entre ambos grupos, y no se reportaron aumentos significativos en eventos trombóticos ni problemas hepáticos atribuibles al fármaco.

Para la indicación en trombocitopenia inmunitaria nos allega primero el estudio "*A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study of Avatrombopag in Adults with Chronic Immune Thrombocytopenia*", fue publicado en el *British Journal of Haematology* en 2019. En este estudio, participaron 49 adultos con PTI crónica y recuentos plaquetarios persistentemente bajos ( $<30 \times 10^9/L$ ), quienes fueron aleatorizados para recibir avatrombopag (20 mg diarios, con ajuste según respuesta) o placebo durante 28 semanas. El objetivo primario fue evaluar la proporción de pacientes que lograban una respuesta plaquetaria sostenida, definida como  $\geq 50 \times 10^9/L$  durante al menos seis semanas entre las semanas 14 y 24, sin necesidad de terapias de rescate. Los resultados fueron contundentes: el 34.4% de los pacientes en el grupo avatrombopag lograron esta respuesta sostenida frente a ninguno en el grupo placebo. Además, el 65.6% de los tratados con avatrombopag ya habían alcanzado el umbral de  $50 \times 10^9/L$  para el día 8 de tratamiento ( $p < 0.0001$ ). El perfil de seguridad fue favorable, sin eventos trombóticos graves, y los efectos adversos más comunes fueron leves, como cefalea y fatiga.

El segundo estudio, "*Avatrombopag for adult patients with primary immune thrombocytopenia: a phase III randomized, double-blind, placebo-controlled study in China*", fue publicado en *Therapeutic Advances in Hematology* en 2023. Este ensayo evaluó a 74 pacientes adultos chinos con PTI crónica, quienes fueron tratados durante 6 semanas con avatrombopag o placebo. El criterio primario de valoración fue la proporción de pacientes que alcanzaban un recuento plaquetario  $\geq 50 \times 10^9/L$  al día 29 sin necesidad de tratamiento de rescate. El 77.1% de los pacientes tratados con avatrombopag alcanzaron ese objetivo, en comparación con el 7.7% del grupo placebo ( $p < 0.0001$ ). La mayoría de los respondedores mantuvieron niveles plaquetarios adecuados en el tiempo, y el tratamiento fue bien tolerado, sin eventos adversos graves ni elevaciones de enzimas hepáticas clínicamente significativas.

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

**Composición:**

Cada tableta de DOPTLET contiene 20 mg de avatrombopag (equivalente a 23,6 mg de maleato de avatrombopag)

**Forma farmacéutica:** Tableta recubierta

**Indicaciones:**

DOPTLET está indicado para el tratamiento de la trombocitopenia en pacientes adultos con enfermedad hepática crónica (EHC) que están programados para someterse a un procedimiento.

DOPTLET está indicado para el tratamiento de la trombocitopenia en pacientes adultos con trombocitopenia inmunitaria crónica que han tenido una respuesta insuficiente a un tratamiento previo.

**Contraindicaciones:**

**Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes**

**Precauciones y advertencias:**

DOPELET es un agonista del receptor de trombopoyetina (TPO) y los agonistas del receptor de TPO se han asociado con complicaciones trombóticas y tromboembólicas en pacientes con enfermedad hepática crónica o trombocitopenia inmunitaria crónica con una cantidad de plaquetas > 200 × 10<sup>9</sup>/l que hayan recibido un agonista del receptor de la trombopoyetina. En pacientes con enfermedad hepática crónica, se produjeron eventos tromboembólicos (trombosis de la vena porta) en el 0,4% (1/274) de los pacientes que recibieron DOPELET.

En pacientes con trombocitopenia inmunitaria crónica, se produjeron episodios tromboembólicos (arteriales o venosos) en el 7% (9/128) de los pacientes que recibieron DOPELET.

Considere el aumento potencial del riesgo trombótico al administrar DOPELET a pacientes con factores conocidos de riesgo de tromboembolismo, incluidas afecciones protrombóticas genéticas (por ejemplo, factor V de Leiden, protrombina 20210A, deficiencia de antitrombina o deficiencia de proteína C o S), factores de riesgo adquiridos (p. ej., síndrome antifosfolípido), la edad avanzada, los pacientes con periodos prolongados de inmovilización, las neoplasias malignas, los anticonceptivos y el tratamiento hormonal sustitutivo, las intervenciones quirúrgicas y los traumatismos, la obesidad y el hábito tabáquico.

DOPELET no debe administrarse a pacientes con enfermedad hepática crónica o trombocitopenia inmunitaria crónica en un intento de normalizar los recuentos de plaquetas. Siga las pautas de dosificación para lograr los recuentos de plaquetas objetivo. Monitoree a los pacientes que reciben DOPELET para detectar signos y síntomas de eventos tromboembólicos e implemente el tratamiento de inmediato.

**Prolongación del intervalo QTc con medicamentos concomitantes**

**A exposiciones similares a las alcanzadas con las dosis de 40 mg y 60 mg, Doptelet no prolongó el intervalo QT de manera clínicamente importante. No se prevén efectos de una prolongación media del intervalo QTc > 20 ms con la pauta posológica terapéutica recomendada más alta a tenor del análisis de los datos de los ensayos clínicos agrupados en pacientes con enfermedades hepáticas crónicas. Sin embargo, se debe tener precaución cuando Doptelet se administre de forma concomitante con inhibidores dobles moderados o potentes de CYP3A4/5 y CYP2C9, o con inhibidores moderados o potentes de CYP2C9, ya que estos medicamentos pueden aumentar la exposición a avatrombopag.**

**También se debe tener precaución en los pacientes con polimorfismos de pérdida de función de CYP2C9, ya que dichos polimorfismos pueden aumentar la exposición.**

**Reparación de la trombocitopenia y las hemorragias tras la detención del tratamiento en pacientes con trombocitopenia inmunitaria crónica**

**Es probable que reaparezca la trombocitopenia en pacientes con TPI tras la suspensión del tratamiento con avatrombopag. Después de la suspensión del tratamiento con avatrombopag, el recuento de plaquetas retorna al nivel inicial en un plazo de 2 semanas en la mayoría de los pacientes, lo que aumenta el riesgo de hemorragia y, en algunos casos, puede provocarla. Existe un aumento del riesgo de hemorragia si se suspende el tratamiento con avatrombopag en presencia de anticoagulantes o antiagregantes plaquetarios. Se debe vigilar estrechamente a los pacientes por si se produce una disminución del recuento de plaquetas y se les debe administrar tratamiento médico para evitar hemorragias tras la suspensión del tratamiento con avatrombopag. Se recomienda que, si se suspende el tratamiento con avatrombopag, se reanude el tratamiento de la TPI conforme a las guías terapéuticas actuales. El tratamiento médico adicional puede incluir la detención del tratamiento anticoagulante y/o antiagregante plaquetario, la reversión de la anticoagulación o el tratamiento de soporte plaquetario.**

**Aumento de la reticulina en la médula ósea**

**Se cree que el aumento de la reticulina en la médula ósea es consecuencia de la estimulación del receptor de la trombopoyetina (TPO), que da lugar a un aumento del número de megacariocitos en la médula ósea, que posteriormente pueden liberar citocinas. El aumento de la reticulina se puede sospechar por cambios morfológicos en las células de sangre periférica y se puede detectar mediante biopsia de la médula ósea. Por consiguiente, se recomienda realizar exámenes en busca de anomalías morfológicas celulares mediante un frotis de sangre periférica y un hemograma completo antes y durante el tratamiento con avatrombopag.**

**Si se observa una pérdida de eficacia y un frotis de sangre periférica anómalo en los pacientes, se debe interrumpir la administración de avatrombopag, realizar una exploración física y considerar la posibilidad de realizar una biopsia de médula ósea con una tinción apropiada para la reticulina. Si se dispone de una biopsia de médula ósea previa, se debe comparar con esta la biopsia realizada. Si se mantiene la eficacia y se observa un frotis de sangre periférica anómalo en los pacientes, el médico debe realizar una valoración clínica adecuada, incluida la consideración de la posibilidad de realizar una biopsia de médula ósea, y se debe volver a evaluar la relación riesgo/beneficio del avatrombopag y de las opciones de tratamiento alternativas de la TPI.**

**Progresión de un síndrome mielodisplásico (SMD) existente**

**No se ha establecido la seguridad y eficacia de Doptelet para el tratamiento del SMD. Doptelet no se debe utilizar fuera de los ensayos clínicos para el tratamiento de la trombocitopenia causada por el SMD.**

**Existe una preocupación teórica de que los agonistas del receptor de la trombopoyetina (TPO-R) puedan estimular la progresión de las neoplasias malignas hematológicas existentes como el SMD. Los agonistas del TPO-R son factores de crecimiento que dan lugar a la expansión y diferenciación de las células progenitoras trombopoyéticas y a la**

**producción de plaquetas. El TPO-R se expresa principalmente en la superficie de las células de la línea mieloide.**

**El diagnóstico de TPI en los adultos y en los pacientes de edad avanzada debe haberse confirmado mediante la exclusión de otras entidades clínicas que se manifiestan con trombocitopenia; en particular, se debe excluir el diagnóstico de SMD. Se debe considerar la posibilidad de realizar una aspiración y una biopsia de médula ósea durante el curso de la enfermedad y del tratamiento, en particular en los pacientes mayores de 60 años y en aquellos que presenten síntomas sistémicos o signos anómalos tales como un aumento de los blastos periféricos.**

#### **Insuficiencia hepática grave**

**Existe una cantidad limitada de información sobre el uso de avatrombopag en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de la escala Child-Pugh, puntuación de > 24 en la escala de MELD). Avatrombopag se deberá utilizar únicamente en dichos pacientes si se espera que las ventajas son mayores que los riesgos previstos.**

**Los pacientes con insuficiencia hepática grave deberán recibir asistencia de acuerdo con la práctica clínica y con un seguimiento exhaustivo para comprobar muestras tempranas de empeoramiento o nuevas apariciones de encefalopatía hepática, ascitis y diátesis hemorrágica o trombótica, mediante un control de las pruebas de la función hepática, las pruebas para evaluar el estado de la coagulación sanguínea y las pruebas de diagnóstico por imagen de la vasculatura del hilio hepático, según resulte necesario.**

**Los pacientes con enfermedades hepáticas de clase C en la escala Child-Pugh que tomen avatrombopag antes de una intervención invasiva se deben someter a una evaluación el día del procedimiento para comprobar si existe un incremento inesperadamente alto en el recuento de plaquetas.**

#### **Repetición del tratamiento en pacientes con enfermedad hepática crónica sometidos a intervenciones invasivas**

**Existe una cantidad limitada de información sobre el uso de avatrombopag en pacientes que ya han estado expuestos a este medicamento.**

#### **Reacciones adversas:**

Las siguientes reacciones adversas clínicamente significativas se discuten en detalle en otras secciones del prospecto:

Complicaciones trombóticas/tromboembólicas

#### **Experiencia a partir de estudios clínicos**

Debido a que los estudios clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variables, los índices de reacciones adversas observadas en los estudios de un medicamento no se pueden correlacionar con otro ni necesariamente reflejan los índices observados en la práctica.

#### **Pacientes con enfermedad hepática crónica**

La seguridad de DOPTLET se evaluó en dos ensayos internacionales de diseño idéntico, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, ADAPT-1 y ADAPT-2, en los que 430 pacientes con enfermedad hepática crónica y trombocitopenia recibieron DOPTLET (n = 274) o placebo (n = 156) diariamente durante 5 días antes de una intervención programada, y tuvieron 1 evaluación de seguridad después de la dosis.

Los pacientes se dividieron en dos grupos en función de su recuento medio de plaquetas al inicio del estudio:

- Cohorte de recuento plaquetario basal bajo (menos de  $40 \times 10^9/L$ ) que recibió DOPTLET 60 mg una vez al día durante 5 días.
- Cohorte de recuento plaquetario basal alto (40 a menos de  $50 \times 10^9/L$ ) que recibió DOPTLET 40 mg una vez al día durante 5 días.

La mayoría de los pacientes era hombres (65%) y la mediana de edad de los sujetos fue de 58 años (entre 19 y 86 años de edad). La distribución racial y étnica fue blanca (60%), asiática (33%), negra (3%) y otra (3%).

Las reacciones adversas más frecuentes (las que ocurren en  $\geq 3\%$  de los pacientes) en los grupos tratados con DOPTLET (60 mg o 40 mg) en los datos agrupados de los dos ensayos se resumen en la Tabla 5.

Tabla 5: Reacciones adversas con una frecuencia  $\geq 3\%$  en pacientes con enfermedad hepática crónica tratada con DOPTLET – Datos agrupados ADAPT-1 y ADAPT-2

| Reacciones adversas | Cohorte de recuento plaquetario basal bajo ( $<40 \times 10^9/L$ ) |                     | Cohorte de recuento plaquetario basal alto ( $\geq 40$ a $<50 \times 10^9/L$ ) |                     | Cohortes combinadas de recuento basal de plaquetas ( $<50 \times 10^9/L$ ) |                             |
|---------------------|--|---------------------|--|---------------------|--|-----------------------------|
|                     | DOPTLET 60 mg (N=159)<br>%   | Placebo (N=91)<br>% | DOPTLET 40 mg (N=115)<br>%   | Placebo (N=65)<br>% | DOPTLET 60 mg (N=159)<br>%   | Total, Placebo (N=156)<br>% |
| Pirexia             | 11   | 9                   | 8  | 9                   | 10   | 9                           |
| Dolor abdominal     | 6  | 7                   | 7  | 6                   | 7  | 6                           |
| Nauseas             | 6  | 8                   | 7  | 6                   | 7  | 7                           |
| Dolor de cabeza     | 4  | 8                   | 7  | 5                   | 6  | 6                           |
| Fatiga              | 4  | 4                   | 3  | 2                   | 4  | 3                           |
| Edema periférico    | 3  | 2                   | 4  | 2                   | 3  | 2                           |

En la cohorte de recuento plaquetario basal bajo, la incidencia de reacciones adversas graves fue del 7% (11/159) en el grupo de tratamiento con DOPTLET de 60 mg. Para la cohorte de recuento plaquetario basal alto, la incidencia de reacciones adversas graves fue del 8% (9/115) en el grupo de tratamiento con DOPTLET de 40 mg. La reacción adversa

grave más común notificada con DOPELET fue hiponatremia. Dos pacientes tratados con DOPELET (0,7%) desarrollaron hiponatremia.

Las reacciones adversas que dieron lugar a la interrupción de DOPELET fueron anemia, pirexia y mialgia; cada una se notificó en un solo paciente (0,4%) en el grupo de tratamiento con DOPELET (60 mg).

**Pacientes con trombocitopenia inmunitaria crónica**

La seguridad de DOPELET se evaluó en cuatro estudios clínicos en pacientes con trombocitopenia inmunitaria crónica: dos estudios de fase 3 (un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado activamente) y dos ensayos de fase 2 (un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de rango de dosis y un estudio abierto de extensión) en 161 pacientes con trombocitopenia inmunitaria crónica, tanto en la fase doble ciego como en la fase de extensión abierta.

Los datos de seguridad agrupados de estos cuatro ensayos clínicos incluyen 128 pacientes que recibieron de 2,5 a 40 mg de DOPELET diariamente durante una mediana de exposición de 29,1 semanas y que se sometieron a una evaluación de seguridad posterior a la administración. La mayoría de los pacientes fueron mujeres (63%) y la mediana de edad de los sujetos fue 50,5 años (entre 18 y 88 años). La distribución racial y étnica era blancos (84%), negros (6%), asiáticos (6%) y otros (6%).

Las reacciones adversas más frecuentes (las que ocurren en  $\geq 10\%$  de los pacientes) en el grupo de pacientes tratados con DOPELET de acuerdo con los datos de seguridad agrupados de los cuatro estudios se resumen en la Tabla 6.

**Tabla 6: Reacciones adversas con una frecuencia  $\geq 10\%$  en pacientes con trombocitopenia inmunitaria crónica tratados con DOPELET - Datos agrupados de ensayos clínicos**

| Reacciones adversas                            | DOPELET (N=128)% | Placebo (N=22)% |
|--|------------------|-----------------|
| Cefalea  | 31               | 14              |
| Fatiga   | 28               | 9               |
| Contusión                                      | 26               | 18              |
| Epistaxis                                      | 19               | 18              |
| Infección de las vías respiratorias superiores | 15               | 5               |
| Artralgia                                      | 13               | 0               |
| Hemorragia gingival                            | 13               | 0               |
| Petequias                                      | 11               | 9               |
| Nasofaringitis                                 | 10               | 0               |

La incidencia de reacciones adversas graves fue del 9% (12/128) en el grupo de tratamiento con DOPELET. Las reacciones adversas graves notificadas en más de 1 paciente tratado con DOPELET incluyeron cefalea, que ocurrió en el 1,6% (2/128).

Las reacciones adversas que dieron lugar a la suspensión del tratamiento con DOPTelet y que fueron reportadas en más de un paciente incluyeron cefalea, que ocurrió en el 1,6% (2/128).

#### **Experiencia post-comercialización**

Durante la experiencia de uso de DOPTelet posterior a su aprobación se observaron las siguientes reacciones adversas. Debido a que los informes sobre estas reacciones son voluntarios y provienen de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar su frecuencia ni establecer una relación de causalidad entre ellas y la exposición al fármaco de manera eficaz.

**Trastornos del Sistema Inmune:** Reacciones de hipersensibilidad que incluyen prurito, erupción cutánea, sensación de asfixia, eritema, edema faríngeo, prurito generalizado, erupción macular, hinchazón de la cara e hinchazón de la lengua.

**En los cuatro ensayos clínicos agrupados en pacientes con trombocitopenia inmunitaria crónica, se observaron eventos tromboembólicos en el 7% (9/128) de los pacientes. El único evento tromboembólico que se produjo en más de 1 paciente individual fue accidente cerebrovascular, que ocurrió en el 1,6% (2/128).**

#### **Trombocitopenia tras la suspensión del tratamiento en pacientes con trombocitopenia inmunitaria crónica**

**En los cuatro ensayos clínicos agrupados en pacientes con trombocitopenia inmunitaria crónica, tras la suspensión del tratamiento se observaron disminuciones transitorias en el recuento de plaquetas hasta niveles inferiores al valor inicial en el 8,6% (11/128) de los pacientes tratados con avatrombopag.**

#### **Notificación de sospechas de reacciones adversas**

La notificación de sospechas de reacciones adversas a medicamentos (RAM), errores de medicación (EM) y problemas relacionados al uso del medicamento es obligatoria tras su autorización; esta actividad permite una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento.

Se invita a los profesionales sanitarios a notificar activamente TODAS estas situaciones al área de farmacovigilancia Pint Pharma Colombia S.A.S. a través del correo electrónico: [pv.co@pint-pharma.com](mailto:pv.co@pint-pharma.com), así como al programa Nacional de Farmacovigilancia del Instituto Nacional de Medicamentos y Alimentos (INVIMA) en tanto tengan conocimiento de su ocurrencia. En el reporte se debe relacionar la mayor cantidad de información conocida disponible del paciente, medicamento(s) en uso, situación que se reporta y los datos del reportante. Mediante su notificación usted contribuye a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

#### **Sobredosis**

**No existe ningún antídoto específico para una sobredosis con avatrombopag. En caso de que se produzca o se sospeche que se ha producido una sobredosis, deberá interrumpirse**

**el tratamiento con Doptelet y deberá supervisarse exhaustivamente el recuento de plaquetas, puesto que ese medicamento aumenta la cantidad de plaquetas en función de la dosis administrada.**

**Interacciones:**

**Efecto de otros fármacos sobre DOPTelet en pacientes con Trombocitopenia inmunitaria crónica**

**Inhibidores duales moderados o fuertes de CYP2C9 y CYP3A4**

El uso concomitante con un inhibidor dual moderado o potente de CYP2C9 y CYP3A4 aumenta el AUC de avatrombopag [consulte Propiedades farmacocinéticas (5.2)], lo que puede aumentar el riesgo de toxicidades por DOPTelet. Reduzca la dosis inicial de DOPTelet cuando se utiliza concomitantemente con un inhibidor dual moderado o potente de CYP2C9 y CYP3A4 (vea la Tabla 4).

En los pacientes que comiencen a tomar inhibidores duales moderados o potentes de CYP2C9 y CYP3A4 mientras reciben DOPTelet, monitoree el recuento de plaquetas y ajuste la dosis de DOPTelet según sea necesario (vea la Tabla 3).

**Enfermedades hepáticas crónicas**

**No se espera que el aumento de la exposición a avatrombopag tenga efectos de trascendencia clínica en el recuento de plaquetas debido a que el tratamiento dura 5 días. No se recomienda el ajuste de la dosis. Sin embargo, se deberá someter a los pacientes a una evaluación el día de la intervención para comprobar que no cuenten con un recuento de plaquetas inesperadamente alto.**

**Inductores duales moderados o fuertes de CYP2C9 y CYP3A4**

El uso concomitante con un inductor dual, moderado o fuerte, de CYP2C9 y CYP3A4/5 (p. ej., rifampicina, enzalutamida) disminuye el AUC de avatrombopag, lo que puede reducir la eficacia de DOPTelet. Aumente la dosis inicial recomendada de DOPTelet cuando se utiliza concomitantemente con un inductor dual moderado o fuerte de CYP2C9 y CYP3A4 (vea la Tabla 4).

En pacientes que inician inductores duales moderados o fuertes de CYP2C9 y CYP3A4 mientras reciben DOPTelet, monitoree el recuento de plaquetas y ajuste la dosis según sea necesario (ver Tabla 3).

**Pacientes con enfermedad hepática crónica**

No se requieren ajustes de dosis para pacientes con enfermedad hepática crónica.

**Medicamentos para el tratamiento de la TPI**

**Los medicamentos utilizados para el tratamiento de la TPI en combinación con avatrombopag en los ensayos clínicos fueron, entre otros, corticosteroides, danazol, dapsona e inmunoglobulina intravenosa (IgIV). Se debe vigilar el recuento de plaquetas cuando se combine avatrombopag con otros medicamentos para el tratamiento de la TPI con el fin de evitar recuentos de plaquetas fuera del intervalo recomendado.**

## Poblaciones Especiales:

### Insuficiencia renal

Avatrombopag no se excreta a través de los riñones, por lo que no es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. No se han estudiado los efectos de avatrombopag en pacientes con insuficiencia renal grave.

### Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis para pacientes con insuficiencia hepática entre leve (clase A de la escala Child-Pugh) y moderada (clase B de la escala Child-Pugh).

Debido a la poca cantidad de información disponible, no se ha establecido la seguridad y eficacia de avatrombopag en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de la escala Child-Pugh, puntuación de > 24 en la escala MELD). No se espera que se realice un ajuste de la dosis para estos pacientes. El tratamiento con avatrombopag deberá iniciarse únicamente en pacientes con insuficiencia hepática grave si las ventajas son mayores que los riesgos previstos.

### Enfermedades coexistentes

Debido a que se dispone de información limitada o nula, no se ha establecido la seguridad y eficacia del avatrombopag en pacientes adultos con TPI crónica e infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o el virus de la hepatitis C (VHC) o en sujetos con lupus eritematoso sistémico, hepatitis aguda, hepatitis crónica activa, cirrosis, enfermedades linfoproliferativas, trastornos mieloproliferativos, leucemia, mielodisplasia (síndrome mielodisplásico), enfermedades malignas concomitantes y enfermedades cardiovasculares importantes (p. ej., insuficiencia cardíaca congestiva de grado III/IV, fibrilación auricular o haberse sometido a una derivación coronaria o a la implantación de un stent) conocidos.

### Población pediátrica

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

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Posología

### Dosis recomendada para pacientes con enfermedad hepática crónica

Comience el tratamiento de DOPELET de 10 a 13 días antes de la intervención programada. La dosis diaria recomendada de DOPELET se basa en el recuento de plaquetas del paciente antes del procedimiento programado (vea la Tabla 1). Los pacientes deben someterse a su procedimiento de 5 a 8 días después de la última dosis de DOPELET.

DOPTELET debe tomarse por vía oral una vez al día, con alimentos, durante 5 días consecutivos. En caso de omitir una dosis, los pacientes deben tomar la siguiente dosis de DOPTELET tan pronto como se acuerden.

Los pacientes no deben tomar dos dosis a la vez para compensar la dosis omitida, y deben tomar la siguiente dosis a la hora habitual al día siguiente; se deben completar los 5 días de administración.

**Tabla 1: Dosis recomendada y duración en pacientes con enfermedad hepática crónica programados para someterse a un procedimiento**

| Recuento de plaquetas ( $\times 10^9/L$ ) | Dosis una vez al día | Duración |
|---|----------------------|----------|
| Menos de 40                               | 60 mg (3 tabletas)   | 5 días   |
| De 40 a menos de 50                       | 40 mg (2 tabletas)   | 5 días   |

Solo se ha investigado el uso de DOPTELET en un régimen posológico único de 5 días, una vez al día, en estudios clínicos en pacientes con enfermedad hepática crónica. DOPTELET no debe administrarse a pacientes con enfermedad hepática crónica en un intento de normalizar los recuentos de plaquetas.

**Seguimiento:** Obtenga un recuento de plaquetas antes de la administración de la terapia con DOPTELET y el día de la intervención para garantizar un aumento adecuado en el recuento de plaquetas.

**Dosis recomendada para pacientes con trombocitopenia inmunitaria crónica**

Use la dosis más baja de DOPTELET necesaria para lograr y mantener un recuento de plaquetas mayor o igual a  $50 \times 10^9/L$  según sea necesario para reducir el riesgo de sangrado. Los ajustes de dosis se basan en la respuesta del recuento de plaquetas. No use DOPTELET para normalizar los recuentos de plaquetas.

**Régimen de dosis inicial:** Comience DOPTELET con una dosis inicial de 20 mg (1 tableta) una vez al día con alimentos.

**Seguimiento:** Después de iniciar la terapia con DOPTELET, evalúe los recuentos de plaquetas semanalmente hasta que se haya logrado un recuento plaquetario estable mayor o igual a  $50 \times 10^9/L$  y menor o igual a  $150 \times 10^9/L$ , y luego obtenga recuento de plaquetas mensualmente a partir de entonces.

**Debido al posible riesgo de recuentos de plaquetas por encima de  $400 \times 10^9/l$  en las primeras semanas de tratamiento, se debe vigilar estrechamente a los pacientes por si se producen signos o síntomas de trombocitosis. Una vez alcanzado un recuento de plaquetas estable, obtenga recuentos de plaquetas al menos una vez al mes. Tras la interrupción del tratamiento con avatrombopag, se deben obtener recuentos de plaquetas una vez por semana durante al menos 4 semanas.**

Los ajustes de dosis (vea la Tabla 2 y la Tabla 3) se basan en la respuesta del recuento de plaquetas. No exceda una dosis diaria de 40 mg (2 tabletas).

**Tabla 2: Ajustes de la dosis de avatrombopag en pacientes con trombocitopenia inmunitaria primaria crónica**

| Recuento de plaquetas ( $\times 10^9/l$ )   | Ajuste de la dosis o acción  |
|---|--|
| < 50 después de al menos 2 semanas de tratamiento con <u>avatrombopag</u>                         | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aumentar <i>un nivel de dosis</i> conforme a la Tabla 3.</li> <li>• Esperar 2 semanas para evaluar los efectos de esta pauta y de los posibles ajustes subsiguientes de la dosis.</li> </ul>  |
| > 150 y $\leq$ 250  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Disminuir <i>un nivel de dosis</i> conforme a la Tabla 3.</li> <li>• Esperar 2 semanas para evaluar los efectos de esta pauta y de los posibles ajustes subsiguientes de la dosis.</li> </ul>   |
| > 250   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Interrumpir el tratamiento con <u>avatrombopag</u>.</li> <li>• Aumentar la vigilancia del recuento de plaquetas a dos veces por semana.</li> <li>• Cuando el recuento de plaquetas sea inferior a <math>100 \times 10^9/l</math>, disminuir <i>un nivel de dosis</i> conforme a la Tabla 3 y reiniciar el tratamiento.</li> </ul> |
| < 50 después de 4 semanas de tratamiento con <u>avatrombopag</u> en dosis de 40 mg una vez al día | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Interrumpir el tratamiento con <u>avatrombopag</u>.</li> </ul>  |
| > 250 después de 2 semanas de tratamiento con <u>avatrombopag</u> en dosis de 20 mg por semana    | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Interrumpir el tratamiento con <u>avatrombopag</u>.</li> </ul>  |

**Tabla 3: Niveles posológicos de avatrombopag para el ajuste de la dosis en pacientes con trombocitopenia inmunitaria primaria crónica**

| Dosis*   | Nivel de dosis |
|--|----------------|
| 40 mg una vez al día   | 6              |
| 40 mg tres veces por semana Y 20 mg los cuatro días restantes de cada semana | 5              |
| <hr/>  |                |
| 20 mg una vez al día*  | 4              |
| 20 mg tres veces por semana  | 3              |
| 20 mg dos veces por semana O 40 mg una vez por semana                        | 2              |
| 20 mg una vez por semana   | 1              |

\*Pauta posológica inicial para todos los pacientes *excepto* aquellos que tomen *inductores dobles moderados o potentes o inhibidores dobles moderados o potentes* de CYP2C9 y CYP3A4/5, o solo de CYP2C9.

\* Los pacientes que tomen avatrombopag con una frecuencia inferior a una vez al día deben tomar el medicamento de manera uniforme todas las semanas.

Nivel de dosis 3: tres días no consecutivos por semana, p. ej., lunes, miércoles y viernes.

Nivel de dosis 2: dos días no consecutivos por semana, p. ej., lunes y viernes.

Nivel de dosis 1: el mismo día todas las semanas, p. ej., lunes.

En caso de omitir una dosis, los pacientes deben tomar la dosis omitida de DOPTLET tan pronto como se acuerden. Los pacientes no deben tomar dos dosis a la vez para compensar la dosis omitida y deben tomar la siguiente dosis según el régimen actual.

**El avatrombopag se puede administrar añadido a otros medicamentos para la TPI. Se debe vigilar el recuento de plaquetas cuando se combine avatrombopag con otros medicamentos para el tratamiento de la TPI primaria con el fin de evitar recuentos de plaquetas fuera del intervalo recomendado y para determinar si se debe reducir la dosis de cualquiera de los medicamentos.**

**Suspensión del tratamiento: Suspenda DOPTLET si el recuento de plaquetas no aumenta a  $50 \times 10^9/L$  o más, después de 4 semanas de administración a la dosis máxima de 40 mg una vez al día.**

**Suspenda DOPTLET si el recuento de plaquetas es mayor de  $250 \times 10^9/L$  después de 2 semanas de administración a 20 mg una vez a la semana.**

**Dosis recomendada en pacientes con trombocitopenia inmunitaria crónica concomitante con inductores duales, moderados o fuertes, de CYP2C9 y CYP3A4.**

**Las dosis iniciales recomendadas de DOPTLET en pacientes con trombocitopenia inmunitaria crónica que reciben medicamentos concomitantes se resumen en la Tabla 4.**

**Tabla 4: Dosis inicial recomendada por DOPTLET para pacientes con trombocitopenia inmunitaria crónica basada en medicamentos concomitantes**

| Medicamentos concomitantes                                | Dosis inicial recomendada                |
|---|--|
| Inhibidores duales moderados o fuertes de CYP2C9 y CYP3A4 | 20 mg (1 tableta) tres veces a la semana |
| Inductores duales moderados o fuertes de CYP2C9 y CYP3A4  | 40 mg (2 tabletas) una vez al día        |

## Fertilidad, embarazo y lactancia

### Embarazo

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

### Lactancia

No hay información con respecto a la presencia de avatrombopag en la leche materna, los efectos en el bebé lactante o sus efectos sobre la producción de leche. Avatrombopag estaba presente en la leche de ratas lactantes. Cuando un medicamento está presente en la leche animal, es probable que el medicamento esté presente en la leche humana. Debido a la posibilidad de reacciones adversas graves en un niño amamantado con DOPTLET, no se recomienda amamantar durante el tratamiento con DOPTLET y durante al menos 2 semanas después de la última dosis.

### Minimizar la exposición

Una mujer lactante que recibe DOPTLET durante períodos breves, como antes de un procedimiento invasivo, debe interrumpir la lactancia materna y extraer y desechar la leche materna durante el tratamiento y durante dos semanas después de la última dosis de DOPTLET para minimizar la exposición a un niño. Aconseje a las mujeres lactantes que reciben tratamiento crónico con DOPTLET que no amamenten durante el tratamiento con DOPTLET y durante al menos 2 semanas después de la última dosis.

### Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de DOPTLET sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

Condición de venta: Venta con fórmula médica.

Normas Farmacológica: 17.9.0.0N30

| ATC     | PRINCIPIO ACTIVO   | FORMA FARMACÉUTICA    | CONCENTRACIÓN |
|---------|--|-----------------------|---------------|
| B02BX08 | AVATROMBOPAG<br>MALEATO<br>EQUIVALENTE A<br>AVATROMBOPAG | TABLETA<br>RECUBIERTA | 20 mg         |

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

Con respecto a la solicitud de declaración de nueva entidad química con protección de datos, la Sala considera que no procede protección a la luz del artículo 4 numeral b del Decreto 2085 de 2002 dado que es un producto similar a eltrombopag, al cual le venció la protección de datos en marzo de 2016.

En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 1.0 del producto DOPTLET se considera que:

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

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

Finalmente, la Sala considera que el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad los cuales se relacionarán y detallarán en el acto administrativo.

### 3.1.1.2. VEOZA® FEZOLINETANT 45 mg TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20267633  
 Radicado : 20231290912  
 Fecha : 16/11/2023  
 Interesado : ASTELLAS FARMA COLOMBIA S A S

20

Acta No. 06 de 2025 SEMPB Cuarta parte  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

**Composición:** Cada tableta recubierta contiene 45 mg de fezolinetant.

**Forma farmacéutica:** Tabletas recubiertas.

**Indicaciones:**

VEOZA es un antagonista selectivo no hormonal del receptor de neuroquinina-3 (NK3) indicado para el tratamiento de los síntomas vasomotores (SV) moderados a graves asociados con la menopausia.

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

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto versión agosto de 2023 allegados mediante radicado 20231290912
- IPP versión agosto de 2023 allegados mediante radicado 20231290912

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20231290912 el interesado solicita aprobación de la evaluación farmacológica, declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el Decreto 2085 de 2002, asimismo, inserto e información para prescribir.

El interesado presenta información farmacológica sobre el producto fezolinetant (Veoza-R), descrito como un antagonista selectivo no hormonal del receptor de neuroquinina-3 (NK3), indicado para el tratamiento de los síntomas vasomotores (SV) moderados a graves asociados con la menopausia.

La documentación incluye resúmenes de estudios farmacodinámicos, farmacocinéticos y de toxicidad, así como datos preclínicos en modelos animales (ratas y monos), sin que se hayan identificado alertas relevantes en las fases tempranas de investigación.

En cuanto a la evidencia clínica, se reporta un programa compuesto por 11 estudios de fase I, 4 de fase II y 3 de fase III, con una duración acumulada de aproximadamente 8.5 años y una población total de 3683 participantes.

Los estudios de fase III corresponden a los protocolos 2693-CL-0301 (NCT04003155), 2693-CL-0302 (NCT04003142) y 2693-CL-0304 (NCT04665205). Los dos primeros incluyeron un período de seguimiento controlado con placebo de 12 semanas, seguido por una fase de tratamiento activo de 40 semanas. El estudio 0304 evaluó seguridad y eficacia durante un período continuo de 52 semanas.

El estudio NCT04003155 (SKYLIGHT 1) fue un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, con una duración inicial de 12 semanas y una extensión de tratamiento activo de 40 semanas. Participaron 525 mujeres entre 40 y 65 años, con un promedio de siete o más sofocos moderados a severos diarios, asignadas aleatoriamente (1:1:1) a placebo, fezolinetant 30 mg o fezolinetant 45 mg.

Los desenlaces principales fueron el cambio medio en la frecuencia y severidad de los síntomas vasomotores desde el inicio hasta las semanas 4 y 12. Se reportaron interrupciones del tratamiento antes de la semana 12 en 23 participantes del grupo placebo, 31 del grupo de 30 mg y 13 del grupo de 45 mg, principalmente por eventos adversos o retiro voluntario.

Fezolinetant redujo significativamente la frecuencia de los síntomas vasomotores en comparación con placebo:

- Semana 4: -1.87 (SE 0.42;  $p < 0.001$ ) para 30 mg y -2.07 (SE 0.42;  $p < 0.001$ ) para 45 mg.
- Semana 12: -2.39 (SE 0.44;  $p < 0.001$ ) y -2.55 (SE 0.43;  $p < 0.001$ ), respectivamente.

En cuanto a la severidad:

- Semana 4: diferencias de -0.15 (SE 0.06;  $p = 0.012$ ) y -0.19 (SE 0.06;  $p = 0.002$ ).
- Semana 12: -0.24 (SE 0.08;  $p = 0.002$ ) y -0.20 (SE 0.08;  $p = 0.007$ ).

Estos efectos se mantuvieron hasta la semana 52. Los resultados del estudio SKYLIGHT 2 fueron consistentes con los anteriores.

El análisis agrupado de los estudios mostró una elevación significativa de enzimas hepáticas (mayores a 3 veces el límite superior normal), con un índice de riesgo (HR; IC 95%) de 1.471 (1.245–1.663) para la dosis de 45 mg en comparación con placebo.

Tras el análisis de la información presentada, la Sala considera que fezolinetant podría representar una alternativa terapéutica útil para el manejo de los síntomas vasomotores en mujeres para quienes la terapia hormonal está contraindicada. No obstante, persisten incertidumbres relevantes sobre su perfil de seguridad y eficacia a largo plazo, especialmente en relación con el riesgo de hepatotoxicidad y la magnitud del beneficio alcanzado.

Por lo tanto, la Sala recomienda requerir al interesado que aclare los siguientes aspectos:

1. Justificación del uso de placebo como comparador, considerando la existencia de tratamientos hormonales y no hormonales disponibles para esta indicación.
2. Razonamiento para proponer únicamente la dosis de 45 mg, dado que la diferencia de eficacia respecto a la dosis de 30 mg fue pequeña en los estudios SKYLIGHT.

3. Evaluación del riesgo de hepatotoxicidad, considerando el incremento significativo en la elevación de transaminasas (>50%) en comparación con placebo.
4. Ausencia de información sobre el curso natural de la enfermedad, dado que los participantes del grupo placebo fueron cambiados a fezolinetant a partir de la semana 12.
5. Falta de un umbral mínimo de beneficio clínico predefinido en los estudios SKYLIGHT, que permita identificar la proporción de pacientes que alcanzaron dicho beneficio.
6. Relevancia clínica del efecto observado, ya que las diferencias con placebo, especialmente en la severidad de los síntomas, fueron modestas. Las guías clínicas suelen considerar como clínicamente relevante una reducción de al menos 0.5 puntos en severidad o dos episodios menos por día.
7. El efecto en eficacia, seguridad y calidad de vida del producto de referencia con seguimiento mayor a 52 semanas.
8. Las razones para no incluir contraindicaciones, precauciones y advertencia.

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad los cuales se relacionarán y detallarán en el acto administrativo.

En cuanto al plan de gestión de riesgos (PGR) una vez revisado el PGR versión 1.0 para el producto Veoza, se solicita al interesado:

Caracterizar de acuerdo con la información de seguridad poscomercialización disponible el riesgo de Daño hepático asociado al uso de fezolinetant e implementar en el marco del PGR las medidas de minimización rutinarias y adicionales según corresponda.

### 3.1.1.3. TRANSLARNA® 250 mg GRANULADO PARA SUSPENSIÓN ORAL

Expediente : 20268736  
Radicado : 20231321078  
Fecha : 04/12/2023  
Interesado : PTC THERAPEUTICS COLOMBIA S.A.S

**Composición:** Cada sobre de granulado para suspensión oral contiene 250 mg de atalureno

**Forma farmacéutica:** Granulado

#### Indicaciones:

Translarna® está indicado para el tratamiento de la distrofia muscular de Duchenne (DMD) debida a una mutación sin sentido en el gen de la distrofina, en pacientes ambulatorios a partir de 2 o más años de edad.

La presencia de una mutación sin sentido en el gen de la distrofina se debe determinar mediante pruebas genéticas

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

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto versión 1-CO de noviembre de 2023 allegado mediante radicado 20231321078
- IPP versión 1-CO de noviembre de 2023 llegado mediante radicado 20231321078

**CONCEPTO:** Revisada la información allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20231321078 se solicita evaluación farmacológica para el principio activo atalureno en presentación granulado para suspensión oral (Translarna® 250 mg), *en la indicación para el tratamiento de la distrofia muscular de Duchenne (DMD) debida a una mutación sin sentido en el gen de la distrofina, en pacientes ambulatorios a partir de 2 o más años de edad.* Igualmente, solicita aprobación de inserto e información para prescribir versión 1-CO de noviembre de 2023, allegados mediante radicado 20231321078.

Así mismo solicitan Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002

*Como soportes presentan documentación que anexa los datos del estudio PTC124-GD-041-DMD (Estudio 041), a la información previamente estudiada y conceptuada por la sala de acuerdo con concepto acta 10 de 2021 numeral 3.1.1.1.*

**Estudio PTC124-GD-041-DMD (NCT01826487) de Fase 3, aleatorizado, doble ciego, placebo-controlado de Eficacia y Seguridad de Ataluren en Pacientes con Distrofia Muscular de Duchenne con Mutación sin Sentido y Extensión Abierta:**

Estudio de eficacia y seguridad aleatorio, controlado con placebo, de grupos paralelos de ataluren en sujetos con distrofia muscular de Duchenne con mutación sin sentido (DMDnm). El estudio consiste en 360 pacientes de 7 años y mayores, con distrofia muscular de Duchenne (DMD) debida a una mutación sin sentido en el gen de la distrofina. A la fase doble ciego de 72 semanas le siguió otra fase de 72 semanas en la que los pacientes que inicialmente recibieron placebo pasaron a recibir Translarna.

La variable principal fue el cambio en el test de 6 minutos (6MWT) a las 72 semanas con respecto a la medida basal. En el subgrupo de pacientes en fase de deterioro progresivo de la deambulación (n=185) el cambio medio en el 6MWD desde la basal fue -81.8 metros

en el brazo de Translarna versus -90.09 metros en el grupo de placebo, con una diferencia de 8.26 metros (IC 95%: -26.05; -9.53, p=0.36).

Para la población completa (n=359), el cambio medio en el 6MWT fue -53.01 metros en el grupo de Translarna versus -67.43 en el grupo de placebo (diferencia de 14.42 metros, IC 95%: 1.83 – 27.01, p nominal=0.025).

Las variables secundarias principales fueron el cambio medio en la variable compuesta de test de función cronometrados (TFC) (tiempo en correr/andar 10 metros + tiempo en subir 4 escalones + tiempo en bajar 4 escalones) y el cambio en la escala de evaluación ambulatoria North Star. La diferencia para los TFC fue de -1.04 segundos (IC95% -0.204-5.204, p.nominal=0.09), y la diferencia en la escala total NSAA fue de 0.9 puntos (IC95% -0.22-2.02, p.nominal=0.13).

El estudio 041 no permite confirmar la eficacia de ataluren, las ganancias en los indicadores no muestran diferencias estadísticamente significativas, resultados que son relevantes, ya que el estudio incluye población que se espera sea más sensible a los efectos del medicamento.

Por lo anterior, la Sala recomienda requerir al interesado para que presente información clínica adicional que permitan tener elementos para valorar el balance beneficio-riesgo de ataluren en la indicación *“tratamiento de la distrofia muscular de Duchenne que se origina de una mutación sin sentido en el gen de la distrofina, en pacientes ambulatorios de 2 años o más”*.

Finalmente, la Sala considera que el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad los cuales se relacionarán y detallarán en el acto administrativo.

#### 3.1.1.4. TRANSLARNA® 1000 mg GRANULADO PARA SUSPENSIÓN ORAL

Expediente : 20268796  
Radicado : 20231322061  
Fecha : 05/12/2023  
Interesado : PTC THERAPEUTICS COLOMBIA S.A.S

**Composición:** Cada sobre de granulado para suspensión oral contiene 1000 mg de ataluren

**Forma farmacéutica:** Granulado

#### **Indicaciones:**

Translarna® está indicado para el tratamiento de la distrofia muscular de Duchenne (DMD) debida a una mutación sin sentido en el gen de la distrofina, en pacientes ambulatorios a partir de 2 o más años de edad.

La presencia de una mutación sin sentido en el gen de la distrofina se debe determinar mediante pruebas genéticas

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

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto versión 1-CO de noviembre de 2023 allegado mediante radicado 20231322061
- IPP versión 1-CO de noviembre de 2023 llegado mediante radicado 20231322061

**CONCEPTO:** Revisada la información allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20231322061 se solicita evaluación farmacológica para el principio activo atalureno en presentación granulado para suspensión oral (Translarna® 1000 mg), *en la indicación para el tratamiento de la distrofia muscular de Duchenne (DMD) debida a una mutación sin sentido en el gen de la distrofina, en pacientes ambulatorios a partir de 2 o más años de edad.* Igualmente, solicita aprobación de inserto e información para prescribir versión 1-CO de noviembre de 2023, allegados mediante Radicado 20231322061.

Así mismo solicitan Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002

*Como soportes presentan documentación que anexa los datos del estudio PTC124-GD-041-DMD (Estudio 041), a la información previamente estudiada y conceptuada por la sala de acuerdo con concepto acta 10 de 2021 numeral 3.1.1.1.*

**Estudio PTC124-GD-041-DMD (NCT01826487) de Fase 3, aleatorizado, doble ciego, placebo-controlado de Eficacia y Seguridad de Ataluren en Pacientes con Distrofia Muscular de Duchenne con Mutación sin Sentido y Extensión Abierta:**

Estudio de eficacia y seguridad aleatorio, controlado con placebo, de grupos paralelos de ataluren en sujetos con distrofia muscular de Duchenne con mutación sin sentido (DMDnm). El estudio consiste en 360 pacientes de 7 años y mayores, con distrofia muscular de Duchenne (DMD) debida a una mutación sin sentido en el gen de la distrofina. A la fase doble ciego de 72 semanas le siguió otra fase de 72 semanas en la que los pacientes que inicialmente recibieron placebo pasaron a recibir Translarna.

La variable principal fue el cambio en el test de 6 minutos (6MWT) a las 72 semanas con respecto a la medida basal. En el subgrupo de pacientes en fase de deterioro progresivo de la deambulación (n=185) el cambio medio en el 6MWD desde la basal fue -81.8 metros

en el brazo de Translarna versus -90.09 metros en el grupo de placebo, con una diferencia de 8.26 metros (IC 95%: -26.05; -9.53, p=0.36).

Para la población completa (n=359), el cambio medio en el 6MWT fue -53.01 metros en el grupo de Translarna versus -67.43 en el grupo de placebo (diferencia de 14.42 metros, IC 95%: 1.83 – 27.01, p nominal=0.025).

Las variables secundarias principales fueron el cambio medio en la variable compuesta de test de función cronometrados (TFC) (tiempo en correr/andar 10 metros + tiempo en subir 4 escalones + tiempo en bajar 4 escalones) y el cambio en la escala de evaluación ambulatoria North Star. La diferencia para los TFC fue de -1.04 segundos (IC95% -0.204-5.204, p.nominal=0.09), y la diferencia en la escala total NSAA fue de 0.9 puntos (IC95% -0.22-2.02, p.nominal=0.13).

El estudio 041 no permite confirmar la eficacia de ataluren, las ganancias en los indicadores no muestran diferencias estadísticamente significativas, resultados que son relevantes, ya que el estudio incluye población que se espera sea más sensible a los efectos del medicamento.

Por lo anterior, la sala recomienda requerir al interesado para que presente información clínica adicional que permitan tener elementos para valorar el balance beneficio-riesgo de ataluren en la indicación *“tratamiento de la distrofia muscular de Duchenne que se origina de una mutación sin sentido en el gen de la distrofina, en pacientes ambulatorios de 2 años o más”*.

Finalmente, la Sala considera que el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad los cuales se relacionarán y detallarán en el acto administrativo.

### 3.1.1.5. TRANSLARNA® 125 mg GRANULADO PARA SUSPENSIÓN ORAL

Expediente : 20268785  
Radicado : 20231321373  
Fecha : 04/12/2023  
Interesado : PTC THERAPEUTICS COLOMBIA S.A.S

**Composición:** Cada sobre de granulado para suspensión oral contiene 125 mg de ataluren

**Forma farmacéutica:** Granulado

#### Indicaciones:

Translarna® está indicado para el tratamiento de la distrofia muscular de Duchenne (DMD) debida a una mutación sin sentido en el gen de la distrofina, en pacientes ambulatorios a partir de 2 o más años de edad.

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

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto versión 1-CO de noviembre de 2023 allegado mediante radicado 20231321373
- IPP versión 1-CO de noviembre de 2023 llegado mediante radicado 20231321373

**CONCEPTO:** Revisada la información allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20231321373 se solicita evaluación farmacológica para el principio activo atalureno en presentación granulado para suspensión oral (Translarna® 125 mg), en la indicación para el tratamiento de la distrofia muscular de Duchenne (DMD) debida a una mutación sin sentido en el gen de la distrofina, en pacientes ambulatorios a partir de 2 o más años de edad. Igualmente, solicita aprobación de inserto e información para prescribir versión 1-CO de noviembre de 2023, allegados mediante Radicado 20231321373.

Así mismo solicitan Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002

*Como soportes presentan documentación que anexa los datos del estudio PTC124-GD-041-DMD (Estudio 041), a la información previamente estudiada y conceptuada por la sala de acuerdo con concepto acta 10 de 2021 numeral 3.1.1.1.*

**Estudio PTC124-GD-041-DMD (NCT01826487) de Fase 3, aleatorizado, doble ciego, placebo-controlado de Eficacia y Seguridad de Ataluren en Pacientes con Distrofia Muscular de Duchenne con Mutación sin Sentido y Extensión Abierta:**

Estudio de eficacia y seguridad aleatorio, controlado con placebo, de grupos paralelos de ataluren en sujetos con distrofia muscular de Duchenne con mutación sin sentido (DMDnm). El estudio consiste en 360 pacientes de 7 años y mayores, con distrofia muscular de Duchenne (DMD) debida a una mutación sin sentido en el gen de la distrofina. A la fase doble ciego de 72 semanas le siguió otra fase de 72 semanas en la que los pacientes que inicialmente recibieron placebo pasaron a recibir Translarna.

La variable principal fue el cambio en el test de 6 minutos (6MWT) a las 72 semanas con respecto a la medida basal. En el subgrupo de pacientes en fase de deterioro progresivo de la deambulacion (n=185) el cambio medio en el 6MWD desde la basal fue -81.8 metros en el brazo de Translarna versus -90.09 metros en el grupo de placebo, con una diferencia de 8.26 metros (IC 95%: -26.05; -9.53, p=0.36).

Para la población completa (n=359), el cambio medio en el 6MWT fue -53.01 metros en el grupo de Translarna versus -67.43 en el grupo de placebo (diferencia de 14.42 metros, IC 95%: 1.83 – 27.01, p nominal=0.025).

Las variables secundarias principales fueron el cambio medio en la variable compuesta de test de función cronometrados (TFC) (tiempo en correr/andar 10 metros + tiempo en subir 4 escalones + tiempo en bajar 4 escalones) y el cambio en la escala de evaluación ambulatoria North Star. La diferencia para los TFC fue de -1.04 segundos (IC95% -0.204-5.204, p.nominal=0.09), y la diferencia en la escala total NSAA fue de 0.9 puntos (IC95% -0.22-2.02, p.nominal=0.13).

El estudio 041 no permite confirmar la eficacia de ataluren, las ganancias en los indicadores no muestran diferencias estadísticamente significativas, resultados que son relevantes, ya que el estudio incluye población que se espera sea más sensible a los efectos del medicamento.

Por lo anterior, la sala recomienda requerir al interesado para que presente información clínica adicional que permitan tener elementos para valorar el balance beneficio-riesgo de ataluren en la indicación *“tratamiento de la distrofia muscular de Duchenne que se origina de una mutación sin sentido en el gen de la distrofina, en pacientes ambulatorios de 2 años o más”*.

Finalmente, la Sala considera que el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad los cuales se relacionarán y detallarán en el acto administrativo.

### 3.1.1.6 DARVIAS® 135 mg POLVO LIOFILIZADO PARA RECONSTITUIR A SOLUCION INYECTABLE

Expediente : 20269176  
Radicado : 20231327720  
Fecha : 12/12/2023  
Interesado : HB HUMAN BIOSCIENCE S.A.S.

**Composición:** Cada vial de 10 mL contiene 135 mg de darinaparsina

**Forma farmacéutica:** Polvo liofilizado

#### **Indicaciones:**

Para el tratamiento de Linfoma periférico de células T en recaída o refractario (LPCT).

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

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto versión 1 de 7 de noviembre de 2023 allegados mediante radicado 20231327720

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20231327720 el interesado solicita aprobación de evaluación farmacológica, declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002, asimismo, aprobación de inserto versión 1 de 7 de noviembre de 2023.

Como soportes presenta:

Estudios preclínicos en modelos *in vitro* y animales de experimentación suficientes para la naturaleza del principio activo (compuesto de arsénico orgánico) que incluyeron estudios de farmacocinética, farmacodinamia, toxicidad aguda y crónica, toxicidad reproductiva, genotoxicidad, carcinogenicidad en los que se evidenciaron potencial genotoxicidad, mutagenicidad, toxicidad reproductiva, cardiovascular, neurológica y gastrointestinal, esperables para un compuesto arsenical; lo que fue suficiente para autorizar la investigación clínica.

Adicionalmente, allega diversos estudios clínicos de fase I y II en pacientes con condiciones distintas a la solicitada en la indicación; como soporte de eficacia y seguridad para la indicación solicitada allega 3 estudios en pacientes con Linfoma periférico de células T en recaída o refractario (LPCT):

Estudio NCT02653976 (SP-02L02), *Asian Multinational Phase 2 Study of SP-02L (Darinaparsin for Injection) in Patients With Relapsed or Refractory Peripheral T-cell Lymphoma (PTCL)*), fase II en el cual se administró darinaparsina por vía intravenosa 300 mg/m<sup>2</sup>/día durante 5 días de cada ciclo de 21 días hasta 6 ciclos; incluyó 65 pacientes encontró una tasa de respuesta global (ORR): 19.3% (11/57); tasa de respuesta completa (CR): 6.8% (15/57); duración media de la respuesta de 5.2 meses; mediana de supervivencia libre de progresión (PFS) de 1.7 meses; mediana de supervivencia global (OS) de 17.4 meses. Los resultados se consideran positivos por el interesado dado que la variable principal tasa de respuesta global superó el umbral del 10% preespecificado en el diseño del estudio. Los eventos adversos (EA) se presentaron en el 98.5 % (64/65) de los sujetos y los EA frecuentes ( $\geq 20.0$  %) fueron pirexia (41.5 %), anemia (24.6 %) y disminución en el apetito (20.0 %). Los EA relacionados con darinaparsina inyectable se presentaron en 69.2 % (45/65) de los sujetos, y los frecuentes ( $\geq 5.0$  %) fueron aumento de la aspartato aminotransferasa (16.9 %), pirexia y aumento de la alanina aminotransferasa (15.4 % cada una), malestar general (13.8 %), anemia (12.3 %), disminución del apetito y disminución del

30

Acta No. 06 de 2025 SEMPB Cuarta parte  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

recuento de plaquetas (10.8 % cada uno), delirio (9.2 %) y neutrocitopenia, disgeusia, neuropatía periférica sensorial, vómito, fatiga y disminución en el recuento de neutrófilos (6.2 % cada uno). Los EA serios (SAE) se presentaron en 46.2 % (30/65 sujetos) y los graves, en 10.8 % (7/65 sujetos). Durante el estudio, 9.2 % (6/65) de los sujetos fallecieron debido a la progresión del cáncer (2 sujetos), linfocitosis hemofagocítica, síndrome de lisis tumoral, hipotermia y síndrome de disfunción multiorgánica (1 sujeto en cada uno). De estos, se consideró que la hipotermia estaba relacionada con darinaparsina inyectable. No hubo cambios evidentes relacionados con el tratamiento en los parámetros de laboratorio, signos vitales o hallazgos electrocardiográficos (ECG).

Estudio NCT01435863 (SP-02L01), *A Phase 1 Study of SP-02L (Darinaparsin for Injection) in Relapsed or Refractory Patients With Peripheral T-cell Lymphoma (PTCL)* de fase I, abierto, no aleatorizado, de aumento de dosis, que evaluó seguridad y tolerabilidad en 17 pacientes con Linfoma periférico de células T en recaída o refractario (LPCT), los autores refieren una tolerabilidad aceptable y actividad antitumoral preliminar.

Estudio NCT01689220 (SP-02L03) *A Phase 1 Study of SP-02L (Darinaparsin for Injection) in Relapsed or Refractory Patients With Peripheral T-cell Lymphoma (PTCL) in Korea*, los autores refieren una tolerabilidad aceptable y actividad antitumoral preliminar.

La Sala considera que la información aportada sobre eficacia y seguridad de darinaparsina en pacientes con Linfoma periférico de células T en recaída o refractario (LPCT) no permite establecer un balance beneficio-riesgo favorable debido a la elevada incertidumbre derivada de la naturaleza abierta, sin grupo control y con bajo número de pacientes de los tres estudios clínicos, ninguno fue de fase III. Los estudios evidencian actividad antitumoral, sin embargo, no es claro un beneficio en sobrevida global o calidad de vida y el tratamiento se acompaña de importantes eventos adversos. En consecuencia, la Sala recomienda requerir al interesado para que allegue información clínica adicional de adecuada calidad metodológica que contribuya a disminuir la incertidumbre en relación con la eficacia y seguridad del medicamento.

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad los cuales se relacionarán y detallarán en el acto administrativo.

En cuanto al plan de gestión de riesgos (PGR) una vez revisado el PGR versión 3 para el producto Darvias, se solicita al interesado:

**Allegar PGR con la estructura establecida en la Resolución 213 de 2022**

### **3.1.1.7 FRUZAQLA® FRUQUINTINIB 1 mg CÁPSULA**

Expediente : 20269788  
Radicado : 20231336204

Fecha : 20/12/2023  
Interesado : BAXALTA COLOMBIA S.A.S.

**Composición:** Cada cápsula contiene 1 mg de fruquintinib

**Forma farmacéutica:** Cápsula dura

**Indicaciones:**

Fruquintinib está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer colorrectal metastásico (mCRC) que han sido tratados previamente con terapias disponibles o no se consideran candidatos para estas, incluida la quimioterapia basada en fluoropirimidina, oxaliplatino e irinotecán, una terapia anti-VEGF y una terapia anti-EGFR.

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

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto versión 1.0 de agosto de 2023 allegados mediante radicado 20231336204
- IPP versión 1.0 de agosto de 2023 allegados mediante radicado 20231336204

**CONCEPTO:** Revisada la información allegada en el Radicado 20231336204 respecto al producto Fruzaqla®, principio activo fruquintinib cápsula por 1 mg, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la comisión Revisora encuentra que el interesado solicita aprobación de evaluación farmacológica para la indicación *“...tratamiento de pacientes adultos con cáncer colorrectal metastásico (mCRC) que han sido tratados previamente con terapias disponibles o no se consideran candidatos para estas, incluida la quimioterapia basada en fluoropirimidina, oxaliplatino e irinotecán, una terapia anti-VEGF y una terapia anti-EGFR”*; adicionalmente solicita aprobación de declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el Decreto 2085 de 2002, inserto e información para prescribir, ambos con versión 1.0 de agosto de 2023 allegados mediante Radicado 20231336204.

Como soporte presenta diversos estudios preclínicos de la actividad in vitro de fruquintinib en la inhibición de VEGFR1, 2 y 3 en diferentes tipos celulares, tejidos tumorales, modelos de membranas, así como otros en modelos animales de toxicidad a dosis única, repetidas, reproductiva, desarrollo embrionario, genotoxicidad, sin que se hayan encontrado señales de seguridad, lo que permitió el desarrollo clínico en fases clínicas.

Con respecto a los estudios clínicos, presenta 7 estudios de fase 1 de escalamiento de dosis, seguridad y caracterización farmacocinética, en poblaciones especiales con insuficiencia hepática e insuficiencia renal. Los resultados preliminares evidenciaron buena tolerancia hasta dosis de 4 mg en terapia continua una vez al día y 6 mg una vez al día durante 3 semanas por una semana de descanso; además no se encontraron limitaciones farmacocinéticas en pacientes con insuficiencia hepática y renal. También fueron desarrollados estudios fase Ib con escogencia de dosis de 5 g/día/3semanas y 1 semana sin tratamiento hasta experimentar progresión de la enfermedad o toxicidad intolerable, y otros dos estudios de fase II aleatorizados, doble ciego, de eficacia y seguridad, comparados con placebo en diferentes regímenes posológicos.

Dentro de los estudios de fase III, se cuenta con:

Estudio FRESCO (2013-013-00CH1/NCT02314819), de fase III, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo que compara la eficacia y seguridad de fruquintinib frente al mejor tratamiento de soporte (BSC) en pacientes con cáncer colorrectal avanzado que han fracasado al menos a dos líneas previas de quimioterapia. En el estudio participaron pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión, los cuales requerían tener 18 años o más, un diagnóstico confirmado por histología de adenocarcinoma colorrectal metastásico y/o en estadio IV, y un estado funcional ECOG de 0 a 1. Se incluyeron sujetos que hubieran recibido al menos una quimioterapia estándar de segunda línea y que hubieran presentado progresión de la enfermedad. También se permitió la inclusión de pacientes con antecedentes de tratamiento adyuvante o neoadyuvante, así como aquellos que hubieran recibido otras terapias dirigidas, incluyendo cetuximab, panitumumab u otros inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), así como inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), entre otros criterios. Un total de 416 pacientes fueron incluidos y distribuidos en dos grupos: 278 pacientes recibieron fruquintinib (5 mg una vez al día, 3 semanas de tratamiento seguidas de 1 semana de descanso) junto con el mejor tratamiento de soporte (BSC), y 138 pacientes recibieron placebo más BSC. La variable principal del estudio fue la supervivencia libre de progresión (PFS), donde se observó una mediana de 3.7 meses en el grupo fruquintinib frente a 1.8 meses en el grupo placebo, con HR de 0.26 (IC 95%: 0.21–0.34;  $p < 0.001$ ), lo que indica una reducción del 74% en el riesgo de progresión o muerte. Con un seguimiento de 13.3 meses para fruquintinib y 13.24 meses para placebo, la mediana de sobrevida global (OS) fue de 9.3 meses para fruquintinib frente a 6.6 meses para placebo (HR: 0.65; IC 95%: 0.51–0.83;  $p < 0.001$ ), con una separación temprana y sostenida de las curvas de Kaplan Meier las curvas a favor del grupo de fruquintinib. En los subgrupos de pacientes que recibieron 2 o 3 líneas de tratamiento previo la OS tuvo HR 0.60 (IC 95%: 0.46-0.80), y más de 3 líneas de tratamiento la HR fue de 0.67 (IC 95%: 0.43-1.05) y aquellos que habían recibido tanto anti-VEGF y anti-EGFR la HR fue de 1.36 (IC 95%: 0.38-4.93). (página 622) Además, se reportó una tasa de control de la enfermedad (DCR) del 62.2% en el grupo tratado con fruquintinib, en comparación con el 12.3% en el grupo placebo. En términos de calidad de vida, evaluada mediante los cuestionarios EORTC QLQ-C30, los pacientes que recibieron fruquintinib mostraron un deterioro más lento en aspectos como la función física y el dolor, en comparación con los pacientes que recibieron placebo. En cuanto a la

seguridad, el 96% de los pacientes del grupo fruquintinib experimentaron al menos un evento adverso (EA), frente al 93% en el grupo placebo. Los eventos adversos serios (SAE) fueron más frecuentes en el grupo fruquintinib (15.5%) en comparación con el grupo placebo (5.8%). Los cinco principales eventos adversos observados en el grupo fruquintinib fueron hipertensión (21.2%), astenia o fatiga (19.8%), diarrea (15.5%), síndrome mano-pie (10.4%) y disminución del apetito (9.7%).

**Estudio FRESCO-2 (NCT04322539 / 2019-013-GLOB1) de fase III, internacional, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, diseñado para evaluar la eficacia y seguridad de fruquintinib en pacientes con cáncer colorrectal metastásico refractario que habían recibido previamente tratamientos estándar, incluyendo quimioterapia con fluoropirimidina, oxaliplatino e irinotecán, terapias dirigidas anti-VEGF y terapia anti-EGFR, cuando estaba indicado (RAS tipo salvaje), y que haya progresado o ser intolerante a TAS-102 y/o a regorafenib. Fueron elegibles un total de 691 pacientes, distribuidos en una proporción 2:1, con 461 asignados al grupo fruquintinib 5 mg vía oral cada 3 semanas por 1 de descanso y 230 al grupo placebo. Los pacientes se estratificaron según terapia previa (regorafenib vs trifluridina-tipiracilo (TAS102) vs regorafenib y TAS102), por el estado de RAS (nativo vs mutado) y por la duración de la enfermedad metastásica ( $\leq 18$  meses vs  $> 18$  meses). Ambos grupos recibieron el mejor tratamiento de soporte (BSC). La mediana de edad fue de 64 años en ambos brazos, el 63% presentó la mutación en RAS. El 74% de pacientes presentaba metástasis hepática en el grupo fruquintinib vs 68% en el grupo placebo; la duración de la enfermedad mayor de 18 meses se encontró en el 93% de los pacientes y más del 72% de los pacientes habían recibido más de 3 líneas de tratamiento previas (mediana de líneas previas de 4), el 52% había recibido TAS102, el 8% regorafenib y casi el 40% ambos. La mediana de seguimiento fue de 11.3 meses en el grupo fruquintinib y 11.2 meses en el grupo placebo, la sobrevida global (OS) en el grupo tratado con fruquintinib fue de 7.4 meses frente a 4.8 meses en el grupo placebo, HR de 0.66 (IC 95%: 0.55–0.80;  $p < 0.001$ ), con una temprana separación sostenida a lo largo del estudio de las curvas de Kaplan Meier. El subgrupo, la OS para pacientes con ECOG 0 la HR fue de 0.77 (IC 95%: 0.573-1.05), los pacientes que habían recibido terapia previa con TAS-102 la HR fue 0.723 (IC 95%: 0.557-0.938), los que habían recibido regorafenib la HR fue 0,772 (IC 95%: 0.379-1.573) y los que habían recibidos ambas la HR fue de 0.600 (IC 95%: 0.447-0.805). Con respecto al estatus del gen RAS tipo salvaje la OS tuvo HR 0.667 (IC 95%: 0.489-0.909), RAS mutante con HR 0.683 (IC 95%: 0.539-0.865). La supervivencia libre de progresión (PFS) tuvo una mediana de 3.7 meses en el grupo fruquintinib frente a 1.8 meses en el grupo placebo (HR: 0.32; IC 95%: 0.27–0.39;  $p < 0.001$ ). La calidad de vida, evaluada mediante cuestionarios estandarizados (EORTC QLQ-C30 y EQ-5D-5L), mostró un deterioro más lento en el grupo fruquintinib, especialmente en dimensiones como la función física y el dolor. Además, la tasa de control de la enfermedad fue del 55.5% para fruquintinib, en contraste con el 16.1% del grupo placebo. En cuanto a la seguridad, el 92.4% de los pacientes que recibieron fruquintinib experimentaron al menos un evento adverso (EA), frente al 85.1% en el grupo placebo. Los eventos adversos graves (grado  $\geq 3$ ) se presentaron en el 62.7% de los pacientes del grupo fruquintinib y en el 50.4% del grupo placebo. Los cinco eventos adversos más comunes en el grupo fruquintinib fueron hipertensión (13.6%), síndrome mano-pie (10.2%), diarrea (7.2%), proteinuria (6.9%) y fatiga**

(6.5%). Entre los eventos adversos graves más relevantes se incluyeron hipertensión, diarrea severa, tromboembolia venosa, hemorragia y perforación gastrointestinal, aunque su incidencia fue baja y se consideraron manejables con intervención médica adecuada.

Con base en la información analizada, la Sala considera que existe incertidumbre al efectuar el balance beneficio-riesgo, considerando que, si bien hay diferencias significativas en el desenlace de sobrevida global, el perfil de eventos adversos, incluidos grado III, también muestra diferencias notables frente al grupo placebo; por lo tanto, la Sala recomienda requerir al interesado para que explique:

- La ausencia de comparaciones directa cabeza/cabeza con terapia estándar en la indicación propuesta, incluyendo (TAS102).
- El resultado del análisis de comparaciones indirectas con la terapia estándar (TAS102).
- Las razones para solicitar la declaración de nueva entidad química, considerando que ya existen en el mercado agentes farmacológicos que están dirigidos a la misma diana terapéutica que la del producto de la referencia.
- Información clínica adicional con énfasis en los aspectos en seguridad de los estudios postcomercialización, incluyendo lo atinente a: hipertensión arterial, síndrome eritrodisestesia palmo-plantar, proteinuria, fatiga e hipotiroidismo, entre otros.

Adicionalmente, la Sala solicita al interesado justificar el texto “...o no se consideran candidatos para estas...” en la indicación propuesta.

Finalmente, la Sala considera que el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad los cuales se relacionarán y detallarán en el acto administrativo.

### 3.1.1.8 FRUZAQLA® FRUQUINTINIB 5 mg CÁPSULA

Expediente : 20269790  
Radicado : 20231336289  
Fecha : 20/12/2023  
Interesado : BAXALTA COLOMBIA S.A.S.

**Composición:** Cada cápsula contiene 5 mg de fruquintinib

**Forma farmacéutica:** Cápsula dura

**Indicaciones:**

Fruquintinib está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer colorrectal metastásico (mCRC) que han sido tratados previamente con terapias disponibles o no se consideran candidatos para estas, incluida la quimioterapia basada en fluoropirimidina, oxaliplatino e irinotecán, una terapia anti-VEGF y una terapia anti-EGFR.

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

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto versión 1.0 de agosto de 2023 allegados mediante radicado 20231336289
- IPP versión 1.0 de agosto de 2023 allegados mediante radicado 20231336289

**CONCEPTO:** Revisada la información allegada en el Radicado 20231336289 respecto al producto Fruzaqla®, principio activo fruquintinib cápsula por 5 mg, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita aprobación de evaluación farmacológica para la indicación “...tratamiento de pacientes adultos con cáncer colorrectal metastásico (mCRC) que han sido tratados previamente con terapias disponibles o no se consideran candidatos para estas, incluida la quimioterapia basada en fluoropirimidina, oxaliplatino e irinotecán, una terapia anti-VEGF y una terapia anti-EGFR”; adicionalmente solicita aprobación de declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el Decreto 2085 de 2002, inserto e información para prescribir, ambos con versión 1.0 de agosto de 2023 allegados mediante Radicado 20231336289.

Como soporte presenta diversos estudios preclínicos de la actividad in vitro de fruquintinib en la inhibición de VEGFR1, 2 y 3 en diferentes tipos celulares, tejidos tumorales, modelos de membranas, así como otros en modelos animales de toxicidad a dosis única, repetidas, reproductiva, desarrollo embrionario, genotoxicidad, sin que se hayan encontrado señales de seguridad, lo que permitió el desarrollo clínico en fases clínicas.

Con respecto a los estudios clínicos, presenta 7 estudios de fase 1 de escalamiento de dosis, seguridad y caracterización farmacocinética, en poblaciones especiales con insuficiencia hepática e insuficiencia renal. Los resultados preliminares evidenciaron buena tolerancia hasta dosis de 4 mg en terapia continua una vez al día y 6 mg una vez al día durante 3 semanas por una semana de descanso; además no se encontraron limitaciones farmacocinéticas en pacientes con insuficiencia hepática y renal. También fueron desarrollados estudios fase Ib con escogencia de dosis de 5 g/día/3semanas y 1 semana sin tratamiento hasta experimentar progresión de la enfermedad o toxicidad intolerable, y otros dos estudios de fase II aleatorizados, doble ciego, de eficacia y seguridad, comparados con placebo en diferentes regímenes posológicos.

Dentro de los estudios de fase III, se cuenta con:

**Estudio FRESCO (2013-013-00CH1/NCT02314819)**, de fase III, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo que compara la eficacia y seguridad de fruquintinib frente al mejor tratamiento de soporte (BSC) en pacientes con cáncer colorrectal avanzado que han fracasado al menos a dos líneas previas de quimioterapia. En el estudio participaron pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión, los cuales requerían tener 18 años o más, un diagnóstico confirmado por histología de adenocarcinoma colorrectal metastásico y/o en estadio IV, y un estado funcional ECOG de 0 a 1. Se incluyeron sujetos que hubieran recibido al menos una quimioterapia estándar de segunda línea y que hubieran presentado progresión de la enfermedad. También se permitió la inclusión de pacientes con antecedentes de tratamiento adyuvante o neoadyuvante, así como aquellos que hubieran recibido otras terapias dirigidas, incluyendo cetuximab, panitumumab u otros inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), así como inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), entre otros criterios. Un total de 416 pacientes fueron incluidos y distribuidos en dos grupos: 278 pacientes recibieron fruquintinib (5 mg una vez al día, 3 semanas de tratamiento seguidas de 1 semana de descanso) junto con el mejor tratamiento de soporte (BSC), y 138 pacientes recibieron placebo más BSC. La variable principal del estudio fue la supervivencia libre de progresión (PFS), donde se observó una mediana de 3.7 meses en el grupo fruquintinib frente a 1.8 meses en el grupo placebo, con HR de 0.26 (IC 95%: 0.21–0.34;  $p < 0.001$ ), lo que indica una reducción del 74% en el riesgo de progresión o muerte. Con un seguimiento de 13.3 meses para fruquintinib y 13.24 meses para placebo, la mediana de sobrevida global (OS) fue de 9.3 meses para fruquintinib frente a 6.6 meses para placebo (HR: 0.65; IC 95%: 0.51–0.83;  $p < 0.001$ ), con una separación temprana y sostenida de las curvas de Kaplan Meier las curvas a favor del grupo de fruquintinib. En los subgrupos de pacientes que recibieron 2 o 3 líneas de tratamiento previo la OS tuvo HR 0.60 (IC 95%: 0.46-0.80), y más de 3 líneas de tratamiento la HR fue de 0.67 (IC 95%: 0.43-1.05) y aquellos que habían recibido tanto anti-VEGF y anti-EGFR la HR fue de 1.36 (IC 95%: 0.38-4.93). ([página 622](#)) Además, se reportó una tasa de control de la enfermedad (DCR) del 62.2% en el grupo tratado con fruquintinib, en comparación con el 12.3% en el grupo placebo. En términos de calidad de vida, evaluada mediante los cuestionarios EORTC QLQ-C30, los pacientes que recibieron fruquintinib mostraron un deterioro más lento en aspectos como la función física y el dolor, en comparación con los pacientes que recibieron placebo. En cuanto a la seguridad, el 96% de los pacientes del grupo fruquintinib experimentaron al menos un evento adverso (EA), frente al 93% en el grupo placebo. Los eventos adversos serios (SAE) fueron más frecuentes en el grupo fruquintinib (15.5%) en comparación con el grupo placebo (5.8%). Los cinco principales eventos adversos observados en el grupo fruquintinib fueron hipertensión (21.2%), astenia o fatiga (19.8%), diarrea (15.5%), síndrome mano-pie (10.4%) y disminución del apetito (9.7%).

**Estudio FRESCO-2 (NCT04322539 / 2019-013-GLOB1)** de fase III, internacional, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, diseñado para evaluar la eficacia y seguridad de fruquintinib en pacientes con cáncer colorrectal metastásico refractario que habían recibido previamente tratamientos estándar, incluyendo quimioterapia con

fluoropirimidina, oxaliplatino e irinotecán, terapias dirigidas anti-VEGF y terapia anti-EGFR, cuando estaba indicado (RAS tipo salvaje), y que haya progresado o ser intolerante a TAS-102 y/o a regorafenib. Fueron elegibles un total de 691 pacientes, distribuidos en una proporción 2:1, con 461 asignados al grupo fruquintinib 5 mg vía oral cada 3 semanas por 1 de descanso y 230 al grupo placebo. Los pacientes se estratificaron según terapia previa (regorafenib vs trifluridina-tipiracilo (TAS102) vs regorafenib y TAS102), por el estado de RAS (nativo vs mutado) y por la duración de la enfermedad metastásica ( $\leq 18$  meses vs  $> 18$  meses). Ambos grupos recibieron el mejor tratamiento de soporte (BSC). La mediana de edad fue de 64 años en ambos brazos, el 63% presentó la mutación en RAS. El 74% de pacientes presentaba metástasis hepática en el grupo fruquintinib vs 68% en el grupo placebo; la duración de la enfermedad mayor de 18 meses se encontró en el 93% de los pacientes y más del 72% de los pacientes habían recibido más de 3 líneas de tratamiento previas (mediana de líneas previas de 4), el 52% había recibido TAS102, el 8% regorafenib y casi el 40% ambos. La mediana de seguimiento fue de 11.3 meses en el grupo fruquintinib y 11.2 meses en el grupo placebo, la sobrevida global (OS) en el grupo tratado con fruquintinib fue de 7.4 meses frente a 4.8 meses en el grupo placebo, HR de 0.66 (IC 95%: 0.55–0.80;  $p < 0.001$ ), con una temprana separación sostenida a lo largo del estudio de las curvas de Kaplan Meier. El subgrupos, la OS para pacientes con ECOG 0 la HR fue de 0.77 (IC 95%: 0.573-1.05), los pacientes que habían recibido terapia previa con TAS-102 la HR fue 0.723 (IC 95%: 0.557-0.938), los que habían recibido regorafenib la HR fue 0,772 (IC 95%: 0.379-1.573) y los que habían recibidos ambas la HR fue de 0.600 (IC 95%: 0.447-0.805). Con respecto al estatus del gen RAS tipo salvaje la OS tuvo HR 0.667 (IC 95%: 0.489-0.909), RAS mutante con HR 0.683 (IC 95%: 0.539-0.865). La supervivencia libre de progresión (PFS) tuvo una mediana de 3.7 meses en el grupo fruquintinib frente a 1.8 meses en el grupo placebo (HR: 0.32; IC 95%: 0.27–0.39;  $p < 0.001$ ). La calidad de vida, evaluada mediante cuestionarios estandarizados (EORTC QLQ-C30 y EQ-5D-5L), mostró un deterioro más lento en el grupo fruquintinib, especialmente en dimensiones como la función física y el dolor. Además, la tasa de control de la enfermedad fue del 55.5% para fruquintinib, en contraste con el 16.1% del grupo placebo. En cuanto a la seguridad, el 92.4% de los pacientes que recibieron fruquintinib experimentaron al menos un evento adverso (EA), frente al 85.1% en el grupo placebo. Los eventos adversos graves (grado  $\geq 3$ ) se presentaron en el 62.7% de los pacientes del grupo fruquintinib y en el 50.4% del grupo placebo. Los cinco eventos adversos más comunes en el grupo fruquintinib fueron hipertensión (13.6%), síndrome mano-pie (10.2%), diarrea (7.2%), proteinuria (6.9%) y fatiga (6.5%). Entre los eventos adversos graves más relevantes se incluyeron hipertensión, diarrea severa, tromboembolia venosa, hemorragia y perforación gastrointestinal, aunque su incidencia fue baja y se consideraron manejables con intervención médica adecuada.

Con base en la información analizada, la Sala considera que existe incertidumbre al efectuar el balance beneficio-riesgo, considerando que, si bien hay diferencias significativas en el desenlace de sobrevida global, el perfil de eventos adversos, incluidos grado III, también muestra diferencias notables frente al grupo placebo; por lo tanto, la Sala recomienda requerir al interesado para que explique:

- La ausencia de comparaciones directa cabeza/cabeza con terapia estándar en la indicación propuesta, incluyendo (TAS102).
- El resultado del análisis de comparaciones indirectas con la terapia estándar (TAS102).
- Las razones para solicitar la declaración de nueva entidad química, considerando que ya existen en el mercado agentes farmacológicos que están dirigidos a la misma diana terapéutica que la del producto de la referencia.
- Información clínica adicional con énfasis en los aspectos en seguridad de los estudios postcomercialización, incluyendo lo atinente a: hipertensión arterial, síndrome eritrodisestesia palmo-plantar, proteinuria, fatiga e hipotiroidismo, entre otros.

Adicionalmente, la Sala solicita al interesado justificar el texto “...o no se consideran candidatos para estas...” en la indicación propuesta.

Finalmente, la Sala considera que el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad los cuales se relacionarán y detallarán en el acto administrativo.

### 3.1.1.9 SPRAVATO® ESKETAMINA 28 mg

Expediente : 20270094  
Radicado : 20231341615  
Fecha : 28/12/2023  
Interesado : JANSSEN CILAG S.A.

**Composición:** Esketamina

**Forma farmacéutica:** Solución nasal

**Indicaciones:**

SPRAVATO® está indicado para la depresión resistente al tratamiento (DRT) (Trastornodepresivo mayor en adultos que no han respondido adecuadamente a al menos dos antidepresivos diferentes de dosis y duración adecuadas para tratar el episodio depresivo actual).

SPRAVATO® está indicado, en conjunto con terapia antidepresiva oral, para la rápida reducción de los síntomas depresivos en pacientes adultos con trastorno depresivo mayor con ideación o comportamiento suicida agudo.

No se ha demostrado que SPRAVATO® sea efectivo para prevenir el suicidio o para reducir la ideación o el comportamiento suicida. El uso de SPRAVATO® no excluye la necesidad de

hospitalización, si está clínicamente justificado, incluso si los pacientes experimentan una mejoría después de una dosis inicial de SPRAVATO®.

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

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto versión CCDS de 8 de noviembre de 2023 allegados mediante radicado 20231341615.
- IPP versión CCDS de 8 de noviembre de 2023 allegados mediante radicado 20231341615

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20231341615 el interesado solicita evaluación farmacológica con fines de registro sanitario, declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el Decreto 2085 de 2002 y aprobación de inserto e IPP versión CCDS de 8 de noviembre de 2023 allegados mediante radicado 20231341615, para el medicamento Spravato solución para atomización nasal 28 mg, principio activo esketamina, en las indicaciones: ***“SPRAVATO® está indicado para la depresión resistente al tratamiento (DRT) (Trastorno depresivo mayor en adultos que no han respondido adecuadamente a al menos dos antidepresivos diferentes de dosis y duración adecuadas para tratar el episodio depresivo actual). SPRAVATO® está indicado, en conjunto con terapia antidepresiva oral, para la rápida reducción de los síntomas depresivos en pacientes adultos con trastorno depresivo mayor con ideación o comportamiento suicida agudo.***

***No se ha demostrado que SPRAVATO® sea efectivo para prevenir el suicidio o para reducir la ideación o el comportamiento suicida. El uso de SPRAVATO® no excluye la necesidad de hospitalización, si está clínicamente justificado, incluso si los pacientes experimentan una mejoría después de una dosis inicial de SPRAVATO®”.***

Como evidencia de eficacia y seguridad, el interesado allega los siguientes dos estudios:

**Estudio NCT04338321 (54135419TRD3013):** Estudio de fase III aleatorizado, abierto, ciego y controlado con activo, que comparó la eficacia y seguridad de la esketamina con dosis flexibles de quetiapina de liberación prolongada (XR) en 676 participantes adultos y ancianos con depresión resistente al tratamiento - DRT (336 en el grupo de esketamina y 340 en el grupo de quetiapina XR). Los participantes recibieron esketamina intranasal (56 u 84 mg en adultos; o 28,56 u 84 mg en participantes de edad avanzada y adultos de ascendencia japonesa) o quetiapina XR oral, ambas en combinación con un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (SSRI) / inhibidor de la recaptación de serotonina-norepinefrina (SNRI) continuo. Los participantes elegibles eran adultos de 18 a 74 años,

40

Acta No. 06 de 2025 SEMPB Cuarta parte  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

que cumplieran los criterios diagnósticos del DSM-5 para TDM de episodio único o TDM recurrente, sin rasgos psicóticos, basados en la evaluación clínica y confirmados por la mini Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional (MINI), y tenían una puntuación total del Inventario de Síntomas Depresivos-Clasificados por el Médico, 30 ítems (IDS-C30) de  $\geq 34$ , lo que corresponde a una depresión de moderada a grave; debían estar en tratamiento antidepresivo, que incluía un SSRI/SNRI con falta de respuesta (menos de 25% de mejoría de los síntomas), el tratamiento antidepresivo actual debía ir inmediatamente precedido de falta de respuesta a al menos 1 pero no más de 5 tratamientos consecutivos diferentes (todos dentro del episodio depresivo moderado a severo actual), incluidas al menos 2 clases diferentes de antidepresivos.

El estudio comprendió 4 Fases: una fase de selección de hasta 14 días, una fase de tratamiento agudo de 8 semanas, una fase de tratamiento de mantenimiento de 24 semanas y una fase de seguimiento de seguridad de 2 semanas. La duración total del estudio fue de aproximadamente 36 semanas. La eficacia primaria se evaluó con base en la remisión en la semana 8, definida mediante un criterio estricto de puntuación total  $\leq 10$  en la Escala de Calificación de la Depresión de Montgomery-Asberg (MADRS). La eficacia también se evaluó en función de la proporción de participantes sin recaídas hasta la semana 32 después de la remisión en la semana 8.

Con respecto a los resultados de eficacia, 91 (27.1%) participantes del grupo esketamina y 60 (17.6%) participantes en el grupo quetiapina XR alcanzaron la remisión en la semana 8; con una diferencia de tratamiento del 9.44 (IC95%: 3.19 – 15.68) y un odds ratio ajustado de 1.74 (IC95%: 1.20 - 2.52) valor-p = 0.003 (valor-p de Cochran–Mantel–Haenszel (CMH), ajustado por grupos de edad (18-64;  $\geq 65$ ) y número total de fracasos del tratamiento) a favor de esketamina. El número de participantes en remisión en la semana 8 y sin recaídas en la semana 32 fue de 73 (21.7%) en el grupo esketamina y de 48 (14.1%) en el grupo quetiapina XR; con una diferencia de tratamiento del 7.61 (IC95%: 1.85 - 13.37) y un odds ratio ajustado de 1.72 (IC95%: 1.15 - 2.57) Valor-p = 0.008 a favor de esketamina.

Con respecto a la seguridad, los hallazgos fueron consistentes con el perfil de seguridad establecido de ambos fármacos del estudio, y no se identificaron nuevas señales de seguridad. Se informaron eventos adversos emergentes del tratamiento (EAET) en 307 (91.9%) participantes del grupo de esketamina y en 262 (78%) participantes del grupo de quetiapina XR; 283 (84.7%) participantes del grupo de esketamina presentaron eventos adversos emergentes del tratamiento relacionados con el fármaco vs 208 (61.9%) participantes del grupo de quetiapina XR; eventos adversos graves en 19 (5.7%) participantes del grupo de esketamina vs 17 (5.1%) participantes del grupo de quetiapina XR. Se notificaron dos muertes en el estudio, una en cada grupo de tratamiento y no estuvieron relacionadas con el fármaco del estudio. Los EAET más frecuentes en el grupo de esketamina fueron mareos (46.7%), náuseas (29.3%), disociación (28.1%), cefalea (24.6%) y vértigo (18.9%). Los efectos secundarios adversos más frecuentes notificados

en el grupo de quetiapina XR fueron somnolencia (23.2%), cefalea (12.8%), aumento de peso (12.5%) y fatiga (10.1%). Los eventos adversos graves más comunes fueron los trastornos psiquiátricos, notificados en 9 (2.7%) y 11 (3.3%) participantes en los brazos de esketamina y quetiapina XR, respectivamente.

**Estudio NCT02782104 (54135419TRD3008):** Estudio Fase III abierto, de extensión de seguridad y tolerabilidad a largo plazo, que incluyó 1148 participantes con una duración media de 45.8 meses (hasta 79 meses) de exposición a esketamina. Los participantes fueron adultos y ancianos con TRD que participaron en los estudios ESKETINTRD3001, ESKETINTRD3002, ESKETINTRD3003, ESKETINTRD3004, ESKETINTRD3005, o ESKETINTRD3006 (solo en centros de Estados Unidos).

El objetivo primario del estudio era evaluar la seguridad y tolerabilidad a largo plazo de la esketamina en participantes con TRD, con especial atención en efectos potenciales a largo plazo sobre la función cognitiva; acontecimientos adversos emergentes del tratamiento (TEAE), incluyendo TEAE de especial interés; efectos postdosis sobre la frecuencia cardiaca, presión arterial, frecuencia respiratoria y saturación de oxígeno en sangre (SpO<sub>2</sub>); y efectos potenciales sobre la ideación/comportamiento suicida.

No se identificaron nuevos problemas de seguridad o tolerabilidad en los 1148 participantes. Se informaron eventos adversos emergentes del tratamiento (EAET) en 1089 (94.9%) participantes, 858 (74.7%) participantes presentaron eventos adversos emergentes del tratamiento (TEAE) relacionados con el fármaco de estudio, 216 (18.8%) participantes con eventos graves y 72 (6.3%) participantes que presentaron eventos que provocaron la retirada del fármaco intranasal. Se notificaron 9 (0.8%) muertes: tres participantes murieron de eventos relacionados con COVID-19, 1 por causas desconocidas, 1 por lesiones múltiples (politraumatismo accidental), 2 por neumonía, 1 por suicidio y 1 por a infarto al miocardio. El infarto de miocardio fue considerado dudosamente relacionado por parte del investigador; todos los demás eventos se consideraron no relacionados.

Los eventos adversos más frecuentes ( $\geq 10\%$  de los participantes) fueron cefalea (36.9%), mareos (33.9%), náuseas (33.6%), disociación (25.5%), nasofaringitis (23.8%), somnolencia (23.1%), disgeusia (20.2%), dolor de espalda (20.0%), ansiedad y vértigo (18.6% cada uno), diarrea y artralgia (16.4% cada uno), vómito (15.9%), infección urinaria (15.8%), insomnio (14.1%), fatiga (13.7%), infección de las vías respiratorias superiores (12.6%), enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) (12.3%), gripe (11.7%), visión borrosa (10.8%), tos (10.3%) e hipoestesia (10.1%). La mayoría de los EAET fueron de intensidad leve o moderada. Los EAE graves (notificados por  $\geq 2\%$  de los participantes) fueron disgeusia (2.7%), cefalea (2.5%), disociación (2.4%), ansiedad (2.3%) y náuseas (2.2%). Estos EAE graves se produjeron el día de la dosis y se resolvieron el mismo día en  $>80.0\%$  de los casos. Con respecto al riesgo de abuso, el 53.8% de los participantes experimentaron 1 o más EAET que sugerían un potencial riesgo de abuso. Los EAET más frecuentes ( $\geq 10\%$  de los

participantes) fueron mareos (33.9%), disociación (25.5%) y somnolencia (23.1%). Hubo 3 EAE en esta categoría (estado confusional - 2 participantes; trastorno psicótico - 1 participante), todos los cuales ocurrieron en un día sin dosis. El investigador consideró que todos los EAS no estaban relacionados con la esketamina y se resolvieron. La mayoría de los acontecimientos de esta categoría fueron transitorios; de los que ocurrieron el día de la dosis, más del 97% se resolvieron el mismo día.

Con respecto al riesgo de suicidio, el 7.1% de los participantes experimentaron 1 o más EAET potencialmente relacionados con la ideación suicida (5.3%, 61 participantes), intento de suicidio (1.4%, 16 participantes), autolesión intencionada (0.7%, 8 participantes), comportamiento suicida (0.3%, 4 participantes), sobredosis intencionada (0.3%, 3 participantes), suicidio consumado (0.1%, 1 participante), depresión suicida (0.1%, 1 participante) e ideación autolesiva (0.1%, 1 participante). En general, no se observaron efectos de la edad en relación con los EAE relacionados con la ideación suicida. Hubo 36 EAS potencialmente relacionados con la ideación suicida en 31 participantes. Todos los acontecimientos fueron considerados por el investigador como dudosamente relacionados o no relacionados con la esketamina. La tasa de suicidios consumados y la tasa de intentos de suicidio por cada 100 pacientes-año en este estudio a largo plazo fueron de 0.026 y 0,42, respectivamente.

La Sala recomienda requerir al interesado para que allegue evidencia clínica que respalde la indicación ***“SPRAVATO® está indicado, en conjunto con terapia antidepresiva oral, para la rápida reducción de los síntomas depresivos en pacientes adultos con trastorno depresivo mayor con ideación o comportamiento suicida agudo. No se ha demostrado que SPRAVATO® sea efectivo para prevenir el suicidio o para reducir la ideación o el comportamiento suicida. El uso de SPRAVATO® no excluye la necesidad de hospitalización, si está clínicamente justificado, incluso si los pacientes experimentan una mejoría después de una dosis inicial de SPRAVATO®”.***

Justificar la indicación ***“... en conjunto con terapia antidepresiva oral, para la rápida reducción de los síntomas depresivos en pacientes adultos con trastorno depresivo mayor con ideación o comportamiento suicida agudo. No se ha demostrado que SPRAVATO® sea efectivo para prevenir el suicidio o para reducir la ideación o el comportamiento suicida. El uso de SPRAVATO® no excluye la necesidad de hospitalización, si está clínicamente justificado, incluso si los pacientes experimentan una mejoría después de una dosis inicial de SPRAVATO®”*** dado que la evidencia clínica presentada no demuestra que disminuya la ideación o comportamiento suicida.

Justificar la elección de quetiapina en terapia de adición como comparador teniendo en cuenta que existen otras alternativas que se seleccionan dependiendo de las características del paciente.

**Explicar la ausencia de diferencia estadísticamente significativa en el subgrupo de pacientes que recibió inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y las implicaciones de este resultado para la selección de los pacientes que se puedan beneficiar del tratamiento en combinación esketamina.**

**Justificar la indicación en monoterapia dado que el estudio NCT04338321 (54135419TRD3013) se utilizó como terapia de adición y en los estudios comparado con placebo los resultados fueron heterogéneos y no permiten establecer un balance beneficio-riesgo favorable en monoterapia.**

**Explicar por qué no incluye en la indicación que la falta de respuesta a dos antidepresivos de diferente grupo terapéutico es en el episodio depresivo moderado a severo actual, tal como se deriva de los criterios de inclusión del estudio NCT04338321 (54135419TRD3013).**

**Explicar el impacto del diseño abierto del estudio con comparador activo (quetiapina) en el tamaño del efecto en las variables evaluadas y en el nivel de incertidumbre en los resultados del estudio.**

**Justificar la solicitud de nueva entidad química con protección de datos del Decreto 2085 de 2002, ya que la Sala considera que se encuentra dentro de las excepciones definidas en el parágrafo del artículo 1; adicionalmente, es similar a la ketamina (la cual se encuentra en Normas farmacológicas) y, por tanto, está excluida de protección con base en el literal b del artículo 4 del precitado Decreto.**

**Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad los cuales se relacionarán y detallarán en el acto administrativo.**

**En cuanto al plan de gestión de riesgos (PGR) una vez revisado el PGR versión 5.1 para el producto SPRAVATO®, se solicita al interesado:**

**Aclarar si el Plan de Gestión de Riesgos allegado para el producto SPRAVATO® versión 5.1 aplicará en Colombia, de ser así allegar los materiales propuestos en la MMR como Guías para el profesional de salud, para paciente, Check list, registro de uso de medicamentos psiquiátricos en el embarazo en idioma español para aprobación.**

**Aclarar en el plan de mitigación de riesgos relacionado con el modelo de distribución de la esketamina a que se refiere el interesado con el término “entorno médico”, o si se refiere a que el medicamento va a ser de “Uso Intrahospitalario” exclusivamente.**

**Asimismo, la responsabilidad del monitoreo para minimizar el riesgo importante identificado de abuso o dependencia es trasladado por parte del interesado exclusivamente al Fondo Nacional de Estupefacientes (FNE). En consecuencia, la Sala**

recomienda requerir el detalle del programa de acceso controlado mencionado por el interesado.

### 3.1.1.10 TRUQAP® 160 mg

Expediente : 20270574  
Radicado : 20231344668 / 20241169625 / 20241169532  
Fecha : 29/12/2023  
Interesado : ASTRAZENECA COLOMBIA S.A.S.

**Composición:** Cada tableta contiene 160 mg de capivasertib

**Forma farmacéutica:** Tableta recubierta

#### **Indicaciones:**

Truqap® está indicado en combinación con fulvestrant para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico positivo para receptor hormonal (RH), negativo para el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2), con una o más alteraciones PIK3CA/AKT/PTEN, después de progresión con al menos un régimen endocrino en el contexto metastásico o recurrencia durante o dentro de 12 meses de completar la terapia adyuvante.

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

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto versión Doc ID-005331049 v2.0 de noviembre de 2023 allegados mediante radicado 20231344668
- IPP versión Doc ID-005331009 v2.0 de noviembre de 2023 allegados mediante radicado 20231344668

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20231344668 se solicita evaluación farmacológica para capivasertib tabletas 160 mg (Truqap®) en la indicación *“en combinación con fulvestrant para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico positivo para receptor hormonal (RH), negativo para el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2), con una o más alteraciones PIK3CA/AKT/PTEN, después de progresión con al menos un régimen endocrino en el contexto metastásico o recurrencia durante o*

**dentro de 12 meses de completar la terapia adyuvante”. Así mismo, solicita declaración de nueva entidad química, con protección de datos, aprobación de inserto versión Doc ID-005331049 v2.0 de noviembre de 2023 e información para prescribir versión Doc ID-005331009 v2.0 de noviembre de 2023.**

Como soportes presenta estudios preclínicos en modelos *in vitro* y animales de experimentación suficientes para la naturaleza del principio activo (inhibidor de tirosinasa), que incluyeron estudios farmacocinéticos, farmacodinámicos, toxicidad de dosis única y múltiple, toxicidad reproductiva, genotoxicidad en los que se evidenció que los principales órganos/sistemas diana identificados en los estudios de toxicidad de dosis repetidas fueron la señalización de la insulina, la función renal y el corazón. Los estudios de toxicidad reproductiva mostraron aumento de la pérdida postimplantación, variaciones viscerales y disminución del peso fetal.

Como soporte clínico presenta 3 estudios en voluntarios sanos, el NCT04712396 (D3614C00004) evaluó la interacción de capivasertib con itraconazole, el NCT04944771 (D3614C00005) evaluó el efecto de la ingesta alimentaria en la farmacocinética de capivasertib y el NCT05419401 (D3614C00007) evaluó la farmacocinética de capivasertib. También presenta 4 estudios en pacientes con tumores sólidos avanzados, el NCT04958226 (D3614C00003) evaluó el efecto de dosis repetidas de capivasertib en la farmacocinética de midazolam, el NCT01895946 (OAK, D3610C00007) comparó dos formulaciones de capivasertib y evaluó el efecto de la ingesta alimentaria en la farmacocinética seguridad y tolerabilidad y los NCT01226316 (D3610C00001) y NCT01353781 (D3610C00004) evaluaron la seguridad, tolerabilidad, farmacocinética y actividad tumoral preliminar de capivasertib en dosis ascendentes. Así mismo, presenta el estudio NCT01625286 (BEECH, D3610C00002), que evaluó la seguridad de capivasertib cuando se combinó con paclitaxel en pacientes con cáncer de mama avanzado o metastásico; seguido de una fase de expansión con asignación aleatoria de capivasertib en combinación con paclitaxel frente a paclitaxel más placebo en pacientes con cáncer de mama avanzado o metastásico ER positivo, estratificado según el estado de la mutación PIK3CA.

Como soporte clínico principal para la indicación solicitada presenta el estudio NCT04305496 (CAPItello-291, *A Phase III Double-blind Randomised Study Assessing the Efficacy and Safety of Capivasertib + Fulvestrant Versus Placebo + Fulvestrant as Treatment for Locally Advanced (Inoperable) or Metastatic Hormone Receptor Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Negative (HR+/HER2-) Breast Cancer Following Recurrence or Progression On or After Treatment with an Aromatase Inhibitor*), en curso, de fase 3, doble ciego, que incluye 705 pacientes con cáncer de mama localmente avanzado (inoperable) o metastásico HR+/HER2 después de una recurrencia/progresión durante o después del tratamiento con un inhibidor de aromatasa (IA) con o sin inhibidor

46

Acta No. 06 de 2025 SEMPB Cuarta parte  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

de CDK4/6, los que fueron asignados aleatoriamente para recibir capivasertib 400 mg por vía oral dos veces al día, los días 1 a 4 de cada semana de un ciclo de tratamiento de 28 días más fulvestrant 500 mg IM el día 1 de las semanas 1 y 3 del ciclo 1, y luego el día 1, semana 1 de cada ciclo posterior (N = 355) o placebo más fulvestrant (N = 350). En el análisis primario, con fecha de corte de datos 15 de agosto de 2022, se informa que el 17,7 % (63/355) de los pacientes todavía estaban en tratamiento con capivasertib, mientras que el 12,3 % (43/350) recibían placebo. La mediana de duración del tratamiento con capivasertib fue de 5,4 meses y con placebo fue de 3,6 meses. En el grupo de capivasertib más fulvestrant, la mediana de duración del tratamiento con fulvestrant fue de 5,8 meses, en comparación con 3,7 meses en el grupo de placebo-fulvestrant. Se suspendió capivasertib en el 82,3% (292 pacientes) de los pacientes y placebo en el 87,7% (307 pacientes). El motivo principal de la interrupción fue la progresión de la enfermedad, que ocurrió en el 58,9% (209 pacientes) de los pacientes con capivasertib más fulvestrant y en el 78,0% (273 pacientes) de los pacientes con placebo-fulvestrant.

El análisis primario se realizó después de la aparición de 551 eventos de progresión de la enfermedad o muerte (258 eventos en el grupo de capivasertib+fulvestrant y 293 en el grupo de placebo-fulvestrant) y en el grupo con alteración de la vía AKT, en la que se produjeron 236 eventos de progresión o muerte (121 eventos en el grupo de capivasertib+fulvestrant y 115 en el grupo de placebo-fulvestrant). En la muestra general, la mediana de supervivencia libre de progresión según la evaluación del investigador fue de 7,2 meses en el grupo de capivasertib más fulvestrant, en comparación con 3,6 meses en el grupo de placebo-fulvestrant (HR de progresión o muerte, 0,60; IC del 95% 0,51 a 0,71; P <0,001). En el subgrupo con alteración de la vía AKT, se habían producido 236 eventos de progresión o muerte (121 eventos en el grupo de capivasertib más fulvestrant y 115 en el grupo de placebo-fulvestrant), la mediana de supervivencia libre de progresión fue de 7,3 meses en el grupo de capivasertib más fulvestrant, en comparación con 3,1 meses en el grupo de placebo-fulvestrant (HR=0,50; IC del 95 %, 0,38 a 0,65; P <0,001). En el momento del análisis primario de la supervivencia sin progresión los datos de sobrevida global son inmaduros y no sugieren un efecto perjudicial en la supervivencia del tratamiento con capivasertib más fulvestrant en comparación con placebo más fulvestrant en la muestra general o el grupo con tumores con alteración de la vía AKT.

Tanto el grupo de capivasertib+fulvestrant como el de placebo-fulvestrant mantuvieron el estado de salud global y la calidad de vida, con cambios generales medios desde el inicio en la puntuación EORT QLQ-C30 en las visitas durante el período de tratamiento de -2,52 puntos y -5,62 puntos, respectivamente. La diferencia entre los grupos fue de 3,10 puntos (IC del 95%, 0,21 a 5,98).

Los eventos adversos comunes en el grupo de capivasertib más fulvestrant incluyeron diarrea (72,4% frente al 20,0% de los del grupo de placebo- fulvestrant), erupción cutánea

47

Acta No. 06 de 2025 SEMPB Cuarta parte  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

(como término agrupado; en el 38,0% y 7,1%, respectivamente) y náuseas (en el 34,6% y 15,4%); se produjo hiperglicemia en el 16,3% con capivasertib más fulvestrant y en el 3,7% con placebo-fulvestrant. Los eventos adversos de grado 3 o superior, más notificados incluyeron erupción cutánea (como término agrupado; en el 12,1 % de los pacientes del grupo de capivasertib más fulvestrant y en el 0,3 % de los del grupo de placebo-fulvestrant), diarrea (en el 9,3 % y 0,3%, respectivamente) e hiperglucemia (en 2,3% y 0,3%). La población con alteración de la vía AKT tenía un perfil de seguridad similar.

Los eventos adversos serios ocurrieron en 57 pacientes, fueron más frecuentes con capivasertib+fulvestrant (16,1% frente a 8,0% con placebo-fulvestrant). Cuatro muertes (1,1%) en el grupo de capivasertib+fulvestrant y una en el grupo de placebo-fulvestrant se produjeron por diversas razones, no relacionadas con el tratamiento. Los eventos adversos provocaron interrupciones de la dosis (34,9%), reducciones de la dosis (19,7%) e interrupción (13,0%) en el grupo de capivasertib, en comparación con tasas más bajas en el grupo de placebo en un 10,3%, 1,7% y 2.3 % respectivamente.

Como información de soporte adicional presenta el estudio NCT01992952 (FAKTION , *A Phase 1b/2 Randomised Placebo Controlled Trial of Fulvestrant +/- AZD5363 in Postmenopausal Women With Advanced Breast Cancer Previously Treated With a Third Generation Aromatase Inhibitor*), de fase 1b/2, que incluyó mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama avanzado ER+/HER2- previamente tratado con una IA de tercera generación, en la fase 1b se estableció la dosis a utilizar en la fase 2, en esta fase hubo doble ciego y se incluyeron 140 pacientes que fueron asignadas aleatoriamente para recibir capivasertib más fulvestran (69) o placebo más fulvestran (71), se encontró que la mediana de la supervivencia libre de progresión (SLP) entre quienes recibieron capivasertib en combinación con fulvestrant fue de 10,3 en comparación con 4,8 meses con placebo más fulvestrant (HR=0.58; 95% CI: 0.39, 0.84; p = 0.004) y sobrevida global de 29.3 versus 23.4 meses con HR de 0.66 (IC 95% = 0.45%-0.97%; P = .035); análisis de subgrupo sugieren que resultados favorables están orientados por el efecto en las pacientes con alteraciones tumorales de las vías PIK3CA/AKT1/PTEN.

La Sala considera que la evidencia presentada para soportar el uso de capivasertib en la indicación *“en combinación con fulvestrant para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico positivo para receptor hormonal (RH), negativo para el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2), con una o más alteraciones PIK3CA/AKT/PTEN, después de progresión con al menos un régimen endocrino en el contexto metastásico o recurrencia durante o dentro de 12 meses de completar la terapia adyuvante”* demuestra un efecto en la variable subrogada en la variable libre de progresión, no permite concluir un efecto favorable en sobrevida global, ni en calidad de vida, sin embargo, se evidencia un incremento en eventos adversos serios.

La Sala recomienda requerir al interesado para que:

- Justifique el uso de placebo con fulvestrant a la luz de las alternativas terapéuticas existentes.
- Justifique la inclusión en la indicación de pacientes en estado funcional ECOG mayor o igual a 2 en contexto metastásico, dado que ellos no fueron incluidos en el estudio principal.
- Presente datos más maduros de sobrevida global del estudio en curso NCT04305496, teniendo en cuenta que no se ha demostrado una clara correlación entre sobrevida libre de progresión y sobrevida global.
- Explique la falta de correlación entre el incremento de eventos adversos de grado 3 y más con las evaluaciones de calidad de vida.

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad los cuales se relacionarán y detallarán en el acto administrativo.

En cuanto al plan de gestión de riesgos (PGR) una vez revisado el PGR versión 1.0 para el producto Truqap, se solicita al interesado:

Justificar la no inclusión de "Seguridad en pacientes con diabetes tipo 1 y tipo 2 (que requieren tratamiento con insulina o HbA1c  $\geq$  8,0 %)" y "Uso en pacientes con anomalías clínicamente importantes del ritmo cardíaco" dentro de las preocupaciones de seguridad del producto.

#### 3.1.1.11 TEPMETKO®

Expediente : 20270654  
Radicado : 20231344782  
Fecha : 29/12/2023  
Interesado : MERCK S.A.

**Composición:** Cada tableta recubierta contiene 225 mg de tepotinib (equivalente a 250 mg de tepotinib clorhidrato hidratado)

**Forma farmacéutica:** Tableta recubierta

#### Indicaciones:

Tepmetko® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) avanzado que presenta alteraciones de omisión del exón 14 receptor de tirosina quinasa de MET (METex14).

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

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto versión ID: 78691\_4903035\_6434820 de marzo de 2023 allegados mediante radicado 20231344782

**CONCEPTO:** Revisada la información allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20231344782 se solicita evaluación farmacológica y declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el Decreto 2085 de 2002, para el principio activo tepotinib 225 mg tableta recubierta en la indicación “...tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) avanzado que presenta alteraciones de omisión del exón 14 receptor de tirosina quinasa de MET (METex14)”; asimismo, aprobación de inserto versión ID: 78691\_4903035\_6434820 de marzo de 2023.

Como soporte el interesado presenta el estudio NCT02864992 (VISION), un ensayo clínico de fase II realizado en 130 sitios de 11 países que tenía como objetivo evaluar la respuesta antitumoral y el perfil de seguridad de tepotinib en pacientes adultos mayores de 18 años con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) avanzado o metastásico y mutaciones del exón 14 de MET con enfermedad medible según RECIST v1.1. y buen estado funcional (ECOG 0 o 1) sin mutaciones en EGFR o reordenamientos de ALK. El mencionado estudio utilizó tres cohortes: pacientes con mutaciones en el exón 14 de MET; enfermedad amplificada por MET, sin mutación del exón 14 y análisis confirmatorio de pacientes con mutaciones del exón 14. La detección de mutaciones se realizó mediante biopsia líquida (cfDNA) y biopsia de tejido. Se permitieron hasta dos tratamientos previos y pacientes con metástasis cerebrales estables.

Como criterios de valoración primario se evaluó la respuesta objetiva confirmada (respuesta parcial o completa), evaluada por comité independiente. Como criterios secundarios la duración de la respuesta, supervivencia libre de progresión, la supervivencia global y la evaluación del estado de salud y calidad de vida con cuestionarios EORTC QLQ-C30, QLQ-LC13 y EQ-5D-5L.

Se evaluó la seguridad mediante el reporte de eventos adversos evaluados según CTCAE v4.03 y el análisis de biomarcadores cfDNA antes, durante y después del tratamiento para evaluar la respuesta molecular. No se realizaron comparaciones estadísticas formales. Los resultados fueron descriptivos. Se definieron tres grupos de análisis (biopsia líquida, biopsia de tejido, grupo combinado). El análisis primario se realizó tras al menos 9 meses de seguimiento en al menos 60 pacientes. Se utilizaron curvas de Kaplan-Meier para analizar duración de respuesta, supervivencia libre de progresión y general. Como resultados de eficacia se encontró una tasa de respuesta objetiva del 46% según una

50

Acta No. 06 de 2025 SEMPB Cuarta parte  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

revisión independiente y del 56% según la evaluación del investigador. Todas las respuestas fueron parciales. La mediana de duración de la respuesta fue de hasta 15.7 meses en el grupo de biopsia de tejido, la mediana de supervivencia libre de progresión fue de 8.5 meses en el grupo combinado y de 11 meses en el grupo de biopsia de tejido, la mediana de supervivencia global fue de 17.1 meses. Todas las respuestas fueron rápidas, con inicio generalmente dentro de las primeras 6 semanas de tratamiento.

Los resultados de seguridad mostraron que el 98% de los pacientes presentaron eventos adversos durante el tratamiento, y el 89% de estos fueron considerados relacionados con tepotinib. Los eventos adversos de grado 3 o superior ocurrieron en el 28% de los pacientes, siendo el edema periférico el más común (7%), el tratamiento se interrumpió permanentemente en el 11% de los pacientes debido a eventos adversos, principalmente edema periférico, derrame pleural o disnea. Se notificaron 21 muertes durante el tratamiento, de las cuales solo una fue considerada relacionada con tepotinib.

La Sala considera que debido a que el estudio clínico principal es sin grupo control con reducido número de paciente, corto tiempo de seguimiento y la variable principal es subrogada, la evidencia es de baja o muy baja certeza, lo que limita el establecimiento de un balance beneficio-riesgo favorable. Adicionalmente, existen tratamientos disponibles para pacientes con *cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) avanzado independientemente de las alteraciones de omisión del exón 14 receptor de tirosina quinasa de MET (METex14)*, no es claro que estas alteraciones impliquen peor pronóstico o menor respuesta a los tratamientos disponibles, ni que tepotinib sea igual o superior a los tratamientos disponibles.

Por lo anterior, la Sala recomienda requerir al interesado para que presente evidencia clínica adicional de adecuada calidad metodológica que contribuya a disminuir la incertidumbre en la determinación del balance beneficio-riesgo, en particular que permita establecer el beneficio en sobrevida global y calidad de vida.

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad los cuales se relacionarán y detallarán en el acto administrativo.

En cuanto al plan de gestión de riesgos (PGR) una vez revisado el PGR versión 1.0 para el producto TEPMETKO, se solicita al interesado:

**Allegar en idioma español cuestionario para el seguimiento de Enfermedad pulmonar intersticial.**

### **3.1.1.12 DIACOMIT 500 POLVO PARA RECONSTITUIR A SUSPENSIÓN ORAL**

Expediente : 20270723  
Radicado : 20231344861 / 20241154102 / 20241282384  
Fecha : 11/01/2024  
Interesado : BIOCOTEX S.A.S

**Composición:** Cada sachet contiene 500 mg de Estiripentol

**Forma farmacéutica:** Polvo para suspensión oral en sachet

**Indicaciones:**

Diacomit está indicado en combinación con clobazam y valproato como terapia adyuvante para las convulsiones tónico-clónicas generalizadas refractarias en pacientes con epilepsia mioclónica grave de la infancia (EMGI, síndrome de Dravet) cuyas convulsiones no se controlan adecuadamente con clobazam y valproato.

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

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inclusión en el listado del anexo técnico 2 de la Resolución 1124 de 2016.
- Inserto versión 3 del 18 de octubre de 2024 allegado mediante radicado 20241282384
- IPP de 20 de septiembre de 2018 allegada mediante radicado 20231344861.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicados 20231344861 / 20241154102 / 20241282384 se solicita evaluación farmacológica, declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el Decreto 2085 de 2002, inclusión en el listado del anexo técnico 2 de la Resolución 1124 de 2016, Inserto versión 3 del 18 de octubre de 2024 allegado mediante Radicado 20241282384 e IPP de 20 de septiembre de 2018 allegada mediante Radicado 20231344861 para Estiripentol, Polvo para suspensión oral en sachet por 500 mg (Diacomit®) en la indicación “...en combinación con clobazam y valproato como terapia adyuvante para las convulsiones tónico-clónicas generalizadas refractarias en pacientes con epilepsia mioclónica grave de la infancia (EMGI, síndrome de Dravet) cuyas convulsiones no se controlan adecuadamente con clobazam y valproato”.

El interesado presenta estudios preclínicos en modelos in vitro y animales de experimentación suficientes para permitir la investigación clínica, que incluyeron estudios farmacocinéticos, farmacodinámicos, toxicidad, toxicidad reproductiva, genotoxicidad, carcinogenicidad en los que se evidenció que “el hígado fue el órgano diana independientemente de la especie o la duración del estudio. El riñón también fue el órgano diana en estudios a corto plazo tanto en roedores como en primates utilizando dosis más altas. El hígado como órgano diana también se observó en los estudios de carcinogenicidad a largo plazo tanto en ratas como en ratones, y no se identificaron órganos diana adicionales en estos estudios a largo plazo”.

En relación con el componente farmacocinético del producto, el interesado adjunta cinco estudios realizados en voluntarios sanos y un estudio adicional en pacientes con síndrome de Dravet. Los estudios fundamentales del producto de referencia para soportar la indicación solicitada corresponden a los ensayos clínicos NCT01505210 (STICLO Francia, BC.299) y NCT01361365 (STICLO Italia, BC.385), ambos de fase III, doble ciego, aleatorizados, controlados con placebo y de carácter multicéntrico. Estos estudios incluyeron tamaños muestrales de 41 y 23 pacientes, respectivamente, con asignación 1:1.

En ambos ensayos, se evaluó el uso de estiripentol en combinación con valproato y clobazam en niños con síndrome de Dravet. El desenlace primario fue la proporción de pacientes que alcanzaron una reducción superior al 50% en la frecuencia de convulsiones tónico-clónicas generalizadas, observándose diferencias significativas frente al grupo placebo: 71.4% vs. 5% en el estudio francés y 72% vs. 7% en el italiano. Los principales eventos adversos reportados fueron somnolencia, anorexia y pérdida de peso.

Análisis post hoc de estos estudios confirman el efecto sostenido del fármaco, incluyendo datos adicionales provenientes de extensiones abiertas. Asimismo, se presenta información del estudio DIAVEY, correspondiente a un reporte final de seguridad y efectividad post-comercialización de estiripentol en pacientes con síndrome de Dravet. En este estudio, el 57% de los pacientes presentó al menos uno de los siguientes eventos adversos: aumento de enzimas hepáticas, disminución del apetito, somnolencia y neutropenia. La tasa de abandono fue del 36.6%. No obstante, los autores concluyen que no se identificaron problemas de seguridad relevantes asociados al uso del fármaco.

Analizada la información presentada, la Sala considera que existe un balance beneficio-riesgo favorable entre eficacia, seguridad y calidad de vida para el producto de referencia.

En consecuencia, recomienda aprobar la evaluación farmacológica del producto de la referencia con la siguiente información:

**Composición:** Cada sachet contiene 500 mg de Estiripentol

**Forma farmacéutica:** Polvo para suspensión oral en sachet

**Indicaciones:**

Diacomit está indicado en combinación con clobazam y valproato como terapia adyuvante para las convulsiones tónico-clónicas generalizadas refractarias en pacientes con epilepsia mioclónica grave de la infancia (EMGI, síndrome de Dravet) cuyas convulsiones no se controlan adecuadamente con clobazam y valproato.

**Contraindicaciones:**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Antecedentes de psicosis en forma de episodios de delirio.

#### Precauciones y advertencias:

##### Carbamacepina, fenitoína y fenobarbital

No deben utilizarse estas sustancias unto con estiripentol para el tratamiento del síndrome de Dravet. La dosis diaria de clobazam y/o valproato debe reducirse en función de la aparición de reacciones adversas durante el tratamiento con estiripentol.

##### Ritmo de crecimiento de los niños

Dada la frecuencia de reacciones adversas gastrointestinales al tratamiento con estiripentol y valproato (anorexia, pérdida de apetito, náuseas, vómitos), debe vigilarse estrechamente el ritmo de crecimiento de los niños que sigan este tratamiento combinado.

##### Recuento sanguíneo

La administración de estiripentol, clobazam y valproato puede ir asociada a la neutropenia. Debe efectuarse una evaluación del recuento sanguíneo antes de iniciar el tratamiento con estiripentol. A menos que se indique lo contrario clínicamente, debe comprobarse el recuento sanguíneo cada 6 meses.

##### Función hepática

Debe efectuarse una evaluación de la función hepática antes de iniciar el tratamiento con estiripentol. A menos que se indique lo contrario clínicamente, debe comprobarse la función hepática cada 6 meses

##### Insuficiencia hepática o renal

A falta de datos clínicos específicos en pacientes con deficiencia de la función hepática o renal, no se recomienda el uso de estiripentol en pacientes con insuficiencia hepática o renal.

##### Substancias que interfieren con las enzimas CYP

El estiripentol es un inhibidor de las enzimas CYP2C19, CYP3A4 y CYP2D6 y puede aumentar significativamente la concentración plasmática de las sustancias metabolizados por estas enzimas, así como el riesgo de reacciones adversas. Los estudios in vitro hacen pensar que el metabolismo de fase 1 de estiripentol es catalizado por CYP1A2, CYP2C19 y CYP3A4 y, posiblemente, otras enzimas. Se recomienda precaución al combinar estiripentol con otras sustancias que inhiban o induzcan una o más de estas enzimas.

##### Población pediátrica

Los ensayos clínicos pivotaes no incluyeron niños menores de 3 años. Por consiguiente, se recomienda una estrecha vigilancia de los niños entre 6 meses y 3 años de edad que estén siguiendo el tratamiento a base de Diacomit.

Diacomit polvo para suspensión oral en sobres contiene aspartamo, una fuente de fenilalanina. No existen datos disponibles clínicos ni no clínicos para evaluar el uso de aspartamo en bebés menores de 12 semanas. Por tanto, puede ser perjudicial para las personas con fenilcetonuria. Los pacientes con malabsorción rara de glucosa-galactosa

no deben tomar este medicamento, ya que la fórmula contiene glucosa. Dado que el componente aromatizante contiene una pequeña cantidad de sorbitol, los pacientes con problemas hereditarios de intolerancia a la fructosa no deben tomar este medicamento. Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por sobre; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

#### **Sobredosis**

No se dispone de datos sobre sobredosis clínica. El tratamiento es un tratamiento de apoyo (medidas sintomáticas en las unidades de cuidados intensivos).

#### **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

El estiripentol tiene efectos importantes en la capacidad para conducir y utilizar máquinas, ya que puede provocar mareo y ataxia. Debe advertirse a los pacientes que no conduzcan ni utilicen máquinas hasta que no tengan una experiencia suficiente para evaluar si el medicamento afecta negativamente a sus capacidades.

#### **Reacciones adversas:**

#### **Resumen del perfil de seguridad**

Los efectos secundarios más comunes con estiripentol son la anorexia, la pérdida de peso, el insomnio, la somnolencia, la ataxia, la hipotonía y la distonía.

#### **Tabla de reacciones adversas**

Las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia son las siguientes: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ), desconocidas (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

| Sistema de clasificación de órganos (terminología MedDRA)            | Muy frecuentes                                | Frecuentes  | Poco frecuentes  | Raras                               |
|--|---|---|--|-------------------------------------|
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático                      |   | Neutropenia   |  | Trombocitopenia*                    |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición                         | Anorexia, pérdida de apetito, pérdida de peso |   |  |                                     |
| Trastornos psiquiátricos   | Insomnio                                      | Agresividad, irritabilidad, trastornos del comportamiento, comportamiento oposicional, hiperexcitabilidad, trastornos del sueño |  |                                     |
| Trastornos del sistema nervioso                                      | Somnolencia, ataxia, hipotonía, distonía      | Hipercinesias   |  |                                     |
| Trastornos oculares  |   |   | Diplopía   |                                     |
| Trastornos gastrointestinales  |   | Náuseas, vómitos  |  |                                     |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo                        |   |   | Fotosensibilidad, erupción, alergia cutánea, urticaria |                                     |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración |   |   | Fatiga   |                                     |
| Exploraciones complementaria   |   | Elevación de la $\gamma$ GT   |  | Pruebas de función hepática anormal |

\*Los datos sobre trombocitopenia se derivan tanto de ensayos clínicos como de la experiencia poscomercialización.

### Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Muchas de las reacciones adversas anteriores a menudo se deben a un aumento de los niveles plasmáticos de otros medicamentos anticonvulsivantes y pueden remitir cuando se reduce la dosis de estos medicamentos.

### **Notificación de sospechas de reacciones adversas**

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

### **Interacciones:**

#### **Posibles interacciones de medicamentos que afectan al estiripentol**

La influencia de otros medicamentos antiepilépticos en la farmacocinética del estiripentol no se ha determinado claramente.

No se conoce el impacto de los macrólidos y los fármacos antifúngicos azólicos, conocidos inhibidores de CYP 3A4 y sustratos de la misma enzima, en el metabolismo del estiripentol. Tampoco se conoce el efecto del estiripentol en el metabolismo de aquellos.

Los estudios *in vitro* hacen pensar que el metabolismo de fase 1 de estiripentol es catalizado por CYP1A2, CYP2C19 y CYP3A4 y, posiblemente, otras enzimas. Se recomienda precaución al combinar estiripentol con otras sustancias que inhiban o induzcan una o más de estas enzimas.

#### **Efecto del estiripentol en las enzimas del citocromo P450.**

Muchas de estas interacciones han sido confirmadas parcialmente por estudios *in vitro* y ensayos clínicos. El aumento de los niveles en estado estable con el uso combinado de estiripentol, valproato y clobazam es similar en adultos y en niños, aunque con una gran variabilidad interindividual.

A concentraciones terapéuticas, el estiripentol inhibe significativamente varias isoenzimas de CYP450: por ejemplo, CYP2C19, CYP2D6 y CYP 3A4. En consecuencia, pueden esperarse interacciones farmacocinéticas de origen metabólico con otros medicamentos. Estas interacciones pueden dar lugar a un aumento de los niveles sistémicos de estos principios activos, lo cual puede potenciar los efectos farmacológicos y aumentar las reacciones adversas.

Debe extremarse la precaución si las circunstancias clínicas exigen la combinación del estiripentol con sustancias metabolizadas por CYP2C19 (p.ej. citalopram, omeprazol) o CYP3A4 (p.ej. varios inhibidores de la proteasa del VIH, antihistamínicos como astemizol y la clorfeniramina, bloqueantes de los canales de calcio, estatinas, contraceptivos orales, codeína) debido a un mayor riesgo de reacciones adversas (véase más adelante en esta sección en lo relativo a medicamentos antiepilépticos). Se recomienda la vigilancia de la concentración plasmática y las reacciones adversas. Puede ser necesario un ajuste de la dosis.

Debe evitarse la coadministración con sustratos de CYP3A4 con un estrecho índice terapéutico, debido a un riesgo significativamente mayor de reacciones adversas graves.

Los datos sobre la posible inhibición de CYP 1A2 son limitados y, por tanto, no puede excluirse la interacción con la teofilina y la cafeína debido al aumento de los niveles de plasma de teofilina y cafeína que se podrían producir a través de la inhibición de su metabolismo hepático y que podría provocar toxicidad. No se recomienda su uso junto con el estiripentol. Esta advertencia no se limita a medicamentos, sino también a un número considerable de alimentos (por ejemplo: refrescos de cola, chocolate, café, té y bebidas energéticas) y productos nutritivos dirigidos a los niños: El paciente no debe tomar bebidas de cola, que contienen cantidades significativas de cafeína, o el chocolate, que contiene trazas de teofilina.

Dado que el estiripentol inhibió CYP 2D6 in vitro en concentraciones que se alcanzan clínicamente en el plasma, las sustancias metabolizadas por esta isoenzima, tales como betabloqueantes (propranolol, carvedilol, timolol), antidepresivos (fluoxetina, paroxetina, sertralina, imipramina, clomipramina), antipsicóticos (haloperidol) o analgésicos (codeína, dextrometorfano, tramadol), pueden ser objeto de interacciones metabólicas con el estiripentol. Puede ser necesario un ajuste de la dosis en el caso de las sustancias metabolizadas por CYP2D6 y dosificados individualmente.

#### Posible interacción del estiripentol con otros medicamentos

En ausencia de datos clínicos disponibles, debe extremarse la precaución con las siguientes interacciones con el estiripentol clínicamente relevantes:

##### *Combinaciones no deseadas (evitar a menos que sea estrictamente necesario)*

- **Alcaloides del cornucuelo del centeno (ergotamina, dihidroergotamina)**  
Ergotismo con posibilidad de necrosis de las extremidades (inhibición de la eliminación hepática del cornezuelo del centeno).
- **Cisaprida, halofantrina, pimozida, quinidina, bepridil**  
Aumento del riesgo de arritmias cardíacas, en especial arritmia de tipo torsades de pointes /“wave burst”.
- **Inmunosupresores (tacrolimus, ciclosporina, sirolimus)**  
Elevación de los niveles sanguíneos de inmunosupresores (reducción del metabolismo hepático).
- **Estatinas (atorvastatina, simvastatina, etc.)**  
Aumento del riesgo de reacciones adversas dependientes de la dosis, tales como rabdomiólisis (reducción del metabolismo hepático del fármaco reductor del colesterol)

#### Combinaciones que requieren precauciones

- **Midazolam, triazolam, alprazolam**  
Puede producirse un aumento de los niveles plasmáticos de benzodiazepinas a través de una reducción del metabolismo hepático, dando lugar a una sedación excesiva.

- **Clorpromacina**  
El estiripentol potencia el efecto depresor central de la clorpromacina.
  
- **Efectos en otros fármacos antiepilépticos**  
La inhibición de las isoenzimas de CYP450 CYP2C19 y CYP3A4 puede provocar interacciones farmacocinéticas (inhibición de su metabolismo hepático) con fenobarbital, primidona, fenitoína, carbamacepina, clobazam (ver sección 4.2), valproato (ver sección 4.2), diazepam (miorrelajación potenciada), etosuximida y tiagabina. Las consecuencias son un aumento de los niveles plasmáticos de estos anticonvulsivantes con posible riesgo de sobredosis. Se recomienda el control clínico de los niveles plasmáticos de otros anticonvulsivantes combinados con el estiripentol, con posible ajuste de las dosis.
  
- **Topiramato**  
En un programa francés de uso compasivo de estiripentol, se añadió topiramato a estiripentol, clobazam y valproato en un 41% de 230 casos. Según las observaciones clínicas en este grupo de pacientes, no existen pruebas que sugieran la necesidad de modificar la dosis o el régimen de dosificación de topiramato coadministrado con estiripentol.  
Con relación al topiramato, se considera que no es probable que se produzca competición en la inhibición de CYP-2C19 porque probablemente se requiere una concentración plasmática 5-15 veces superior a la concentración plasmática obtenida con la dosis y el régimen de dosificación estándar recomendados para el topiramato.
  
- **Levetiracetam**  
El levetiracetam no se metaboliza a nivel hepático en una proporción elevada. Por consiguiente, no cabe esperar ninguna interacción farmacocinética de fármacos de tipo metabólico entre el estiripentol y el levetiracetam.

## Fertilidad, embarazo y lactancia

### Embarazo

#### ***Riesgo relacionado con la epilepsia y los fármacos antiepilépticos en general***

Se ha demostrado que, en los hijos de mujeres con epilepsia, la incidencia de malformaciones es de dos a tres veces superior al índice del 3% de la población en general aproximadamente. Aunque pueden contribuir otros factores, como la epilepsia, las pruebas existentes parecen indicar que este incremento se debe en gran medida al tratamiento. En la población tratada se ha observado un aumento de las malformaciones con el tratamiento múltiple. No obstante, un tratamiento antiepiléptico efectivo no se debe interrumpir durante el embarazo, pues la agravación de la enfermedad puede ser perjudicial tanto para la madre como para el feto.

#### ***Riesgo relacionado con estiripentol***

No hay datos disponibles relativos a la exposición en el embarazo. Los estudios realizados en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos sobre el embarazo, desarrollo fetal, parto o desarrollo posnatal en dosis no maternotóxicas. En vista de la indicación, no se espera la administración de estiripentol durante el embarazo o en mujeres en edad fértil. La decisión clínica de utilizar estiripentol durante el embarazo se debe tomar de forma individual para cada paciente considerando los posibles beneficios clínicos y riesgos. Se debe extremar la precaución cuando se prescriba a mujeres embarazadas y se recomienda el uso de métodos anticonceptivos eficaces.

### Lactancia

A falta de estudios en humanos sobre la excreción en la leche materna y dado que el estiripentol pasa libremente del plasma a la leche en la cabra, no se recomienda la lactancia durante el tratamiento. En caso de que se continúe el tratamiento con estiripentol durante la lactancia, se debe observar atentamente al lactante para detectar posibles efectos adversos.

### Fertilidad

No se detectó ningún efecto en la fertilidad durante los estudios en animales. No existen datos clínicos, se desconoce el posible riesgo para el ser humano.

Vía de administración: Vía Oral

Hay que mezclar el polvo en un vaso de agua y tomárselo inmediatamente después de mezclarlo. Para interacciones de estiripentol con comida.

Dosificación y Grupo etario:

Diacomit sólo debe ser administrado bajo la supervisión de un pediatra / neurólogo pediátrico con experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de la epilepsia en lactantes y niños.

### Posología

La dosis de estiripentol se calcula en mg/kg de peso corporal.

La dosis diaria se puede administrar en 2 ó 3 dosis fraccionadas.

El inicio de un tratamiento adyuvante con estiripentol se debe llevar a cabo de forma gradual, mediante un incremento escalonado de las dosis hasta alcanzar la dosis recomendada de 50 mg/kg/día, administrada junto con clobazam y valproato.

El incremento escalonado de dosis de estiripentol debe ser gradual, comenzando con 20mg/kg/día durante 1 semana y, a continuación, 30mg/kg/día durante 1 semana. Un incremento escalonado mayor variará en función de la edad:

- los niños menores de 6 años deben recibir una dosis adicional de 20 mg/kg/día, en la tercera semana, alcanzando así la dosis recomendada de 50 mg/kg/día en tres semanas.
- los niños de 6 a menos de 12 años deben recibir una dosis adicional de 10 mg/kg/día cada semana, alcanzando así la dosis recomendada de 50 mg/kg/día en cuatro semanas.
- los niños y adolescentes de 12 años en adelante deben recibir una dosis adicional de 5 mg/kg/día cada semana, hasta alcanzar la dosis óptima según el criterio clínico.

La dosis recomendada de 50 mg/kg/días se basa en los resultados clínicos disponibles y fue la única dosis de Diacomit evaluada en los estudios clínicos pivotaes. No existen datos de ensayos clínicos que garanticen la seguridad clínica de estiripentol administrado en dosis diarias superiores a 50 mg/kg/día. No existen datos de ensayos clínicos que respalden el uso de estiripentol como monoterapia para el síndrome de Dravet.

El estiripentol se debe tomar siempre con comida, ya que se degrada rápidamente en un entorno ácido (p. ej. exposición al ácido gástrico con el estómago vacío). El estiripentol no se debe tomar con leche ni otros productos lácteos (yogur, queso de untar, etc.), bebidas carbonatadas, zumo de frutas, comida ni bebidas que contengan cafeína o teofilina.

#### *Niños menores de 3 años*

La evaluación clínica pivotal de estiripentol se realizó en niños de 3 años o mayores con EMGI. La decisión clínica de utilizar estiripentol en niños menores de 3 años con EMGI se debe realizar según cada paciente individual, teniendo en cuenta los posibles beneficios y riesgos clínicos. En este grupo de pacientes más jóvenes solo se debe iniciar el tratamiento adjuntiva con estiripentol cuando se haya confirmado clínicamente la diagnosis de EMGI. Los datos sobre el uso de estiripentol en menores de 12 meses son limitados. Para estos niños se realizará el uso de estiripentol bajo la estricta supervisión del médico.

#### *Pacientes de $\geq 18$ años de edad*

Los datos a largo plazo no han sido recogidos en un número suficiente de adultos como para confirmar que el efecto se mantiene en esta población. El tratamiento se debe continuar siempre y cuando se observe su eficacia.

#### Ajuste de la dosis de otros antiepilépticos utilizados junto con estiripentol

A pesar de la ausencia de datos farmacológicos completos sobre la posible interacción con otros fármacos, se proporcionan las siguientes recomendaciones acerca de la modificación de la dosis y de la pauta de administración de otros medicamentos antiepilépticos administrados junto con estiripentol con base en la experiencia clínica.

- **Clobazam**  
En los ensayos pivotaes, cuando se inició el uso de estiripentol, la dosis diaria de clobazam era de 0,5 mg/kg/día, administrada normalmente en dosis fraccionadas, dos

veces al día. En caso de signos clínicos de reacciones adversas o sobredosis de clobazam (somnolencia, hipotonía e irritabilidad en los niños pequeños), esta dosis diaria se redujo un 25% cada semana. Se han observado incrementos aproximados del doble al triple en los niveles plasmáticos de clobazam y de cinco veces en los niveles plasmáticos de norclobazam en caso de coadministración de estiripentol en niños con síndrome de Dravet.

– **Valproato**

El potencial de interacción metabólica entre estiripentol y valproato se considera reducido y, por tanto, no es necesaria ninguna modificación de la dosis de valproato cuando se añade estiripentol, excepto por motivos de seguridad clínica. En los ensayos pivotaes, en caso de reacciones adversas gastrointestinales, tales como pérdida de apetito o pérdida de peso, la dosis diaria de valproato se redujo en torno a un 30% cada semana.

***Anomalías observadas en el laboratorio***

En caso de anomalías observadas en el recuento sanguíneo o en las pruebas de la función hepática, la decisión clínica de continuar el uso o de ajustar la dosis de estiripentol junto con un ajuste de las dosis de clobazam y valproato debe tomarse de forma individual para cada paciente teniendo en cuenta los posibles beneficios clínicos y riesgos.

***Efecto de la formulación***

La formulación en sobres tiene una  $C_{m\acute{a}x}$  ligeramente mayor a la de las cápsulas y, por tanto, ambas formulaciones no son bioequivalentes. Se recomienda que, si es necesario cambiar de formulación, en el caso de que se den problemas de tolerancia, se haga bajo supervisión médica.

***Insuficiencia renal o hepática***

Estiripentol no está recomendado para uso en pacientes con insuficiencia hepática o renal.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 19.9.0.0.N10

| ATC     | PRINCIPIO ACTIVO | FORMA FARMACÉUTICA                        | CONCENTRACIÓN |
|---------|------------------|---|---------------|
| N03AX17 | ESTIRIPENTOL     | POLVO PARA RECONSTITUIR A SUSPENSIÓN ORAL | 500 mg        |

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto versión 3 del 18 de octubre de 2024 allegado mediante radicado 20241282384 y la información para prescribir de 20 de septiembre de 2018 allegados mediante Radicado 20231344861.

En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 1.0 del producto Diacomit, 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.

Asimismo, la Sala recomienda declarar el principio activo estiripentol como una nueva entidad química a la luz del Decreto 2085 de 2002 y recomienda la protección a que hace referencia dicho Decreto.

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

La Sala recomienda incluir a Diacomit® como producto de referencia en el listado del Anexo técnico 2 de la Resolución 1124 de 2016.

Finalmente, la Sala considera que el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad los cuales se relacionarán y detallarán en el acto administrativo.

### 3.1.1.13 DIACOMIT 250 POLVO PARA RECONSTITUIR A SUSPENSIÓN ORAL

Expediente : 20270735  
Radicado : 20231344875 / 20241154095 / 20241282381  
Fecha : 11/01/2024  
Interesado : BIOCDEX S.A.S

**Composición:** Cada sachet contiene 250 mg de Estiripentol

**Forma farmacéutica:** Polvo para suspensión oral en sachet

#### Indicaciones:

Diacomit está indicado en combinación con clobazam y valproato como terapia adyuvante para las convulsiones tónico-clónicas generalizadas refractarias en pacientes con epilepsia mioclónica

grave de la infancia (EMGI, síndrome de Dravet) cuyas convulsiones no se controlan adecuadamente con clobazam y valproato.

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

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inclusión en el listado del anexo técnico 2 de la Resolución 1124 de 2016.
- Inserto versión 3 del 18 de octubre de 2024 allegado mediante radicado 20241282381
- IPP de 20 de septiembre de 2018 allegada mediante radicado 20231344875.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicados 20231344875 / 20241154095 / 20241282381 se solicita evaluación farmacológica, declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el Decreto 2085 de 2002, inclusión en el listado del anexo técnico 2 de la Resolución 1124 de 2016, Inserto versión 3 del 18 de octubre de 2024 allegado mediante Radicado 20241282381 e IPP de 20 de septiembre de 2018 allegada mediante Radicado 20231344875 para Estiripentol, polvo para suspensión oral en sachet por 250 mg (Diacomit®) en la indicación “...en combinación con clobazam y valproato como terapia adyuvante para las convulsiones tónico-clónicas generalizadas refractarias en pacientes con epilepsia mioclónica grave de la infancia (EMGI, síndrome de Dravet) cuyas convulsiones no se controlan adecuadamente con clobazam y valproato”.

El interesado presenta estudios preclínicos en modelos in vitro y animales de experimentación suficientes para permitir la investigación clínica, que incluyeron estudios farmacocinéticos, farmacodinámicos, toxicidad, toxicidad reproductiva, genotoxicidad, carcinogenicidad en los que se evidenció que “el hígado fue el órgano diana independientemente de la especie o la duración del estudio. El riñón también fue el órgano diana en estudios a corto plazo tanto en roedores como en primates utilizando dosis más altas. El hígado como órgano diana también se observó en los estudios de carcinogenicidad a largo plazo tanto en ratas como en ratones, y no se identificaron órganos diana adicionales en estos estudios a largo plazo”.

En relación con el componente farmacocinético del producto, el interesado adjunta cinco estudios realizados en voluntarios sanos y un estudio adicional en pacientes con síndrome de Dravet. Los estudios fundamentales del producto de referencia para soportar la indicación solicitada corresponden a los ensayos clínicos NCT01505210 (STICLO Francia, BC.299) y NCT01361365 (STICLO Italia, BC.385), ambos de fase III, doble ciego, aleatorizados, controlados con placebo y de carácter multicéntrico. Estos estudios incluyeron tamaños muestrales de 41 y 23 pacientes, respectivamente, con asignación 1:1.

En ambos ensayos, se evaluó el uso de estiripentol en combinación con valproato y clobazam en niños con síndrome de Dravet. El desenlace primario fue la proporción de pacientes que alcanzaron una reducción superior al 50% en la frecuencia de convulsiones tónico-clónicas generalizadas, observándose diferencias significativas frente al grupo placebo: 71.4% vs. 5% en el estudio francés y 72% vs. 7% en el italiano. Los principales eventos adversos reportados fueron somnolencia, anorexia y pérdida de peso.

Análisis post hoc de estos estudios confirman el efecto sostenido del fármaco, incluyendo datos adicionales provenientes de extensiones abiertas. Asimismo, se presenta información del estudio DIAVEY, correspondiente a un reporte final de seguridad y efectividad post-comercialización de estiripentol en pacientes con síndrome de Dravet. En este estudio, el 57% de los pacientes presentó al menos uno de los siguientes eventos adversos: aumento de enzimas hepáticas, disminución del apetito, somnolencia y neutropenia. La tasa de abandono fue del 36.6%. No obstante, los autores concluyen que no se identificaron problemas de seguridad relevantes asociados al uso del fármaco.

Analizada la información presentada, la Sala considera que existe un balance beneficio-riesgo favorable entre eficacia, seguridad y calidad de vida para el producto de referencia.

En consecuencia, recomienda aprobar la evaluación farmacológica del producto de la referencia con la siguiente información:

**Composición:** Cada sachet contiene 250 mg de Estiripentol

**Forma farmacéutica:** Polvo para suspensión oral en sachet

**Indicaciones:**

Diacomit está indicado en combinación con clobazam y valproato como terapia adyuvante para las convulsiones tónico-clónicas generalizadas refractarias en pacientes con epilepsia mioclónica grave de la infancia (EMGI, síndrome de Dravet) cuyas convulsiones no se controlan adecuadamente con clobazam y valproato.

**Contraindicaciones:**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Antecedentes de psicosis en forma de episodios de delirio.

**Precauciones y advertencias:**

**Carbamacepina, fenitoína y fenobarbital**

No deben utilizarse estas sustancias unto con estiripentol para el tratamiento del síndrome de Dravet. La dosis diaria de clobazam y/o valproato debe reducirse en función de la aparición de reacciones adversas durante el tratamiento con estiripentol.

**Ritmo de crecimiento de los niños**

Dada la frecuencia de reacciones adversas gastrointestinales al tratamiento con estiripentol y valproato (anorexia, pérdida de apetito, náuseas, vómitos), debe vigilarse estrechamente el ritmo de crecimiento de los niños que sigan este tratamiento combinado.

#### Recuento sanguíneo

La administración de estiripentol, clobazam y valproato puede ir asociada a la neutropenia. Debe efectuarse una evaluación del recuento sanguíneo antes de iniciar el tratamiento con estiripentol. A menos que se indique lo contrario clínicamente, debe comprobarse el recuento sanguíneo cada 6 meses.

#### Función hepática

Debe efectuarse una evaluación de la función hepática antes de iniciar el tratamiento con estiripentol. A menos que se indique lo contrario clínicamente, debe comprobarse la función hepática cada 6 meses

#### Insuficiencia hepática o renal

A falta de datos clínicos específicos en pacientes con deficiencia de la función hepática o renal, no se recomienda el uso de estiripentol en pacientes con insuficiencia hepática o renal.

#### Substancias que interfieren con las enzimas CYP

El estiripentol es un inhibidor de las enzimas CYP2C19, CYP3A4 y CYP2D6 y puede aumentar significativamente la concentración plasmática de las sustancias metabolizadas por estas enzimas, así como el riesgo de reacciones adversas. Los estudios in vitro hacen pensar que el metabolismo de fase 1 de estiripentol es catalizado por CYP1A2, CYP2C19 y CYP3A4 y, posiblemente, otras enzimas. Se recomienda precaución al combinar estiripentol con otras sustancias que inhiban o induzcan una o más de estas enzimas.

#### Población pediátrica

Los ensayos clínicos pivotaes no incluyeron niños menores de 3 años. Por consiguiente, se recomienda una estrecha vigilancia de los niños entre 6 meses y 3 años de edad que estén siguiendo el tratamiento a base de Diacomit.

Diacomit polvo para suspensión oral en sobres contiene aspartamo, una fuente de fenilalanina. No existen datos disponibles clínicos ni no clínicos para evaluar el uso de aspartamo en bebés menores de 12 semanas. Por tanto, puede ser perjudicial para las personas con fenilcetonuria. Los pacientes con malabsorción rara de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento, ya que la fórmula contiene glucosa. Dado que el componente aromatizante contiene una pequeña cantidad de sorbitol, los pacientes con problemas hereditarios de intolerancia a la fructosa no deben tomar este medicamento. Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por sobre; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

#### **Sobredosis**

No se dispone de datos sobre sobredosis clínica. El tratamiento es un tratamiento de apoyo (medidas sintomáticas en las unidades de cuidados intensivos).

#### Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

El estiripentol tiene efectos importantes en la capacidad para conducir y utilizar máquinas, ya que puede provocar mareo y ataxia. Debe advertirse a los pacientes que no conduzcan ni utilicen máquinas hasta que no tengan una experiencia suficiente para evaluar si el medicamento afecta negativamente a sus capacidades.

Reacciones adversas:

#### Resumen del perfil de seguridad

Los efectos secundarios más comunes con estiripentol son la anorexia, la pérdida de peso, el insomnio, la somnolencia, la ataxia, la hipotonía y la distonía.

#### Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia son las siguientes: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ), desconocidas (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

| Sistema de clasificación de órganos (terminología MedDRA)            | Muy frecuentes                                | Frecuentes  | Poco frecuentes  | Raras                               |
|--|---|---|--|-------------------------------------|
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático                      |   | Neutropenia   |  | Trombocitopenia*                    |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición                         | Anorexia, pérdida de apetito, pérdida de peso |   |  |                                     |
| Trastornos psiquiátricos   | Insomnio                                      | Agresividad, irritabilidad, trastornos del comportamiento, comportamiento oposicional, hiperexcitabilidad, trastornos del sueño |  |                                     |
| Trastornos del sistema nervioso                                      | Somnolencia, ataxia, hipotonía, distonía      | Hipercinesias   |  |                                     |
| Trastornos oculares  |   |   | Diplopía   |                                     |
| Trastornos gastrointestinales  |   | Náuseas, vómitos  |  |                                     |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo                        |   |   | Fotosensibilidad, erupción, alergia cutánea, urticaria |                                     |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración |   |   | Fatiga   |                                     |
| Exploraciones complementaria   |   | Elevación de la $\gamma$ GT   |  | Pruebas de función hepática anormal |

\*Los datos sobre trombocitopenia se derivan tanto de ensayos clínicos como de la experiencia poscomercialización.

### Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Muchas de las reacciones adversas anteriores a menudo se deben a un aumento de los niveles plasmáticos de otros medicamentos anticonvulsivantes y pueden remitir cuando se reduce la dosis de estos medicamentos.

### **Notificación de sospechas de reacciones adversas**

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

### **Interacciones:**

#### **Posibles interacciones de medicamentos que afectan al estiripentol**

La influencia de otros medicamentos antiepilépticos en la farmacocinética del estiripentol no se ha determinado claramente.

No se conoce el impacto de los macrólidos y los fármacos antifúngicos azólicos, conocidos inhibidores de CYP 3A4 y sustratos de la misma enzima, en el metabolismo del estiripentol. Tampoco se conoce el efecto del estiripentol en el metabolismo de aquellos.

Los estudios *in vitro* hacen pensar que el metabolismo de fase 1 de estiripentol es catalizado por CYP1A2, CYP2C19 y CYP3A4 y, posiblemente, otras enzimas. Se recomienda precaución al combinar estiripentol con otras sustancias que inhiban o induzcan una o más de estas enzimas.

#### **Efecto del estiripentol en las enzimas del citocromo P450.**

Muchas de estas interacciones han sido confirmadas parcialmente por estudios *in vitro* y ensayos clínicos. El aumento de los niveles en estado estable con el uso combinado de estiripentol, valproato y clobazam es similar en adultos y en niños, aunque con una gran variabilidad interindividual.

A concentraciones terapéuticas, el estiripentol inhibe significativamente varias isoenzimas de CYP450: por ejemplo, CYP2C19, CYP2D6 y CYP 3A4. En consecuencia, pueden esperarse interacciones farmacocinéticas de origen metabólico con otros medicamentos. Estas interacciones pueden dar lugar a un aumento de los niveles sistémicos de estos principios activos, lo cual puede potenciar los efectos farmacológicos y aumentar las reacciones adversas.

Debe extremarse la precaución si las circunstancias clínicas exigen la combinación del estiripentol con sustancias metabolizadas por CYP2C19 (p.ej. citalopram, omeprazol) o CYP3A4 (p.ej. varios inhibidores de la proteasa del VIH, antihistamínicos como astemizol y la clorfeniramina, bloqueantes de los canales de calcio, estatinas, contraceptivos orales, codeína) debido a un mayor riesgo de reacciones adversas (véase más adelante en esta sección en lo relativo a medicamentos antiepilépticos). Se recomienda la vigilancia de la concentración plasmática y las reacciones adversas. Puede ser necesario un ajuste de la dosis.

Debe evitarse la coadministración con sustratos de CYP3A4 con un estrecho índice terapéutico, debido a un riesgo significativamente mayor de reacciones adversas graves.

Los datos sobre la posible inhibición de CYP 1A2 son limitados y, por tanto, no puede excluirse la interacción con la teofilina y la cafeína debido al aumento de los niveles de plasma de teofilina y cafeína que se podrían producir a través de la inhibición de su metabolismo hepático y que podría provocar toxicidad. No se recomienda su uso junto con el estiripentol. Esta advertencia no se limita a medicamentos, sino también a un número considerable de alimentos (por ejemplo: refrescos de cola, chocolate, café, té y bebidas energéticas) y productos nutritivos dirigidos a los niños: El paciente no debe tomar bebidas de cola, que contienen cantidades significativas de cafeína, o el chocolate, que contiene trazas de teofilina.

Dado que el estiripentol inhibió CYP 2D6 in vitro en concentraciones que se alcanzan clínicamente en el plasma, las sustancias metabolizadas por esta isoenzima, tales como betabloqueantes (propranolol, carvedilol, timolol), antidepresivos (fluoxetina, paroxetina, sertralina, imipramina, clomipramina), antipsicóticos (haloperidol) o analgésicos (codeína, dextrometorfano, tramadol), pueden ser objeto de interacciones metabólicas con el estiripentol. Puede ser necesario un ajuste de la dosis en el caso de las sustancias metabolizadas por CYP2D6 y dosificados individualmente.

#### Posible interacción del estiripentol con otros medicamentos

En ausencia de datos clínicos disponibles, debe extremarse la precaución con las siguientes interacciones con el estiripentol clínicamente relevantes:

##### *Combinaciones no deseadas (evitar a menos que sea estrictamente necesario)*

- **Alcaloides del cornuezuelo del centeno (ergotamina, dihidroergotamina)**  
Ergotismo con posibilidad de necrosis de las extremidades (inhibición de la eliminación hepática del cornezuelo del centeno).
- **Cisaprida, halofantrina, pimozida, quinidina, bepridil**  
Aumento del riesgo de arritmias cardíacas, en especial arritmia de tipo torsades de pointes /“wave burst”.
- **Inmunosupresores (tacrolimus, ciclosporina, sirolimus)**  
Elevación de los niveles sanguíneos de inmunosupresores (reducción del metabolismo hepático).
- **Estatinas (atorvastatina, simvastatina, etc.)**  
Aumento del riesgo de reacciones adversas dependientes de la dosis, tales como rabdomiólisis (reducción del metabolismo hepático del fármaco reductor del colesterol)

#### Combinaciones que requieren precauciones

- **Midazolam, triazolam, alprazolam**

Puede producirse un aumento de los niveles plasmáticos de benzodiazepinas a través de una reducción del metabolismo hepático, dando lugar a una sedación excesiva.

– **Clorpromacina**

El estiripentol potencia el efecto depresor central de la clorpromacina.

– **Efectos en otros fármacos antiepilépticos**

La inhibición de las isoenzimas de CYP450 CYP2C19 y CYP3A4 puede provocar interacciones farmacocinéticas (inhibición de su metabolismo hepático) con fenobarbital, primidona, fenitoína, carbamacepina, clobazam (ver sección 4.2), valproato (ver sección 4.2), diazepam (miorelajación potenciada), etosuximida y tiagabina. Las consecuencias son un aumento de los niveles plasmáticos de estos anticonvulsivantes con posible riesgo de sobredosis. Se recomienda el control clínico de los niveles plasmáticos de otros anticonvulsivantes combinados con el estiripentol, con posible ajuste de las dosis.

– **Topiramato**

En un programa francés de uso compasivo de estiripentol, se añadió topiramato a estiripentol, clobazam y valproato en un 41% de 230 casos. Según las observaciones clínicas en este grupo de pacientes, no existen pruebas que sugieran la necesidad de modificar la dosis o el régimen de dosificación de topiramato coadministrado con estiripentol.

Con relación al topiramato, se considera que no es probable que se produzca competición en la inhibición de CYP-2C19 porque probablemente se requiere una concentración plasmática 5-15 veces superior a la concentración plasmática obtenida con la dosis y el régimen de dosificación estándar recomendados para el topiramato.

– **Levetiracetam**

El levetiracetam no se metaboliza a nivel hepático en una proporción elevada. Por consiguiente, no cabe esperar ninguna interacción farmacocinética de fármacos de tipo metabólico entre el estiripentol y el levetiracetam.

## Fertilidad, embarazo y lactancia

### Embarazo

#### ***Riesgo relacionado con la epilepsia y los fármacos antiepilépticos en general***

Se ha demostrado que, en los hijos de mujeres con epilepsia, la incidencia de malformaciones es de dos a tres veces superior al índice del 3% de la población en general aproximadamente. Aunque pueden contribuir otros factores, como la epilepsia, las pruebas existentes parecen indicar que este incremento se debe en gran medida al tratamiento. En la población tratada se ha observado un aumento de las malformaciones con el tratamiento múltiple. No obstante, un tratamiento antiepiléptico efectivo no se debe interrumpir durante el embarazo, pues la agravación de la enfermedad puede ser perjudicial tanto para la madre como para el feto.

### ***Riesgo relacionado con estiripentol***

No hay datos disponibles relativos a la exposición en el embarazo. Los estudios realizados en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos sobre el embarazo, desarrollo fetal, parto o desarrollo posnatal en dosis no maternotóxicas. En vista de la indicación, no se espera la administración de estiripentol durante el embarazo o en mujeres en edad fértil. La decisión clínica de utilizar estiripentol durante el embarazo se debe tomar de forma individual para cada paciente considerando los posibles beneficios clínicos y riesgos. Se debe extremar la precaución cuando se prescriba a mujeres embarazadas y se recomienda el uso de métodos anticonceptivos eficaces.

### **Lactancia**

A falta de estudios en humanos sobre la excreción en la leche materna y dado que el estiripentol pasa libremente del plasma a la leche en la cabra, no se recomienda la lactancia durante el tratamiento. En caso de que se continúe el tratamiento con estiripentol durante la lactancia, se debe observar atentamente al lactante para detectar posibles efectos adversos.

### **Fertilidad**

No se detectó ningún efecto en la fertilidad durante los estudios en animales. No existen datos clínicos, se desconoce el posible riesgo para el ser humano.

### **Vía de administración: Vía Oral**

Hay que mezclar el polvo en un vaso de agua y tomárselo inmediatamente después de mezclarlo. Para interacciones de estiripentol con comida.

### **Dosificación y Grupo etario:**

Diacomit sólo debe ser administrado bajo la supervisión de un pediatra / neurólogo pediátrico con experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de la epilepsia en lactantes y niños.

### **Posología**

La dosis de estiripentol se calcula en mg/kg de peso corporal.

La dosis diaria se puede administrar en 2 ó 3 dosis fraccionadas.

El inicio de un tratamiento adyuvante con estiripentol se debe llevar a cabo de forma gradual, mediante un incremento escalonado de las dosis hasta alcanzar la dosis recomendada de 50 mg/kg/día, administrada junto con clobazam y valproato.

El incremento escalonado de dosis de estiripentol debe ser gradual, comenzando con 20 mg/kg/día durante 1 semana y, a continuación, 30 mg/kg/día durante 1 semana. Un incremento escalonado mayor variará en función de la edad:

- los niños menores de 6 años deben recibir una dosis adicional de 20 mg/kg/día, en la tercera semana, alcanzando así la dosis recomendada de 50 mg/kg/día en tres semanas.
- los niños de 6 a menos de 12 años deben recibir una dosis adicional de 10 mg/kg/día cada semana, alcanzando así la dosis recomendada de 50 mg/kg/día en cuatro semanas.
- los niños y adolescentes de 12 años en adelante deben recibir una dosis adicional de 5 mg/kg/día cada semana, hasta alcanzar la dosis óptima según el criterio clínico.

La dosis recomendada de 50 mg/kg/días se basa en los resultados clínicos disponibles y fue la única dosis de Diacomit evaluada en los estudios clínicos pivotaes. No existen datos de ensayos clínicos que garanticen la seguridad clínica de estiripentol administrado en dosis diarias superiores a 50 mg/kg/día. No existen datos de ensayos clínicos que respalden el uso de estiripentol como monoterapia para el síndrome de Dravet.

El estiripentol se debe tomar siempre con comida, ya que se degrada rápidamente en un entorno ácido (p. ej. exposición al ácido gástrico con el estómago vacío). El estiripentol no se debe tomar con leche ni otros productos lácteos (yogur, queso de untar, etc.), bebidas carbonatadas, zumo de frutas, comida ni bebidas que contengan cafeína o teofilina.

#### *Niños menores de 3 años*

La evaluación clínica pivotal de estiripentol se realizó en niños de 3 años o mayores con EMGI. La decisión clínica de utilizar estiripentol en niños menores de 3 años con EMGI se debe realizar según cada paciente individual, teniendo en cuenta los posibles beneficios y riesgos clínicos. En este grupo de pacientes más jóvenes solo se debe iniciar el tratamiento adjuntiva con estiripentol cuando se haya confirmado clínicamente la diagnosis de EMGI. Los datos sobre el uso de estiripentol en menores de 12 meses son limitados. Para estos niños se realizará el uso de estiripentol bajo la estricta supervisión del médico.

#### *Pacientes de $\geq$ 18 años de edad*

Los datos a largo plazo no han sido recogidos en un número suficiente de adultos como para confirmar que el efecto se mantiene en esta población. El tratamiento se debe continuar siempre y cuando se observe su eficacia.

#### Ajuste de la dosis de otros antiepilépticos utilizados junto con estiripentol

A pesar de la ausencia de datos farmacológicos completos sobre la posible interacción con otros fármacos, se proporcionan las siguientes recomendaciones acerca de la modificación de la dosis y de la pauta de administración de otros medicamentos antiepilépticos administrados junto con estiripentol con base en la experiencia clínica.

- **Clobazam**  
En los ensayos pivotaes, cuando se inició el uso de estiripentol, la dosis diaria de clobazam era de 0,5 mg/kg/día, administrada normalmente en dosis fraccionadas, dos

veces al día. En caso de signos clínicos de reacciones adversas o sobredosis de clobazam (somnolencia, hipotonía e irritabilidad en los niños pequeños), esta dosis diaria se redujo un 25% cada semana. Se han observado incrementos aproximados del doble al triple en los niveles plasmáticos de clobazam y de cinco veces en los niveles plasmáticos de norclobazam en caso de coadministración de estiripentol en niños con síndrome de Dravet.

– **Valproato**

El potencial de interacción metabólica entre estiripentol y valproato se considera reducido y, por tanto, no es necesaria ninguna modificación de la dosis de valproato cuando se añade estiripentol, excepto por motivos de seguridad clínica. En los ensayos pivotaes, en caso de reacciones adversas gastrointestinales, tales como pérdida de apetito o pérdida de peso, la dosis diaria de valproato se redujo en torno a un 30% cada semana.

***Anomalías observadas en el laboratorio***

En caso de anomalías observadas en el recuento sanguíneo o en las pruebas de la función hepática, la decisión clínica de continuar el uso o de ajustar la dosis de estiripentol junto con un ajuste de las dosis de clobazam y valproato debe tomarse de forma individual para cada paciente teniendo en cuenta los posibles beneficios clínicos y riesgos.

***Efecto de la formulación***

La formulación en sobres tiene una  $C_{máx}$  ligeramente mayor a la de las cápsulas y, por tanto, ambas formulaciones no son bioequivalentes. Se recomienda que, si es necesario cambiar de formulación, en el caso de que se den problemas de tolerancia, se haga bajo supervisión médica.

***Insuficiencia renal o hepática***

Estiripentol no está recomendado para uso en pacientes con insuficiencia hepática o renal.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 19.9.0.0.N10

| ATC     | PRINCIPIO ACTIVO | FORMA FARMACÉUTICA                        | CONCENTRACIÓN |
|---------|------------------|---|---------------|
| N03AX17 | ESTIRIPENTOL     | POLVO PARA RECONSTITUIR A SUSPENSIÓN ORAL | 250 mg        |

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto versión 3 del 18 de octubre de 2024 allegado mediante Radicado 20241282381 y la información para prescribir de 20 de septiembre de 2018 allegados mediante Radicado 20231344875.

En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 1.0 del producto Diacomit, 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.

Asimismo, la Sala recomienda declarar el principio activo estiripentol como una nueva entidad química a la luz del Decreto 2085 de 2002 y recomienda la protección a que hace referencia dicho Decreto.

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

La Sala recomienda incluir a Diacomit® como producto de referencia en el listado del Anexo técnico 2 de la Resolución 1124 de 2016.

Finalmente, la Sala considera que el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad los cuales se relacionarán y detallarán en el acto administrativo.

#### 3.1.1.14 DIACOMIT 500 CÁPSULAS DURAS

Expediente : 20270789  
Radicado : 20231344920 / 20241153976 / 20241282375  
Fecha : 11/01/2024  
Interesado : BIOCODIX S.A.S

**Composición:** Cada cápsula dura contiene 500 mg de Estiripentol

**Forma farmacéutica:** Cápsula dura

#### **Indicaciones:**

Diacomit está indicado en combinación con clobazam y valproato como terapia adyuvante para las convulsiones tónico-clónicas generalizadas refractarias en pacientes con epilepsia mioclónica

grave de la infancia (EMGI, síndrome de Dravet) cuyas convulsiones no se controlan adecuadamente con clobazam y valproato.

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

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inclusión en el listado del anexo técnico 2 de la Resolución 1124 de 2016.
- Inserto versión 3 del 18 de octubre de 2024 allegado mediante radicado 20241282375
- IPP de 20 de septiembre de 2018 allegada mediante radicado 20231344920.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicados 20231344920 / 20241153976 / 20241282375 se solicita evaluación farmacológica, declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el Decreto 2085 de 2002, inclusión en el listado del anexo técnico 2 de la Resolución 1124 de 2016, inserto versión 3 del 18 de octubre de 2024 allegado mediante Radicado 20241282375 e IPP de 20 de septiembre de 2018 allegada mediante Radicado 20231344920 para Estiripentol, cápsula dura por 500 mg (Diacomit®) en la indicación “...en combinación con clobazam y valproato como terapia adyuvante para las convulsiones tónico-clónicas generalizadas refractarias en pacientes con epilepsia mioclónica grave de la infancia (EMGI, síndrome de Dravet) cuyas convulsiones no se controlan adecuadamente con clobazam y valproato”.

El interesado presenta estudios preclínicos en modelos in vitro y animales de experimentación suficientes para permitir la investigación clínica, que incluyeron estudios farmacocinéticos, farmacodinámicos, toxicidad, toxicidad reproductiva, genotoxicidad, carcinogenicidad en los que se evidenció que “el hígado fue el órgano diana independientemente de la especie o la duración del estudio. El riñón también fue el órgano diana en estudios a corto plazo tanto en roedores como en primates utilizando dosis más altas. El hígado como órgano diana también se observó en los estudios de carcinogenicidad a largo plazo tanto en ratas como en ratones, y no se identificaron órganos diana adicionales en estos estudios a largo plazo”.

En relación con el componente farmacocinético del producto, el interesado adjunta cinco estudios realizados en voluntarios sanos y un estudio adicional en pacientes con síndrome de Dravet. Los estudios fundamentales del producto de referencia para soportar la indicación solicitada corresponden a los ensayos clínicos NCT01505210 (STICLO Francia, BC.299) y NCT01361365 (STICLO Italia, BC.385), ambos de fase III, doble ciego, aleatorizados, controlados con placebo y de carácter multicéntrico. Estos estudios incluyeron tamaños muestrales de 41 y 23 pacientes, respectivamente, con asignación 1:1.

En ambos ensayos, se evaluó el uso de estiripentol en combinación con valproato y clobazam en niños con síndrome de Dravet. El desenlace primario fue la proporción de pacientes que alcanzaron una reducción superior al 50% en la frecuencia de convulsiones tónico-clónicas generalizadas, observándose diferencias significativas frente al grupo placebo: 71.4% vs. 5% en el estudio francés y 72% vs. 7% en el italiano. Los principales eventos adversos reportados fueron somnolencia, anorexia y pérdida de peso.

Análisis post hoc de estos estudios confirman el efecto sostenido del fármaco, incluyendo datos adicionales provenientes de extensiones abiertas. Asimismo, se presenta información del estudio DIAVEY, correspondiente a un reporte final de seguridad y efectividad post-comercialización de estiripentol en pacientes con síndrome de Dravet. En este estudio, el 57% de los pacientes presentó al menos uno de los siguientes eventos adversos: aumento de enzimas hepáticas, disminución del apetito, somnolencia y neutropenia. La tasa de abandono fue del 36.6%. No obstante, los autores concluyen que no se identificaron problemas de seguridad relevantes asociados al uso del fármaco.

Analizada la información presentada, la Sala considera que existe un balance beneficio-riesgo favorable entre eficacia, seguridad y calidad de vida para el producto de referencia.

En consecuencia, recomienda aprobar la evaluación farmacológica del producto de la referencia con la siguiente información:

**Composición:** Cada cápsula dura contiene 500 mg de Estiripentol

**Forma farmacéutica:** Cápsula dura

**Indicaciones:**

Diacomit está indicado en combinación con clobazam y valproato como terapia adyuvante para las convulsiones tónico-clónicas generalizadas refractarias en pacientes con epilepsia mioclónica grave de la infancia (EMGI, síndrome de Dravet) cuyas convulsiones no se controlan adecuadamente con clobazam y valproato.

**Contraindicaciones:**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Antecedentes de psicosis en forma de episodios de delirio.

**Precauciones y advertencias:**

**Carbamacepina, fenitoína y fenobarbital**

No deben utilizarse estas sustancias unto con estiripentol para el tratamiento del síndrome de Dravet. La dosis diaria de clobazam y/o valproato debe reducirse en función de la aparición de reacciones adversas durante el tratamiento con estiripentol.

### **Ritmo de crecimiento de los niños**

Dada la frecuencia de reacciones adversas gastrointestinales al tratamiento con estiripentol y valproato (anorexia, pérdida de apetito, náuseas, vómitos), debe vigilarse estrechamente el ritmo de crecimiento de los niños que sigan este tratamiento combinado.

### **Recuento sanguíneo**

La administración de estiripentol, clobazam y valproato puede ir asociada a la neutropenia. Debe efectuarse una evaluación del recuento sanguíneo antes de iniciar el tratamiento con estiripentol. A menos que se indique lo contrario clínicamente, debe comprobarse el recuento sanguíneo cada 6 meses.

### **Función hepática**

Debe efectuarse una evaluación de la función hepática antes de iniciar el tratamiento con estiripentol. A menos que se indique lo contrario clínicamente, debe comprobarse la función hepática cada 6 meses

### **Insuficiencia hepática o renal**

A falta de datos clínicos específicos en pacientes con deficiencia de la función hepática o renal, no se recomienda el uso de estiripentol en pacientes con insuficiencia hepática o renal.

### **Substancias que interfieren con las enzimas CYP**

El estiripentol es un inhibidor de las enzimas CYP2C19, CYP3A4 y CYP2D6 y puede aumentar significativamente la concentración plasmática de las sustancias metabolizadas por estas enzimas, así como el riesgo de reacciones adversas. Los estudios in vitro hacen pensar que el metabolismo de fase 1 de estiripentol es catalizado por CYP1A2, CYP2C19 y CYP3A4 y, posiblemente, otras enzimas. Se recomienda precaución al combinar estiripentol con otras sustancias que inhiban o induzcan una o más de estas enzimas.

### **Población pediátrica**

Los ensayos clínicos pivotaes no incluyeron niños menores de 3 años. Por consiguiente, se recomienda una estrecha vigilancia de los niños entre 6 meses y 3 años de edad que estén siguiendo el tratamiento a base de Diacomit.

Diacomit polvo para suspensión oral en sobres contiene aspartamo, una fuente de fenilalanina. No existen datos disponibles clínicos ni no clínicos para evaluar el uso de aspartamo en bebés menores de 12 semanas. Por tanto, puede ser perjudicial para las personas con fenilcetonuria. Los pacientes con malabsorción rara de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento, ya que la fórmula contiene glucosa. Dado que el componente aromatizante contiene una pequeña cantidad de sorbitol, los pacientes con problemas hereditarios de intolerancia a la fructosa no deben tomar este medicamento. Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por sobre; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

## Sobredosis

No se dispone de datos sobre sobredosis clínica. El tratamiento es un tratamiento de apoyo (medidas sintomáticas en las unidades de cuidados intensivos).

## Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

El estiripentol tiene efectos importantes en la capacidad para conducir y utilizar máquinas, ya que puede provocar mareo y ataxia. Debe advertirse a los pacientes que no conduzcan ni utilicen máquinas hasta que no tengan una experiencia suficiente para evaluar si el medicamento afecta negativamente a sus capacidades.

## Reacciones adversas:

### Resumen del perfil de seguridad

Los efectos secundarios más comunes con estiripentol son la anorexia, la pérdida de peso, el insomnio, la somnolencia, la ataxia, la hipotonía y la distonía.

### Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia son las siguientes: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ), desconocidas (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

| Sistema de clasificación de órganos (terminología MedDRA)            | Muy frecuentes                                | Frecuentes  | Poco frecuentes  | Raras                               |
|--|---|---|--|-------------------------------------|
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático                      |   | Neutropenia   |  | Trombocitopenia*                    |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición                         | Anorexia, pérdida de apetito, pérdida de peso |   |  |                                     |
| Trastornos psiquiátricos   | Insomnio                                      | Agresividad, irritabilidad, trastornos del comportamiento, comportamiento oposicional, hiperexcitabilidad, trastornos del sueño |  |                                     |
| Trastornos del sistema nervioso                                      | Somnolencia, ataxia, hipotonía, distonía      | Hipercinesias   |  |                                     |
| Trastornos oculares  |   |   | Diplopía   |                                     |
| Trastornos gastrointestinales  |   | Náuseas, vómitos  |  |                                     |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo                        |   |   | Fotosensibilidad, erupción, alergia cutánea, urticaria |                                     |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración |   |   | Fatiga   |                                     |
| Exploraciones complementaria   |   | Elevación de la $\gamma$ GT   |  | Pruebas de función hepática anormal |

\*Los datos sobre trombocitopenia se derivan tanto de ensayos clínicos como de la experiencia poscomercialización.

### **Descripción de las reacciones adversas seleccionadas**

Muchas de las reacciones adversas anteriores a menudo se deben a un aumento de los niveles plasmáticos de otros medicamentos anticonvulsivantes y pueden remitir cuando se reduce la dosis de estos medicamentos.

### **Notificación de sospechas de reacciones adversas**

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

### **Interacciones:**

#### **Posibles interacciones de medicamentos que afectan al estiripentol**

La influencia de otros medicamentos antiepilépticos en la farmacocinética del estiripentol no se ha determinado claramente.

No se conoce el impacto de los macrólidos y los fármacos antifúngicos azólicos, conocidos inhibidores de CYP 3A4 y sustratos de la misma enzima, en el metabolismo del estiripentol. Tampoco se conoce el efecto del estiripentol en el metabolismo de aquellos.

Los estudios *in vitro* hacen pensar que el metabolismo de fase 1 de estiripentol es catalizado por CYP1A2, CYP2C19 y CYP3A4 y, posiblemente, otras enzimas. Se recomienda precaución al combinar estiripentol con otras sustancias que inhiban o induzcan una o más de estas enzimas.

#### **Efecto del estiripentol en las enzimas del citocromo P450.**

Muchas de estas interacciones han sido confirmadas parcialmente por estudios *in vitro* y ensayos clínicos. El aumento de los niveles en estado estable con el uso combinado de estiripentol, valproato y clobazam es similar en adultos y en niños, aunque con una gran variabilidad interindividual.

A concentraciones terapéuticas, el estiripentol inhibe significativamente varias isoenzimas de CYP450: por ejemplo, CYP2C19, CYP2D6 y CYP 3A4. En consecuencia, pueden esperarse interacciones farmacocinéticas de origen metabólico con otros medicamentos. Estas interacciones pueden dar lugar a un aumento de los niveles sistémicos de estos principios activos, lo cual puede potenciar los efectos farmacológicos y aumentar las reacciones adversas.

Debe extremarse la precaución si las circunstancias clínicas exigen la combinación del estiripentol con sustancias metabolizadas por CYP2C19 (p.ej. citalopram, omeprazol) o CYP3A4 (p.ej. varios inhibidores de la proteasa del VIH, antihistamínicos como astemizol y la clorfeniramina, bloqueantes de los canales de calcio, estatinas, contraceptivos orales, codeína) debido a un mayor riesgo de reacciones adversas (véase más adelante en esta sección en lo relativo a medicamentos antiepilépticos). Se recomienda la vigilancia de la concentración plasmática y las reacciones adversas. Puede ser necesario un ajuste de la dosis.

Debe evitarse la coadministración con sustratos de CYP3A4 con un estrecho índice terapéutico, debido a un riesgo significativamente mayor de reacciones adversas graves.

Los datos sobre la posible inhibición de CYP 1A2 son limitados y, por tanto, no puede excluirse la interacción con la teofilina y la cafeína debido al aumento de los niveles de plasma de teofilina y cafeína que se podrían producir a través de la inhibición de su metabolismo hepático y que podría provocar toxicidad. No se recomienda su uso junto con el estiripentol. Esta advertencia no se limita a medicamentos, sino también a un número considerable de alimentos (por ejemplo: refrescos de cola, chocolate, café, té y bebidas energéticas) y productos nutritivos dirigidos a los niños: El paciente no debe tomar bebidas de cola, que contienen cantidades significativas de cafeína, o el chocolate, que contiene trazas de teofilina.

Dado que el estiripentol inhibió CYP 2D6 in vitro en concentraciones que se alcanzan clínicamente en el plasma, las sustancias metabolizadas por esta isoenzima, tales como betabloqueantes (propranolol, carvedilol, timolol), antidepresivos (fluoxetina, paroxetina, sertralina, imipramina, clomipramina), antipsicóticos (haloperidol) o analgésicos (codeína, dextrometorfano, tramadol), pueden ser objeto de interacciones metabólicas con el estiripentol. Puede ser necesario un ajuste de la dosis en el caso de las sustancias metabolizadas por CYP2D6 y dosificados individualmente.

#### Posible interacción del estiripentol con otros medicamentos

En ausencia de datos clínicos disponibles, debe extremarse la precaución con las siguientes interacciones con el estiripentol clínicamente relevantes:

##### *Combinaciones no deseadas (evitar a menos que sea estrictamente necesario)*

- **Alcaloides del cornuezuelo del centeno (ergotamina, dihidroergotamina)**  
Ergotismo con posibilidad de necrosis de las extremidades (inhibición de la eliminación hepática del cornezuelo del centeno).
- **Cisaprida, halofantrina, pimozida, quinidina, bepridil**  
Aumento del riesgo de arritmias cardíacas, en especial arritmia de tipo torsades de pointes /“wave burst”.
- **Inmunosupresores (tacrolimus, ciclosporina, sirolimus)**  
Elevación de los niveles sanguíneos de inmunosupresores (reducción del metabolismo hepático).
- **Estatinas (atorvastatina, simvastatina, etc.)**  
Aumento del riesgo de reacciones adversas dependientes de la dosis, tales como rabdomiólisis (reducción del metabolismo hepático del fármaco reductor del colesterol)

#### Combinaciones que requieren precauciones

- **Midazolam, triazolam, alprazolam**

Puede producirse un aumento de los niveles plasmáticos de benzodiazepinas a través de una reducción del metabolismo hepático, dando lugar a una sedación excesiva.

– **Clorpromacina**

El estiripentol potencia el efecto depresor central de la clorpromacina.

– **Efectos en otros fármacos antiepilépticos**

La inhibición de las isoenzimas de CYP450 CYP2C19 y CYP3A4 puede provocar interacciones farmacocinéticas (inhibición de su metabolismo hepático) con fenobarbital, primidona, fenitoína, carbamacepina, clobazam (ver sección 4.2), valproato (ver sección 4.2), diazepam (miorelajación potenciada), etosuximida y tiagabina. Las consecuencias son un aumento de los niveles plasmáticos de estos anticonvulsivantes con posible riesgo de sobredosis. Se recomienda el control clínico de los niveles plasmáticos de otros anticonvulsivantes combinados con el estiripentol, con posible ajuste de las dosis.

– **Topiramato**

En un programa francés de uso compasivo de estiripentol, se añadió topiramato a estiripentol, clobazam y valproato en un 41% de 230 casos. Según las observaciones clínicas en este grupo de pacientes, no existen pruebas que sugieran la necesidad de modificar la dosis o el régimen de dosificación de topiramato coadministrado con estiripentol.

Con relación al topiramato, se considera que no es probable que se produzca competición en la inhibición de CYP-2C19 porque probablemente se requiere una concentración plasmática 5-15 veces superior a la concentración plasmática obtenida con la dosis y el régimen de dosificación estándar recomendados para el topiramato.

– **Levetiracetam**

El levetiracetam no se metaboliza a nivel hepático en una proporción elevada. Por consiguiente, no cabe esperar ninguna interacción farmacocinética de fármacos de tipo metabólico entre el estiripentol y el levetiracetam.

## Fertilidad, embarazo y lactancia

### Embarazo

#### ***Riesgo relacionado con la epilepsia y los fármacos antiepilépticos en general***

Se ha demostrado que, en los hijos de mujeres con epilepsia, la incidencia de malformaciones es de dos a tres veces superior al índice del 3% de la población en general aproximadamente. Aunque pueden contribuir otros factores, como la epilepsia, las pruebas existentes parecen indicar que este incremento se debe en gran medida al tratamiento. En la población tratada se ha observado un aumento de las malformaciones con el tratamiento múltiple. No obstante, un tratamiento antiepiléptico efectivo no se debe interrumpir durante el embarazo, pues la agravación de la enfermedad puede ser perjudicial tanto para la madre como para el feto.

### ***Riesgo relacionado con estiripentol***

No hay datos disponibles relativos a la exposición en el embarazo. Los estudios realizados en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos sobre el embarazo, desarrollo fetal, parto o desarrollo posnatal en dosis no maternotóxicas. En vista de la indicación, no se espera la administración de estiripentol durante el embarazo o en mujeres en edad fértil. La decisión clínica de utilizar estiripentol durante el embarazo se debe tomar de forma individual para cada paciente considerando los posibles beneficios clínicos y riesgos. Se debe extremar la precaución cuando se prescriba a mujeres embarazadas y se recomienda el uso de métodos anticonceptivos eficaces.

### **Lactancia**

A falta de estudios en humanos sobre la excreción en la leche materna y dado que el estiripentol pasa libremente del plasma a la leche en la cabra, no se recomienda la lactancia durante el tratamiento. En caso de que se continúe el tratamiento con estiripentol durante la lactancia, se debe observar atentamente al lactante para detectar posibles efectos adversos.

### **Fertilidad**

No se detectó ningún efecto en la fertilidad durante los estudios en animales. No existen datos clínicos, se desconoce el posible riesgo para el ser humano.

Vía de administración: Vía Oral

Dosificación y Grupo etario:

Diacomit sólo debe ser administrado bajo la supervisión de un pediatra / neurólogo pediátrico con experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de la epilepsia en lactantes y niños.

### **Posología**

La dosis de estiripentol se calcula en mg/kg de peso corporal.

La dosis diaria se puede administrar en 2 ó 3 dosis fraccionadas.

El inicio de un tratamiento adyuvante con estiripentol se debe llevar a cabo de forma gradual, mediante un incremento escalonado de las dosis hasta alcanzar la dosis recomendada de 50 mg/kg/día, administrada junto con clobazam y valproato.

El incremento escalonado de dosis de estiripentol debe ser gradual, comenzando con 20 mg/kg/día durante 1 semana y, a continuación, 30 mg/kg/día durante 1 semana. Un incremento escalonado mayor variará en función de la edad:

- los niños menores de 6 años deben recibir una dosis adicional de 20 mg/kg/día, en la tercera semana, alcanzando así la dosis recomendada de 50 mg/kg/día en tres semanas.

- los niños de 6 a menos de 12 años deben recibir una dosis adicional de 10 mg/kg/día cada semana, alcanzando así la dosis recomendada de 50 mg/kg/día en cuatro semanas.
- los niños y adolescentes de 12 años en adelante deben recibir una dosis adicional de 5 mg/kg/día cada semana, hasta alcanzar la dosis óptima según el criterio clínico.

La dosis recomendada de 50 mg/kg/días se basa en los resultados clínicos disponibles y fue la única dosis de Diacomit evaluada en los estudios clínicos pivotaes. No existen datos de ensayos clínicos que garanticen la seguridad clínica de estiripentol administrado en dosis diarias superiores a 50 mg/kg/día. No existen datos de ensayos clínicos que respalden el uso de estiripentol como monoterapia para el síndrome de Dravet.

El estiripentol se debe tomar siempre con comida, ya que se degrada rápidamente en un entorno ácido (p. ej. exposición al ácido gástrico con el estómago vacío). El estiripentol no se debe tomar con leche ni otros productos lácteos (yogur, queso de untar, etc.), bebidas carbonatadas, zumo de frutas, comida ni bebidas que contengan cafeína o teofilina.

#### ***Niños menores de 3 años***

La evaluación clínica pivotal de estiripentol se realizó en niños de 3 años o mayores con EMGI. La decisión clínica de utilizar estiripentol en niños menores de 3 años con EMGI se debe realizar según cada paciente individual, teniendo en cuenta los posibles beneficios y riesgos clínicos. En este grupo de pacientes más jóvenes solo se debe iniciar el tratamiento adjuntiva con estiripentol cuando se haya confirmado clínicamente la diagnosis de EMGI. Los datos sobre el uso de estiripentol en menores de 12 meses son limitados. Para estos niños se realizará el uso de estiripentol bajo la estricta supervisión del médico.

#### ***Pacientes de $\geq$ 18 años de edad***

Los datos a largo plazo no han sido recogidos en un número suficiente de adultos como para confirmar que el efecto se mantiene en esta población. El tratamiento se debe continuar siempre y cuando se observe su eficacia.

#### **Ajuste de la dosis de otros antiepilépticos utilizados junto con estiripentol**

A pesar de la ausencia de datos farmacológicos completos sobre la posible interacción con otros fármacos, se proporcionan las siguientes recomendaciones acerca de la modificación de la dosis y de la pauta de administración de otros medicamentos antiepilépticos administrados junto con estiripentol con base en la experiencia clínica.

#### **- Clobazam**

En los ensayos pivotaes, cuando se inició el uso de estiripentol, la dosis diaria de clobazam era de 0,5 mg/kg/día, administrada normalmente en dosis fraccionadas, dos veces al día. En caso de signos clínicos de reacciones adversas o sobredosis de clobazam (somnolencia, hipotonía e irritabilidad en los niños pequeños), esta dosis diaria se redujo un 25% cada semana. Se han observado incrementos aproximados del

doble al triple en los niveles plasmáticos de clobazam y de cinco veces en los niveles plasmáticos de norclobazam en caso de coadministración de estiripentol en niños con síndrome de Dravet.

- **Valproato**

El potencial de interacción metabólica entre estiripentol y valproato se considera reducido y, por tanto, no es necesaria ninguna modificación de la dosis de valproato cuando se añade estiripentol, excepto por motivos de seguridad clínica. En los ensayos pivotaes, en caso de reacciones adversas gastrointestinales, tales como pérdida de apetito o pérdida de peso, la dosis diaria de valproato se redujo en torno a un 30% cada semana.

**Anomalías observadas en el laboratorio**

En caso de anomalías observadas en el recuento sanguíneo o en las pruebas de la función hepática, la decisión clínica de continuar el uso o de ajustar la dosis de estiripentol junto con un ajuste de las dosis de clobazam y valproato debe tomarse de forma individual para cada paciente teniendo en cuenta los posibles beneficios clínicos y riesgos.

**Efecto de la formulación**

La formulación en sobres tiene una  $C_{máx}$  ligeramente mayor a la de las cápsulas y, por tanto, ambas formulaciones no son bioequivalentes. Se recomienda que, si es necesario cambiar de formulación, en el caso de que se den problemas de tolerancia, se haga bajo supervisión médica.

**Insuficiencia renal o hepática**

Estiripentol no está recomendado para uso en pacientes con insuficiencia hepática o renal.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 19.9.0.0.N10

| ATC     | PRINCIPIO ACTIVO | FORMA FARMACÉUTICA | CONCENTRACIÓN |
|---------|------------------|--------------------|---------------|
| N03AX17 | ESTIRIPENTOL     | CÁPSULA DURA       | 500 mg        |

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto versión 3 del 18 de octubre de 2024 allegado mediante Radicado 20241282375 y la información para prescribir de 20 de septiembre de 2018 allegados mediante Radicado 20231344920.

En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 1.0 del producto Diacomit, 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.

Asimismo, la Sala recomienda declarar el principio activo estiripentol como una nueva entidad química a la luz del Decreto 2085 de 2002 y recomienda la protección a que hace referencia dicho Decreto.

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

La Sala recomienda incluir a Diacomit® como producto de referencia en el listado del Anexo técnico 2 de la Resolución 1124 de 2016.

Finalmente, la Sala considera que el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad los cuales se relacionarán y detallarán en el acto administrativo.

### 3.1.1.15 DIACOMIT 250 CÁPSULAS DURAS

Expediente : 20270792  
Radicado : 20231344927 / 20241153906 / 20241282372  
Fecha : 11/01/2024  
Interesado : BIOCODIX S.A.S

**Composición:** Cada cápsula dura contiene 250 mg de Estiripentol

**Forma farmacéutica:** Cápsula dura

#### **Indicaciones:**

Diacomit está indicado en combinación con clobazam y valproato como terapia adyuvante para las convulsiones tónico-clónicas generalizadas refractarias en pacientes con epilepsia mioclónica grave de la infancia (EMGI, síndrome de Dravet) cuyas convulsiones no se controlan adecuadamente con clobazam y valproato.

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

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inclusión en el listado del anexo técnico 2 de la Resolución 1124 de 2016.
- Inserto versión 3 del 18 de octubre de 2024 allegado mediante radicado 20241282372
- IPP de 20 de septiembre de 2018 allegada mediante radicado 20231344927.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicados 20231344927 / 20241153906 / 20241282372 se solicita evaluación farmacológica, declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el Decreto 2085 de 2002, inclusión en el listado del anexo técnico 2 de la Resolución 1124 de 2016, inserto versión 3 del 18 de octubre de 2024 allegado mediante Radicado 20241282372 e IPP de 20 de septiembre de 2018 allegada mediante Radicado 20231344927 para Estiripentol, cápsula dura por 250 mg (Diacomit®) en la indicación “...en combinación con clobazam y valproato como terapia adyuvante para las convulsiones tónico-clónicas generalizadas refractarias en pacientes con epilepsia mioclónica grave de la infancia (EMGI, síndrome de Dravet) cuyas convulsiones no se controlan adecuadamente con clobazam y valproato”.

El interesado presenta estudios preclínicos en modelos in vitro y animales de experimentación suficientes para permitir la investigación clínica, que incluyeron estudios farmacocinéticos, farmacodinámicos, toxicidad, toxicidad reproductiva, genotoxicidad, carcinogenicidad en los que se evidenció que “el hígado fue el órgano diana independientemente de la especie o la duración del estudio. El riñón también fue el órgano diana en estudios a corto plazo tanto en roedores como en primates utilizando dosis más altas. El hígado como órgano diana también se observó en los estudios de carcinogenicidad a largo plazo tanto en ratas como en ratones, y no se identificaron órganos diana adicionales en estos estudios a largo plazo”.

En relación con el componente farmacocinético del producto, el interesado adjunta cinco estudios realizados en voluntarios sanos y un estudio adicional en pacientes con síndrome de Dravet. Los estudios fundamentales del producto de referencia para soportar la indicación solicitada corresponden a los ensayos clínicos NCT01505210 (STICLO Francia, BC.299) y NCT01361365 (STICLO Italia, BC.385), ambos de fase III, doble ciego, aleatorizados, controlados con placebo y de carácter multicéntrico. Estos estudios incluyeron tamaños muestrales de 41 y 23 pacientes, respectivamente, con asignación 1:1.

En ambos ensayos, se evaluó el uso de estiripentol en combinación con valproato y clobazam en niños con síndrome de Dravet. El desenlace primario fue la proporción de pacientes que alcanzaron una reducción superior al 50% en la frecuencia de convulsiones tónico-clónicas generalizadas, observándose diferencias significativas frente al grupo placebo: 71.4% vs. 5% en el estudio francés y 72% vs. 7% en el italiano. Los principales eventos adversos reportados fueron somnolencia, anorexia y pérdida de peso.

**Análisis post hoc de estos estudios confirman el efecto sostenido del fármaco, incluyendo datos adicionales provenientes de extensiones abiertas. Asimismo, se presenta información del estudio DIAVEY, correspondiente a un reporte final de seguridad y efectividad post-comercialización de estiripentol en pacientes con síndrome de Dravet. En este estudio, el 57% de los pacientes presentó al menos uno de los siguientes eventos adversos: aumento de enzimas hepáticas, disminución del apetito, somnolencia y neutropenia. La tasa de abandono fue del 36.6%. No obstante, los autores concluyen que no se identificaron problemas de seguridad relevantes asociados al uso del fármaco.**

**Analizada la información presentada, la Sala considera que existe un balance beneficio-riesgo favorable entre eficacia, seguridad y calidad de vida para el producto de referencia.**

**En consecuencia, recomienda aprobar la evaluación farmacológica del producto de la referencia con la siguiente información:**

**Composición: Cada cápsula dura contiene 250 mg de Estiripentol**

**Forma farmacéutica: Cápsula dura**

**Indicaciones:**

**Diacomit está indicado en combinación con clobazam y valproato como terapia adyuvante para las convulsiones tónico-clónicas generalizadas refractarias en pacientes con epilepsia mioclónica grave de la infancia (EMGI, síndrome de Dravet) cuyas convulsiones no se controlan adecuadamente con clobazam y valproato.**

**Contraindicaciones:**

**Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Antecedentes de psicosis en forma de episodios de delirio.**

**Precauciones y advertencias:**

**Carbamacepina, fenitoína y fenobarbital**

**No deben utilizarse estas sustancias unto con estiripentol para el tratamiento del síndrome de Dravet. La dosis diaria de clobazam y/o valproato debe reducirse en función de la aparición de reacciones adversas durante el tratamiento con estiripentol.**

**Ritmo de crecimiento de los niños**

**Dada la frecuencia de reacciones adversas gastrointestinales al tratamiento con estiripentol y valproato (anorexia, pérdida de apetito, náuseas, vómitos), debe vigilarse estrechamente el ritmo de crecimiento de los niños que sigan este tratamiento combinado.**

**Recuento sanguíneo**

La administración de estiripentol, clobazam y valproato puede ir asociada a la neutropenia. Debe efectuarse una evaluación del recuento sanguíneo antes de iniciar el tratamiento con estiripentol. A menos que se indique lo contrario clínicamente, debe comprobarse el recuento sanguíneo cada 6 meses.

#### Función hepática

Debe efectuarse una evaluación de la función hepática antes de iniciar el tratamiento con estiripentol. A menos que se indique lo contrario clínicamente, debe comprobarse la función hepática cada 6 meses

#### Insuficiencia hepática o renal

A falta de datos clínicos específicos en pacientes con deficiencia de la función hepática o renal, no se recomienda el uso de estiripentol en pacientes con insuficiencia hepática o renal.

#### Substancias que interfieren con las enzimas CYP

El estiripentol es un inhibidor de las enzimas CYP2C19, CYP3A4 y CYP2D6 y puede aumentar significativamente la concentración plasmática de las sustancias metabolizadas por estas enzimas, así como el riesgo de reacciones adversas. Los estudios in vitro hacen pensar que el metabolismo de fase 1 de estiripentol es catalizado por CYP1A2, CYP2C19 y CYP3A4 y, posiblemente, otras enzimas. Se recomienda precaución al combinar estiripentol con otras sustancias que inhiban o induzcan una o más de estas enzimas.

#### Población pediátrica

Los ensayos clínicos pivotaes no incluyeron niños menores de 3 años. Por consiguiente, se recomienda una estrecha vigilancia de los niños entre 6 meses y 3 años de edad que estén siguiendo el tratamiento a base de Diacomit.

Diacomit polvo para suspensión oral en sobres contiene aspartamo, una fuente de fenilalanina. No existen datos disponibles clínicos ni no clínicos para evaluar el uso de aspartamo en bebés menores de 12 semanas. Por tanto, puede ser perjudicial para las personas con fenilcetonuria. Los pacientes con malabsorción rara de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento, ya que la fórmula contiene glucosa. Dado que el componente aromatizante contiene una pequeña cantidad de sorbitol, los pacientes con problemas hereditarios de intolerancia a la fructosa no deben tomar este medicamento. Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por sobre; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

#### Sobredosis

No se dispone de datos sobre sobredosis clínica. El tratamiento es un tratamiento de apoyo (medidas sintomáticas en las unidades de cuidados intensivos).

#### Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

**El estiripentol tiene efectos importantes en la capacidad para conducir y utilizar máquinas, ya que puede provocar mareo y ataxia. Debe advertirse a los pacientes que no conduzcan ni utilicen máquinas hasta que no tengan una experiencia suficiente para evaluar si el medicamento afecta negativamente a sus capacidades.**

**Reacciones adversas:**

### **Resumen del perfil de seguridad**

**Los efectos secundarios más comunes con estiripentol son la anorexia, la pérdida de peso, el insomnio, la somnolencia, la ataxia, la hipotonía y la distonía.**

### **Tabla de reacciones adversas**

**Las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia son las siguientes: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ), desconocidas (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.**

| Sistema de clasificación de órganos (terminología MedDRA)            | Muy frecuentes                                | Frecuentes  | Poco frecuentes  | Raras                               |
|--|---|---|--|-------------------------------------|
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático                      |   | Neutropenia   |  | Trombocitopenia*                    |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición                         | Anorexia, pérdida de apetito, pérdida de peso |   |  |                                     |
| Trastornos psiquiátricos   | Insomnio                                      | Agresividad, irritabilidad, trastornos del comportamiento, comportamiento oposicional, hiperexcitabilidad, trastornos del sueño |  |                                     |
| Trastornos del sistema nervioso                                      | Somnolencia, ataxia, hipotonía, distonía      | Hipercinesias   |  |                                     |
| Trastornos oculares  |   |   | Diplopía   |                                     |
| Trastornos gastrointestinales  |   | Náuseas, vómitos  |  |                                     |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo                        |   |   | Fotosensibilidad, erupción, alergia cutánea, urticaria |                                     |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración |   |   | Fatiga   |                                     |
| Exploraciones complementaria   |   | Elevación de la $\gamma$ GT   |  | Pruebas de función hepática anormal |

\*Los datos sobre trombocitopenia se derivan tanto de ensayos clínicos como de la experiencia poscomercialización.

### **Descripción de las reacciones adversas seleccionadas**

Muchas de las reacciones adversas anteriores a menudo se deben a un aumento de los niveles plasmáticos de otros medicamentos anticonvulsivantes y pueden remitir cuando se reduce la dosis de estos medicamentos.

### **Notificación de sospechas de reacciones adversas**

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

### **Interacciones:**

#### **Posibles interacciones de medicamentos que afectan al estiripentol**

La influencia de otros medicamentos antiepilépticos en la farmacocinética del estiripentol no se ha determinado claramente.

No se conoce el impacto de los macrólidos y los fármacos antifúngicos azólicos, conocidos inhibidores de CYP 3A4 y sustratos de la misma enzima, en el metabolismo del estiripentol. Tampoco se conoce el efecto del estiripentol en el metabolismo de aquellos.

Los estudios *in vitro* hacen pensar que el metabolismo de fase 1 de estiripentol es catalizado por CYP1A2, CYP2C19 y CYP3A4 y, posiblemente, otras enzimas. Se recomienda precaución al combinar estiripentol con otras sustancias que inhiban o induzcan una o más de estas enzimas.

#### **Efecto del estiripentol en las enzimas del citocromo P450.**

Muchas de estas interacciones han sido confirmadas parcialmente por estudios *in vitro* y ensayos clínicos. El aumento de los niveles en estado estable con el uso combinado de estiripentol, valproato y clobazam es similar en adultos y en niños, aunque con una gran variabilidad interindividual.

A concentraciones terapéuticas, el estiripentol inhibe significativamente varias isoenzimas de CYP450: por ejemplo, CYP2C19, CYP2D6 y CYP 3A4. En consecuencia, pueden esperarse interacciones farmacocinéticas de origen metabólico con otros medicamentos. Estas interacciones pueden dar lugar a un aumento de los niveles sistémicos de estos principios activos, lo cual puede potenciar los efectos farmacológicos y aumentar las reacciones adversas.

Debe extremarse la precaución si las circunstancias clínicas exigen la combinación del estiripentol con sustancias metabolizadas por CYP2C19 (p.ej. citalopram, omeprazol) o CYP3A4 (p.ej. varios inhibidores de la proteasa del VIH, antihistamínicos como astemizol y la clorfeniramina, bloqueantes de los canales de calcio, estatinas, contraceptivos orales, codeína) debido a un mayor riesgo de reacciones adversas (véase más adelante en esta sección en lo relativo a medicamentos antiepilépticos). Se recomienda la vigilancia de la concentración plasmática y las reacciones adversas. Puede ser necesario un ajuste de la dosis.

Debe evitarse la coadministración con sustratos de CYP3A4 con un estrecho índice terapéutico, debido a un riesgo significativamente mayor de reacciones adversas graves.

Los datos sobre la posible inhibición de CYP 1A2 son limitados y, por tanto, no puede excluirse la interacción con la teofilina y la cafeína debido al aumento de los niveles de plasma de teofilina y cafeína que se podrían producir a través de la inhibición de su metabolismo hepático y que podría provocar toxicidad. No se recomienda su uso junto con el estiripentol. Esta advertencia no se limita a medicamentos, sino también a un número considerable de alimentos (por ejemplo: refrescos de cola, chocolate, café, té y bebidas energéticas) y productos nutritivos dirigidos a los niños: El paciente no debe tomar bebidas de cola, que contienen cantidades significativas de cafeína, o el chocolate, que contiene trazas de teofilina.

Dado que el estiripentol inhibió CYP 2D6 in vitro en concentraciones que se alcanzan clínicamente en el plasma, las sustancias metabolizadas por esta isoenzima, tales como betabloqueantes (propranolol, carvedilol, timolol), antidepresivos (fluoxetina, paroxetina, sertralina, imipramina, clomipramina), antipsicóticos (haloperidol) o analgésicos (codeína, dextrometorfano, tramadol), pueden ser objeto de interacciones metabólicas con el estiripentol. Puede ser necesario un ajuste de la dosis en el caso de las sustancias metabolizadas por CYP2D6 y dosificados individualmente.

#### Posible interacción del estiripentol con otros medicamentos

En ausencia de datos clínicos disponibles, debe extremarse la precaución con las siguientes interacciones con el estiripentol clínicamente relevantes:

##### *Combinaciones no deseadas (evitar a menos que sea estrictamente necesario)*

- **Alcaloides del cornuezuelo del centeno (ergotamina, dihidroergotamina)**  
Ergotismo con posibilidad de necrosis de las extremidades (inhibición de la eliminación hepática del cornezuelo del centeno).
- **Cisaprida, halofantrina, pimozida, quinidina, bepridil**  
Aumento del riesgo de arritmias cardíacas, en especial arritmia de tipo torsades de pointes /“wave burst”.
- **Inmunosupresores (tacrolimus, ciclosporina, sirolimus)**  
Elevación de los niveles sanguíneos de inmunosupresores (reducción del metabolismo hepático).
- **Estatinas (atorvastatina, simvastatina, etc.)**  
Aumento del riesgo de reacciones adversas dependientes de la dosis, tales como rabdomiólisis (reducción del metabolismo hepático del fármaco reductor del colesterol)

#### Combinaciones que requieren precauciones

- **Midazolam, triazolam, alprazolam**

Puede producirse un aumento de los niveles plasmáticos de benzodiazepinas a través de una reducción del metabolismo hepático, dando lugar a una sedación excesiva.

– **Clorpromacina**

El estiripentol potencia el efecto depresor central de la clorpromacina.

– **Efectos en otros fármacos antiepilépticos**

La inhibición de las isoenzimas de CYP450 CYP2C19 y CYP3A4 puede provocar interacciones farmacocinéticas (inhibición de su metabolismo hepático) con fenobarbital, primidona, fenitoína, carbamacepina, clobazam (ver sección 4.2), valproato (ver sección 4.2), diazepam (miorelajación potenciada), etosuximida y tiagabina. Las consecuencias son un aumento de los niveles plasmáticos de estos anticonvulsivantes con posible riesgo de sobredosis. Se recomienda el control clínico de los niveles plasmáticos de otros anticonvulsivantes combinados con el estiripentol, con posible ajuste de las dosis.

– **Topiramato**

En un programa francés de uso compasivo de estiripentol, se añadió topiramato a estiripentol, clobazam y valproato en un 41% de 230 casos. Según las observaciones clínicas en este grupo de pacientes, no existen pruebas que sugieran la necesidad de modificar la dosis o el régimen de dosificación de topiramato coadministrado con estiripentol.

Con relación al topiramato, se considera que no es probable que se produzca competición en la inhibición de CYP-2C19 porque probablemente se requiere una concentración plasmática 5-15 veces superior a la concentración plasmática obtenida con la dosis y el régimen de dosificación estándar recomendados para el topiramato.

– **Levetiracetam**

El levetiracetam no se metaboliza a nivel hepático en una proporción elevada. Por consiguiente, no cabe esperar ninguna interacción farmacocinética de fármacos de tipo metabólico entre el estiripentol y el levetiracetam.

## Fertilidad, embarazo y lactancia

### Embarazo

#### ***Riesgo relacionado con la epilepsia y los fármacos antiepilépticos en general***

Se ha demostrado que, en los hijos de mujeres con epilepsia, la incidencia de malformaciones es de dos a tres veces superior al índice del 3% de la población en general aproximadamente. Aunque pueden contribuir otros factores, como la epilepsia, las pruebas existentes parecen indicar que este incremento se debe en gran medida al tratamiento. En la población tratada se ha observado un aumento de las malformaciones con el tratamiento múltiple. No obstante, un tratamiento antiepiléptico efectivo no se debe interrumpir durante el embarazo, pues la agravación de la enfermedad puede ser perjudicial tanto para la madre como para el feto.

### ***Riesgo relacionado con estiripentol***

No hay datos disponibles relativos a la exposición en el embarazo. Los estudios realizados en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos sobre el embarazo, desarrollo fetal, parto o desarrollo posnatal en dosis no maternotóxicas. En vista de la indicación, no se espera la administración de estiripentol durante el embarazo o en mujeres en edad fértil. La decisión clínica de utilizar estiripentol durante el embarazo se debe tomar de forma individual para cada paciente considerando los posibles beneficios clínicos y riesgos. Se debe extremar la precaución cuando se prescriba a mujeres embarazadas y se recomienda el uso de métodos anticonceptivos eficaces.

### **Lactancia**

A falta de estudios en humanos sobre la excreción en la leche materna y dado que el estiripentol pasa libremente del plasma a la leche en la cabra, no se recomienda la lactancia durante el tratamiento. En caso de que se continúe el tratamiento con estiripentol durante la lactancia, se debe observar atentamente al lactante para detectar posibles efectos adversos.

### **Fertilidad**

No se detectó ningún efecto en la fertilidad durante los estudios en animales. No existen datos clínicos, se desconoce el posible riesgo para el ser humano.

**Vía de administración: Vía Oral**

**Dosificación y Grupo etario:**

Diacomit sólo debe ser administrado bajo la supervisión de un pediatra / neurólogo pediátrico con experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de la epilepsia en lactantes y niños.

### **Posología**

La dosis de estiripentol se calcula en mg/kg de peso corporal.

La dosis diaria se puede administrar en 2 ó 3 dosis fraccionadas.

El inicio de un tratamiento adyuvante con estiripentol se debe llevar a cabo de forma gradual, mediante un incremento escalonado de las dosis hasta alcanzar la dosis recomendada de 50 mg/kg/día, administrada junto con clobazam y valproato.

El incremento escalonado de dosis de estiripentol debe ser gradual, comenzando con 20 mg/kg/día durante 1 semana y, a continuación, 30 mg/kg/día durante 1 semana. Un incremento escalonado mayor variará en función de la edad:

- los niños menores de 6 años deben recibir una dosis adicional de 20 mg/kg/día, en la tercera semana, alcanzando así la dosis recomendada de 50 mg/kg/día en tres semanas.

- los niños de 6 a menos de 12 años deben recibir una dosis adicional de 10 mg/kg/día cada semana, alcanzando así la dosis recomendada de 50 mg/kg/día en cuatro semanas.
- los niños y adolescentes de 12 años en adelante deben recibir una dosis adicional de 5 mg/kg/día cada semana, hasta alcanzar la dosis óptima según el criterio clínico.

La dosis recomendada de 50 mg/kg/días se basa en los resultados clínicos disponibles y fue la única dosis de Diacomit evaluada en los estudios clínicos pivotaes. No existen datos de ensayos clínicos que garanticen la seguridad clínica de estiripentol administrado en dosis diarias superiores a 50 mg/kg/día. No existen datos de ensayos clínicos que respalden el uso de estiripentol como monoterapia para el síndrome de Dravet.

El estiripentol se debe tomar siempre con comida, ya que se degrada rápidamente en un entorno ácido (p. ej. exposición al ácido gástrico con el estómago vacío). El estiripentol no se debe tomar con leche ni otros productos lácteos (yogur, queso de untar, etc.), bebidas carbonatadas, zumo de frutas, comida ni bebidas que contengan cafeína o teofilina.

#### ***Niños menores de 3 años***

La evaluación clínica pivotal de estiripentol se realizó en niños de 3 años o mayores con EMGI. La decisión clínica de utilizar estiripentol en niños menores de 3 años con EMGI se debe realizar según cada paciente individual, teniendo en cuenta los posibles beneficios y riesgos clínicos. En este grupo de pacientes más jóvenes solo se debe iniciar el tratamiento adjuntiva con estiripentol cuando se haya confirmado clínicamente la diagnosis de EMGI. Los datos sobre el uso de estiripentol en menores de 12 meses son limitados. Para estos niños se realizará el uso de estiripentol bajo la estricta supervisión del médico.

#### ***Pacientes de $\geq$ 18 años de edad***

Los datos a largo plazo no han sido recogidos en un número suficiente de adultos como para confirmar que el efecto se mantiene en esta población. El tratamiento se debe continuar siempre y cuando se observe su eficacia.

#### **Ajuste de la dosis de otros antiepilépticos utilizados junto con estiripentol**

A pesar de la ausencia de datos farmacológicos completos sobre la posible interacción con otros fármacos, se proporcionan las siguientes recomendaciones acerca de la modificación de la dosis y de la pauta de administración de otros medicamentos antiepilépticos administrados junto con estiripentol con base en la experiencia clínica.

#### **- Clobazam**

En los ensayos pivotaes, cuando se inició el uso de estiripentol, la dosis diaria de clobazam era de 0,5 mg/kg/día, administrada normalmente en dosis fraccionadas, dos veces al día. En caso de signos clínicos de reacciones adversas o sobredosis de clobazam (somnolencia, hipotonía e irritabilidad en los niños pequeños), esta dosis diaria se redujo un 25% cada semana. Se han observado incrementos aproximados del

doble al triple en los niveles plasmáticos de clobazam y de cinco veces en los niveles plasmáticos de norclobazam en caso de coadministración de estiripentol en niños con síndrome de Dravet.

- **Valproato**

El potencial de interacción metabólica entre estiripentol y valproato se considera reducido y, por tanto, no es necesaria ninguna modificación de la dosis de valproato cuando se añade estiripentol, excepto por motivos de seguridad clínica. En los ensayos pivotaes, en caso de reacciones adversas gastrointestinales, tales como pérdida de apetito o pérdida de peso, la dosis diaria de valproato se redujo en torno a un 30% cada semana.

***Anomalías observadas en el laboratorio***

En caso de anomalías observadas en el recuento sanguíneo o en las pruebas de la función hepática, la decisión clínica de continuar el uso o de ajustar la dosis de estiripentol junto con un ajuste de las dosis de clobazam y valproato debe tomarse de forma individual para cada paciente teniendo en cuenta los posibles beneficios clínicos y riesgos.

***Efecto de la formulación***

La formulación en sobres tiene una C<sub>máx</sub> ligeramente mayor a la de las cápsulas y, por tanto, ambas formulaciones no son bioequivalentes. Se recomienda que, si es necesario cambiar de formulación, en el caso de que se den problemas de tolerancia, se haga bajo supervisión médica.

***Insuficiencia renal o hepática***

Estiripentol no está recomendado para uso en pacientes con insuficiencia hepática o renal.

**Condición de venta: Venta con fórmula médica**

**Norma Farmacológica: 19.9.0.0.N10**

| ATC     | PRINCIPIO ACTIVO | FORMA FARMACÉUTICA | CONCENTRACIÓN |
|---------|------------------|--------------------|---------------|
| N03AX17 | ESTIRIPENTOL     | CÁPSULA DURA       | 250 mg        |

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto versión 3 del 18 de octubre de 2024 allegado mediante Radicado 20241282372 y la información para prescribir de 20 de septiembre de 2018 allegados mediante Radicado 20231344927.

En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 1.0 del producto Diacomit, 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

98

Acta No. 06 de 2025 SEMPB Cuarta parte  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

aprobada su comercialización, se solicita informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

Asimismo, la Sala recomienda declarar el principio activo estiripentol como una nueva entidad química a la luz del Decreto 2085 de 2002 y recomienda la protección a que hace referencia dicho Decreto.

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

La Sala recomienda incluir a Diacomit® como producto de referencia en el listado del Anexo técnico 2 de la Resolución 1124 de 2016.

Finalmente, la Sala considera que el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad los cuales se relacionarán y detallarán en el acto administrativo.

### 3.1.1.16 TEPMETKO®

Expediente : 20265919  
Radicado : 20231272947  
Fecha : 23/10/2023  
Interesado : MERCK S.A

**Composición:** Cada comprimido recubierto contiene 225 mg de TEPOTINIB (equivalente a 250 mg de tepotinib clorhidrato hidratado).

**Forma farmacéutica:** Tabletas recubiertas

#### Indicaciones:

Tepmetko® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) avanzado que presenta alteraciones de omisión del exón 14 receptor de tirosina quinasa de MET (METex14).

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

- Evaluación farmacológica sin fines de registro sanitario
- Inclusión del producto en el listado de medicamentos vitales no disponibles
- Declaración de tepotinib como nueva entidad química
- Inserto versión CO-Insert PHY-PAT-Basado en CCDS 8.0 (28 March 2023); allegados mediante radicado 20231272947

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20231272947 se solicita la aprobación de Evaluación farmacológica sin fines de registro sanitario para el principio activo tepotinib clorhidrato en presentación TEPMETKO® tabletas recubiertas en la indicación “Tepmetko® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) avanzado que presenta alteraciones de omisión del exón 14 receptor de tirosina quinasa de MET (METex14)”. Así mismo, solicita Inclusión del producto en el listado de medicamentos vitales no disponibles, declaración de nueva entidad química, con protección de datos y aprobación de Inserto versión CO-Insert PHY-PAT-Basado en CCDS 8.0 (28 March 2023) allegados mediante Radicado 20231272947.

La Sala encuentra que el interesado presentó solicitud de evaluación farmacológica previamente para el mismo medicamento, con la misma indicación, información farmacológica y soportes mediante Radicado 20231344782, solicitud que fue requerida en los siguientes términos:

***“Como soporte el interesado presenta el estudio NCT02864992 (VISION), un ensayo clínico de fase II realizado en 130 sitios de 11 países que tenía como objetivo evaluar la respuesta antitumoral y el perfil de seguridad de tepotinib en pacientes adultos mayores de 18 años con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) avanzado o metastásico y mutaciones del exón 14 de MET con enfermedad medible según RECIST v1.1. y buen estado funcional (ECOG 0 o 1) sin mutaciones en EGFR o reordenamientos de ALK. El mencionado estudio utilizó tres cohortes: pacientes con mutaciones en el exón 14 de MET; enfermedad amplificada por MET, sin mutación del exón 14 y análisis confirmatorio de pacientes con mutaciones del exón 14. La detección de mutaciones se realizó mediante biopsia líquida (cfDNA) y biopsia de tejido. Se permitieron hasta dos tratamientos previos y pacientes con metástasis cerebrales estables.***

***Como criterios de valoración primario se evaluó la respuesta objetiva confirmada (respuesta parcial o completa), evaluada por comité independiente. Como criterios secundarios la duración de la respuesta, supervivencia libre de progresión, la supervivencia global y la evaluación del estado de salud y calidad de vida con cuestionarios EORTC QLQ-C30, QLQ-LC13 y EQ-5D-5L.***

100

Acta No. 06 de 2025 SEMPB Cuarta parte  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

**Se evaluó la seguridad mediante el reporte de eventos adversos evaluados según CTCAE v4.03 y el análisis de biomarcadores cfDNA antes, durante y después del tratamiento para evaluar la respuesta molecular. No se realizaron comparaciones estadísticas formales.**

**Los resultados fueron descriptivos. Se definieron tres grupos de análisis (biopsia líquida, biopsia de tejido, grupo combinado). El análisis primario se realizó tras al menos 9 meses de seguimiento en al menos 60 pacientes. Se utilizaron curvas de Kaplan-Meier para analizar duración de respuesta, supervivencia libre de progresión y general. Como resultados de eficacia se encontró una tasa de respuesta objetiva del 46% según una revisión independiente y del 56% según la evaluación del investigador. Todas las respuestas fueron parciales. La mediana de duración de la respuesta fue de hasta 15.7 meses en el grupo de biopsia de tejido, la mediana de supervivencia libre de progresión fue de 8.5 meses en el grupo combinado y de 11 meses en el grupo de biopsia de tejido, la mediana de supervivencia global fue de 17.1 meses. Todas las respuestas fueron rápidas, con inicio generalmente dentro de las primeras 6 semanas de tratamiento.**

**Los resultados de seguridad mostraron que el 98% de los pacientes presentaron eventos adversos durante el tratamiento, y el 89% de estos fueron considerados relacionados con tepotinib. Los eventos adversos de grado 3 o superior ocurrieron en el 28% de los pacientes, siendo el edema periférico el más común (7%), el tratamiento se interrumpió permanentemente en el 11% de los pacientes debido a eventos adversos, principalmente edema periférico, derrame pleural o disnea. Se notificaron 21 muertes durante el tratamiento, de las cuales solo una fue considerada relacionada con tepotinib.**

**La Sala considera que debido a que el estudio clínico principal es sin grupo control con reducido número de paciente, corto tiempo de seguimiento y la variable principal es subrogada, la evidencia es de baja o muy baja certeza, lo que limita el establecimiento de un balance beneficio-riesgo favorable. Adicionalmente, existen tratamientos disponibles para pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) avanzado independientemente de las alteraciones de omisión del exón 14 receptor de tirosina quinasa de MET (METex14), no es claro que estas alteraciones impliquen peor pronóstico o menor respuesta a los tratamientos disponibles, ni que tepotinib sea igual o superior a los tratamientos disponibles.**

**Por lo anterior, la Sala recomienda requerir al interesado para que presente evidencia clínica adicional de adecuada calidad metodológica que contribuya a disminuir la incertidumbre en la determinación del balance beneficio-riesgo, en particular que permita establecer el beneficio en sobrevida global y calidad de vida”.**

**Por lo anterior, la Sala se encuentra a la respuesta a dicho requerimiento.**

En relación con la solicitud de ingreso al listado de medicamentos vitales No disponibles, a Sala considera que no cumple con los requisitos establecidos en el Decreto 481 de 2004, por cuanto, no se encuentra en Normas Farmacológicas y existen tratamientos disponibles para pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) avanzado independientemente de las alteraciones de omisión del exón 14 receptor de tirosina quinasa de MET (METex14), no es claro que estas alteraciones impliquen peor pronóstico o menor respuesta a los tratamientos disponibles, ni que tepotinib sea igual o superior a los tratamientos disponibles.

### 3.1.2. Medicamentos biológicos

#### 3.1.2.1 SOGROYA® 15mg/1.5mL SOLUCIÓN

Expediente : 20268959  
Radicado : 20231324262  
Fecha : 06/12/2023  
Interesado : NOVO NORDISK A/S

#### Composición:

Cada mL de solución contiene 10 mg de somapacitán  
Cada cartucho de 1,5 mL contiene 15 mg de Somapacitán

**Forma farmacéutica:** Solución para inyección

#### Indicaciones:

Sogroya® está indicado

Como reemplazo de la hormona del crecimiento (GH, por sus siglas en inglés) endógena en pacientes pediátricos con retraso en el crecimiento debido a deficiencia de la hormona del crecimiento (GHD, por sus siglas en inglés). Como reemplazo de la hormona del crecimiento endógena en adultos con deficiencia de la hormona del crecimiento (AGHD, por sus siglas en inglés).

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión CCDS v4.0 de 2023 allegados mediante radicado 20231324262
- IPP versión CCDS v4.0 de 2023 allegados mediante radicado 20231324262

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20231324262 se solicita evaluación farmacológica para el producto Sogroya® 15 mg/1.5 mL; asimismo, aprobación de inserto e información para prescribir versión CCDS v4.0 de 2023. La Sala encuentra que el principio activo somapacitán surtió evaluación farmacológica para las concentraciones de 5 mg/1.5 mL y 10 mg/1.5 mL, la cual fue aprobada en el Acta No. 21 de 2024 SEMNNIMB numerales 3.1.2.6 y 3.1.2.7 con base en la misma información que se presenta para la presente concentración; por tanto, recomienda aprobar la evaluación farmacológica del producto de la referencia con la siguiente información:

**Composición:**

Cada mL de solución contiene 10 mg de somapacitán  
Cada cartucho de 1,5 mL contiene 15 mg de Somapacitán

**Forma farmacéutica:** Solución para inyección

**Indicaciones:**

**Sogroya® está indicado**

Como reemplazo de la hormona del crecimiento (GH, por sus siglas en inglés) endógena en pacientes pediátricos con retraso en el crecimiento debido a deficiencia de la hormona del crecimiento (GHD, por sus siglas en inglés). Como reemplazo de la hormona del crecimiento endógena en adultos con deficiencia de la hormona del crecimiento (AGHD, por sus siglas en inglés).

**Contraindicaciones:**

Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes.

No se debe usar somapacitán cuando se tenga evidencia de un tumor activo. Los tumores intracraneales deben estar inactivos y debe completarse el tratamiento antitumoral antes de comenzar la terapia con somapacitán. Se debe interrumpir el tratamiento si hay indicios de crecimiento tumoral.

Somapacitán no debe usarse para la promoción del crecimiento longitudinal en niños con epífisis cerradas.

(Adultos) Los pacientes con enfermedad crítica aguda que presenten complicaciones después de una cirugía a corazón abierto, cirugía abdominal, traumatismo accidental múltiple, insuficiencia respiratoria aguda o afecciones similares no deben ser tratados con somapacitán.

## Precauciones y advertencias:

### Trazabilidad

Con el objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

### Insuficiencia adrenocortical

Los pacientes que reciben terapia con hormona del crecimiento que tienen, o están en riesgo de tener, deficiencia de hormonas hipofisarias, pueden reducir los niveles séricos de cortisol y/o de desenmascarar el hipoadrenalismo central (secundario). Además, los pacientes tratados con reemplazo con glucocorticoides para hipoadrenalismo previamente diagnosticado pueden requerir un aumento en sus dosis de mantenimiento o de estrés después del inicio del tratamiento con hormona del crecimiento. Se debe supervisar a los pacientes para detectar la reducción de los niveles de cortisol en suero y/o la necesidad de aumentar la dosis de glucocorticoides en aquellos con hipoadrenalismo conocido.

### Función tiroidea

La hormona del crecimiento aumenta la conversión extratiroidea de T4 a T3 y puede, como tal, desenmascarar un hipotiroidismo incipiente. Dado que el hipotiroidismo interfiere con la respuesta a la terapia con hormona del crecimiento, los pacientes se deben someter a un análisis de la función tiroidea de forma regular y deben recibir terapia de reemplazo con hormona tiroidea cuando se indique.

### Trastorno en el metabolismo de la glucosa

El tratamiento con hormona del crecimiento puede disminuir la sensibilidad a la insulina, especialmente en dosis más altas en los pacientes susceptibles y, por lo tanto, puede producirse hiperglucemia en sujetos con capacidad secretora inadecuada de insulina. Como resultado, se pueden desenmascarar una intolerancia a la glucosa y diabetes mellitus manifiesta no diagnosticadas previamente durante el tratamiento con hormona del crecimiento. Por consiguiente, se deben controlar periódicamente los niveles de glucosa en todos los pacientes tratados con hormona del crecimiento, especialmente en aquellos con factores de riesgo de diabetes mellitus, como obesidad o antecedentes familiares de diabetes mellitus. Los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 o tipo 2 preexistente o con alteración de la tolerancia a la glucosa deben ser monitorizados estrechamente durante la terapia con hormona del crecimiento. Las dosis de medicamentos antihiper glucémicos (es decir, insulina o agentes orales) pueden requerir un ajuste cuando se inicia la terapia con hormona del crecimiento en estos pacientes.

### Neoplasias

No hay evidencia de aumento del riesgo de nuevos cánceres primarios en adultos tratados con hormona del crecimiento.

En pacientes con remisión completa de enfermedad maligna o tumores de la glándula hipófisis, el tratamiento con hormona del crecimiento no se ha asociado a una mayor tasa de recidiva.

Los pacientes que hayan logrado remisión completa de la enfermedad maligna o tumores de la glándula hipófisis deben ser objeto de seguimiento estrecho para detectar recidiva después del inicio de la terapia con hormona del crecimiento.

El tratamiento con hormona del crecimiento debe interrumpirse en caso de cualquier aparición o reaparición de neoplasia maligna.

Se ha observado un ligero aumento general de segundas neoplasias en los supervivientes de cáncer infantil tratados con hormona del crecimiento; los más frecuentes son los tumores intracraneales. El factor de riesgo dominante de las segundas neoplasias parece ser exposición previa a radiación.

#### Hipertensión intracraneal benigna

En caso de dolor de cabeza intenso o recurrente, síntomas visuales, náuseas y/o vómitos, se recomienda realizar una fundoscopia para evaluar si hay un papiledema. Si se confirma el papiledema, se debe considerar un diagnóstico de hipertensión intracraneal benigna y, si corresponde, se debe interrumpir el tratamiento con hormona del crecimiento.

Actualmente no hay evidencia suficiente para guiar la toma de decisiones clínicas en pacientes con hipertensión intracraneal resuelta. Si se reinicia el tratamiento con hormona del crecimiento, es necesario controlar detenidamente los síntomas de hipertensión intracraneal.

#### Lipohipertrofia

Cuando somapacitán se administra en el mismo lugar durante un largo período de tiempo, puede producirse lipohipertrofia. La zona de la inyección debe rotarse para reducir los riesgos.

#### Adultos

##### Reemplazo de estrógeno oral

El estrógeno oral influye en la respuesta del IGF-I a la hormona del crecimiento, incluido somapacitán.

Las mujeres que toman cualquier forma de reemplazo oral de estrógenos deben considerar cambiar la vía de administración del estrógeno (por ejemplo, productos hormonales transdérmicos, vaginales). Si una mujer está comenzando el tratamiento con somapacitán por vía oral, pueden ser necesarias dosis iniciales más altas y un período de ajuste posológico más largo.

Si una mujer que toma somapacitán comienza con estrógenos orales, es posible que deba aumentarse la dosis de somapacitán para mantener los niveles séricos de IGF-I dentro del rango normal para la edad. Por el contrario, si una mujer que recibe somapacitán interrumpe la terapia de reemplazo con estrógenos orales puede ser necesario reducir la dosis de somapacitán para evitar un exceso de somapacitán y/o efectos indeseables.

### Tratamiento a largo plazo

La deficiencia de hormona del crecimiento es una enfermedad de por vida y debe tratarse en consecuencia.

### Efecto en la capacidad para conducir maquinaria

La influencia de Sogroya® sobre la capacidad para conducir vehículos y operar maquinaria es nula o insignificante.

### Abuso y dependencia de fármacos

No hay experiencia clínica con somapacitán en el abuso y la dependencia de medicamentos

### Reacciones adversas:

Las reacciones adversas medicamentosas (RAM) mencionadas en esta sección se consideran esperadas con somapacitán.

### GHD en niños

#### *Resumen del perfil de seguridad*

En pacientes pediátricos, las RAM son (en orden decreciente) dolor de cabeza (12 %), hipotiroidismo (5 %), reacciones en la zona de la inyección (5 %), edema periférico (3 %) artralgia (2 %), hiperglucemia (2 %), fatiga (2 %) e insuficiencia adrenocortical (1,5 %).

En general, las RAM no fueron serias y fueron de intensidad leve y generalmente transitorias.

#### *RAM de estudios clínicos*

Las RAM enumeradas a continuación se basan en los datos de seguridad de un estudio clínico pivotal de fase 3 en curso (de 52 semanas) en pacientes pediátricos con GHD y en reacciones adversas consideradas como un efecto de clase del tratamiento con somapacitán. Las frecuencias de las RAM se han calculado en función de las frecuencias del estudio pivotal de fase 3.

Las RAM figuran en la lista según la clase de órgano, aparato o sistema de MedDRA y la frecuencia definida como:

**muy frecuentes ( $\geq 1/10$ );**  
**frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ );**  
**poco frecuentes ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ );**  
**raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1000$ );**  
**muy raras ( $< 1/10.000$ ).**

**Tabla 2: Reacciones adversas en estudios clínicos fase 3 (GHD)**

| Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA                  | Muy frecuentes  | Frecuentes  |
|---|-----------------|---|
| Trastornos endocrinos   |                 | Hipotiroidismo<br>Insuficiencia adrenocortical                      |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición                    |                 | Hiper glucemia  |
| Trastornos del sistema nervioso                                 | Dolor de cabeza |   |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo/         |                 | Artralgia   |
| Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración |                 | Edema periférico<br>Reacciones en la zona de la inyección<br>Fatiga |

#### **Descripción de RAM seleccionadas**

- El dolor de cabeza se observó con mucha frecuencia (12 %). Casi todos los casos fueron de intensidad leve, y la mayoría de los casos se recuperaron.
- El edema periférico se observó con frecuencia (3 %). Todos los casos fueron de intensidad leve y todos los casos se recuperaron.
- Se observó hipotiroidismo con frecuencia (5 %). Casi todos los casos fueron de intensidad leve, y el hipotiroidismo no se recuperó espontáneamente. Se observaron con frecuencia reacciones en la zona de la inyección (5 %). Todos los casos fueron de intensidad leve y la mayoría de los casos se recuperaron luego de cortos períodos. Las reacciones en la zona de la inyección fueron moretones (1,5 %), dolor (1,5 %), hematomas (1,5 %) e hinchazón (0,8 %).

#### **GHD en adultos**

##### **Resumen del perfil de seguridad**

En adultos, las RAM son (en orden decreciente) dolor de cabeza (12 %), artralgia (7 %), fatiga (6 %) edema periférico (4 %), insuficiencia adrenocortical (3 %), astenia (3 %),

107

Acta No. 06 de 2025 SEMPB Cuarta parte  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

parestesia (2 %), hipotiroidismo (1,8 %), reacciones en la zona de la inyección (1 %), hiperglucemia (1 %), síndrome del túnel del carpo (0,9 %) y lipohipertrofia (0,4 %).

En general, las RAM no fueron serias y fueron de intensidad leve o moderada.

#### ***RAM de estudios clínicos***

Las RAM enumeradas a continuación se basan en los datos de seguridad recopilados de tres estudios de fase 3 completados en pacientes con AGHD. Las frecuencias de las RAM se han calculado en función de las frecuencias agrupadas del estudio fundamental de fase 3a.

Las RAM figuran en la lista según la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA y la frecuencia definida como:

muy frecuentes ( $\geq 1/10$ );  
frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ );  
poco frecuentes ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ );  
raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1000$ );  
muy raras ( $< 1/10.000$ ).

**Tabla 3: Reacciones adversas en estudios clínicos fase 3 (AGHD)**

| Clasificación por órganos, aparatos o sistemas del MedDRA       | Muy frecuentes  | Frecuentes   | Poco frecuentes              |
|---|-----------------|--|------------------------------|
| Trastornos endocrinos   |                 | Hipotiroidismo<br>Insuficiencia adrenocortical                                 |                              |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición                    |                 | Hiper glucemia   |                              |
| Trastornos del sistema nervioso                                 | Dolor de cabeza | Parestesia   | Síndrome del túnel del carpo |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo                   |                 |  | Lipohipertrofia              |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo/         |                 | Artralgia  |                              |
| Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración |                 | Edema periférico<br>Fatiga<br>Astenia<br>Reacciones en la zona de la inyección |                              |

**Descripción de reacciones adversas seleccionadas**

- El dolor de cabeza se observó con mucha frecuencia (12 %). Casi la mitad de los casos fueron de intensidad leve y casi todos los casos fueron transitorios y se recuperaron.
- Se observó con frecuencia fatiga y astenia (debilidad) (6 % y 3 %, respectivamente). La mayoría de los casos fueron de intensidad leve y la mayoría de los casos se recuperaron.
- El edema periférico se observó con frecuencia (4 %). Todos los casos fueron de intensidad leve o moderada y la mayoría de los casos se recuperaron. Los pacientes con deficiencia de hormona del crecimiento se caracterizan por déficit de volumen extracelular. Cuando se inicia el tratamiento con productos de hormona del

crecimiento, este déficit se corrige y se produce edema periférico, y puede producirse un ligero aumento de peso. Esto suele ser dependiente de la dosis y transitorio.

- Se observó con frecuencia insuficiencia adrenocortical (3 %). La mayoría de los casos fueron de intensidad leve o moderada y la mayoría de los casos se recuperaron.
- Se observó hiperglucemia con frecuencia (1 %). Todos los casos fueron de intensidad leve y todos los casos fueron transitorios y se recuperaron. Se observó lipohipertrofia en el lugar de la inyección con poca frecuencia (0,4 %). En el caso único observado, el evento adverso fue de intensidad leve, no serio, transitorio y se recuperó después del cambio en el lugar de la inyección.

### Otras poblaciones especiales

#### ***Insuficiencia renal***

Somapacitán fue bien tolerado en sujetos con insuficiencia renal.

#### ***Insuficiencia hepática***

Somapacitán fue bien tolerado en sujetos con insuficiencia hepática.

#### ***Pacientes de edad avanzada***

Somapacitán fue bien tolerado en personas de edad avanzada (60 años o más)

### **Interacciones:**

#### ***Fármacos metabolizados por el citocromo P450***

Los datos de un estudio de interacción realizado en adultos con deficiencia de hormona del crecimiento indican que la administración de la hormona del crecimiento puede aumentar el aclaramiento de compuestos conocidos por ser metabolizados por las isoenzimas del citocromo P450. El aclaramiento de compuestos metabolizados por el citocromo P450 (p. ej., esteroides sexuales, corticoesteroides, anticonvulsivantes y ciclosporina) puede aumentarse especialmente, lo que resulta en niveles plasmáticos más bajos de estos compuestos. Se desconoce la relevancia clínica de esto.

#### ***Glucocorticoides***

La hormona del crecimiento disminuye la conversión de cortisona a cortisol y puede desenmascarar un hipoadrenalismo central no descubierto previamente o hacer que las dosis de reemplazo de glucocorticoides bajas sean ineficaces.

#### ***Medicamentos antihiper glucémicos***

El tratamiento antihiper glucémico, incluida la insulina, puede requerir un ajuste de la dosis en caso de administración concomitante de somapacitán, ya que este puede disminuir la sensibilidad a la insulina.

### **Otras**

Los efectos metabólicos de la hormona del crecimiento también pueden verse influidos por el tratamiento concomitante con otras hormonas, p. ej., testosterona y hormonas tiroideas.

### **Adultos**

#### ***Reemplazo de estrógeno oral***

En las mujeres con reemplazo de estrógeno oral, puede ser necesario administrar una dosis más alta de somapacitán para alcanzar el objetivo del tratamiento.

### **Poblaciones Especiales:**

#### **Pacientes de edad avanzada (60 años o más)**

Por lo general, pueden ser necesarias dosis más bajas de somapacitán en pacientes de edad avanzada. Para obtener más información.

#### **Sexo**

**Adultos:** Las mujeres pueden requerir dosis más altas que los hombres, y los hombres muestran un aumento de la sensibilidad del IGF-1 con el tiempo. Esto significa que existe un riesgo de que las mujeres, especialmente las que reciben el reemplazo de estrógeno oral, estén subtratadas y que los hombres estén sobretratados. En las mujeres que utilizan reemplazo de estrógenos orales, se debe considerar cambiar la vía de administración del estrógeno (p. ej., transdérmico, vaginal).

#### **Raza y origen étnico**

No es necesario un ajuste de dosis según la raza. No se investigó el origen étnico (hispano o latino 4,5 % [15 sujetos recibieron somapacitán]) debido al pequeño tamaño de la muestra en el programa de desarrollo.

#### **Pacientes con insuficiencia renal**

**Adultos:** No es necesario un ajuste de dosis inicial en pacientes con insuficiencia renal. Los pacientes con insuficiencia renal pueden necesitar dosis más bajas de somapacitán, pero dado que la dosis de somapacitán se ajusta individualmente según la necesidad de cada paciente, no es necesario ningún otro ajuste de la dosis.

Somapacitán no se ha estudiado en pacientes pediátricos con insuficiencia renal.

#### **Pacientes con insuficiencia hepática**

**Adultos:** No es necesario un ajuste de dosis inicial en pacientes con insuficiencia hepática. Los pacientes con insuficiencia hepática moderada pueden necesitar dosis más altas de somapacitán, pero dado que la dosis de somapacitán se ajusta individualmente según la necesidad de cada paciente, no es necesario ningún otro ajuste de la dosis. No se dispone de información sobre el uso de somapacitán en pacientes con insuficiencia hepática severa. Se debe tener precaución al tratar a estos pacientes con somapacitán.

Somapacitán no se ha estudiado en pacientes pediátricos con insuficiencia hepática.

Fertilidad, embarazo y lactancia:

#### Fertilidad

No hay experiencia clínica con el uso de somapacitán y sus posibles efectos en la fertilidad.

No se observaron efectos adversos en la fertilidad masculina ni femenina en ratas (consulte la sección “Información de seguridad preclínica”).

#### Embarazo

No existen datos sobre el uso de somapacitán en embarazadas.

Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (consulte la sección “Información de seguridad preclínica”).

No se recomienda somapacitán durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos Anticonceptivos.

#### Lactancia

Se desconoce si somapacitán/los metabolitos se excreta/n en la leche humana.

Los datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en animales han demostrado la excreción de somapacitán en la leche.

No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/bebés lactantes.

Se debe tomar una decisión sobre si interrumpir la lactancia o interrumpir/evitar el tratamiento con Sogroya® teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la mujer

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

#### Posología y método de administración

##### Posología

El tratamiento con somapacitán debe ser iniciado y supervisado por médicos debidamente calificados y con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de pacientes con la condición para la que está indicado somapacitán (p. ej., endocrinólogos).

**Tabla 1: Recomendaciones de dosis**

| <b>GHD en niños</b>  | <b>Dosis recomendada</b>         |
|--|----------------------------------|
| Pacientes sin tratamiento previo y pacientes que cambiaron de otros productos de hormona del crecimiento | 0,16 mg/kg/semana                |
| <b>GHD en adultos</b>  | <b>Dosis inicial recomendada</b> |
| Pacientes sin tratamiento previo   |                                  |
| Adultos (de 18 a menos de 60 años)   | 1,5 mg/semana                    |
| Mujeres con terapia de estrógenos orales (independientemente de la edad)                                 | 2 mg/semana                      |
| Pacientes de edad avanzada (60 años o más)   | 1 mg/semana                      |
| Pacientes que se cambian de un tratamiento diario de GH  |                                  |
| Adultos (de 18 a menos de 60 años)   | 2 mg/semana                      |
| Mujeres con terapia de estrógenos orales (independientemente de la edad)                                 | 4 mg/semana                      |
| Pacientes de edad avanzada (60 años o más)   | 1,5 mg/semana                    |

**GHD en niños:**

**Individualizar y ajustar la dosis en función de la respuesta.**

**Cuando persiste la GHD después de completarse el crecimiento, se debe continuar el tratamiento con hormona del crecimiento para lograr un desarrollo somático completo en adultos, incluyendo masa corporal magra y acumulación mineral ósea (para orientación sobre la administración de dosis, consulte la dosis para adultos en la Tabla 1).**

**GHD en adultos:**

***Ajuste de la dosis:***

**La dosis de somapacitán debe ajustarse individualmente para cada paciente. Se recomienda aumentar la dosis gradualmente con intervalos de 2 a 4 semanas en incrementos de 0,5 mg a 1,5 mg en función de la respuesta clínica y las reacciones adversas experimentadas por los pacientes, hasta una dosis de 8 mg de somapacitán a la semana.**

**Los niveles de factor de crecimiento similar a la insulina tipo I (IGF-I, por sus siglas en inglés) (extraídos de 3 a 4 días después de la administración) se pueden utilizar como guía para el ajuste de la dosis. La titulación de la dosis debe individualizarse y el objetivo es que la puntuación de desviación estándar (SDS, por sus siglas en inglés) del IGF-I se encuentre en la mitad superior del rango normal sin exceder 2 SDS.**

***Evaluación del tratamiento***

Si se utiliza la IGF-I SDS como biomarcador para el ajuste de la dosis, el objetivo es alcanzar los niveles de IGF-I SDS dentro del rango de referencia superior ajustado a la edad (rango de referencia superior IGF-I SDS: 0 y +2) en los 12 meses de ajuste de la dosis.

Durante el tratamiento de mantenimiento con somapacitán, se debe considerar la evaluación de la eficacia y la seguridad en intervalos de 6 a 12 meses aproximadamente, y se pueden evaluar mediante análisis bioquímicos (niveles de IGF-I, glucosa y lípidos), composición corporal e índice de masa corporal.

#### ***Dosis de mantenimiento***

La dosis de mantenimiento varía de una persona a otra y entre los pacientes de sexo masculino y femenino. La dosis media de mantenimiento de somapacitán observada en los estudios clínicos de fase 3 fue de 2,4 mg/semana.

#### **Cambio de otros productos de hormona del crecimiento**

El cambio de un paciente de otro tipo o marca de hormona del crecimiento debe ser realizado por un médico con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la deficiencia de hormona del crecimiento.

Se recomienda a los pacientes que cambian de una hormona del crecimiento humana semanal a somapacitán una vez a la semana que continúen con su esquema de administración una vez a la semana.

Los pacientes que cambian de hormona del crecimiento humana diaria a somapacitán una vez a la semana deben elegir el día preferido para la dosis semanal e interrumpir la dosis final del tratamiento diario el día anterior a administrar la primera dosis de somapacitán una vez a la semana.

#### **Flexibilidad en el horario de administración**

El día de la inyección semanal puede cambiarse siempre que el tiempo entre dos dosis sea de, al menos, 4 días (96 horas). Después de seleccionar un nuevo día de administración de la dosis, se debe continuar con la administración de la dosis una vez a la semana.

En ocasiones, cuando no sea posible la administración en el día programado, se puede administrar somapacitán una vez a la semana hasta 2 días antes o 3 días después del día de administración semanal programado, siempre que el tiempo entre dos dosis sea de, al menos, 4 días (96 horas). La administración una vez a la semana para la siguiente dosis podrá reanudarse en el día de administración programado habitualmente.

#### **Dosis omitida**

Se debe advertir a los pacientes que olviden una dosis que se inyecten somapacitán tan pronto como sea posible en el momento que se den cuenta, dentro de los 3 días posteriores a la dosis omitida, y luego que retomen su esquema de administración habitual una vez a

la semana. Si han pasado más de 3 días, debe saltarse la dosis, y la dosis siguiente debe administrarse el día programado habitualmente. Si se han omitido dos o más dosis, se debe reanudar la dosis el día programado regularmente.

### Método de administración

Sogroya® debe administrarse una vez a la semana a cualquier hora del día.

Sogroya® debe inyectarse por vía subcutánea en el abdomen, los muslos, las nalgas o la parte superior de los brazos. El lugar de la inyección debe rotarse cada semana.

La pluma Sogroya® de 15 mg/1,5 ml (10 mg/ml) administra dosis de 0,10 mg a 8 mg en incrementos de 0,1 mg (0,01 ml).

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 9.1.9.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto versión CCDS v4.0 de 2023 y la información para prescribir versión CCDS v4.0 de 2023 allegados mediante Radicado 20231324262

En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 3.2 del producto Sogroya se considera que:

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

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

Finalmente, la Sala considera que el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad los cuales se relacionarán y detallarán en el acto administrativo.

### 3.1.2.2 TECENTRIQ® ATEZOLIZUMAB 1875 mg SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN

Expediente : 20268975

115

Acta No. 06 de 2025 SEMPB Cuarta parte  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Radicado : 20231324646  
Fecha : 07/12/2023  
Interesado : F. HOFFMANN - LA ROCHE LTD.

### Composición:

Un vial de 15 ml de solución inyectable contiene 1875 mg de atezolizumab. Cada ml de solución contiene 125 mg de atezolizumab.

### Forma farmacéutica:

Solución inyectable (vía de administración subcutánea)  
Concentrado para solución para infusión (vía de administración intravenosa)

### Indicaciones:

#### Cáncer pulmonar no microcítico metastásico

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

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

Tecentriq en monoterapia está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) metastásico cuyos tumores expresen PD-L1 en  $\geq 50$  % de las células tumorales (CT) o  $\geq 10$ % de las células inmunitarias infiltrantes de tumores (CI), y no presenten mutación de EGFR ni translocación de ALK.

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

#### Carcinoma hepatocelular (CHC)

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

### Cáncer de mama triple negativo (CMTN)

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

### Carcinoma pulmonar microcítico extendido (CPMExt)

Tecentriq en combinación con carboplatino y etopósido está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con carcinoma pulmonar microcítico extendido (CPMExt).

### Carcinoma pulmonar no microcítico incipiente

Tecentriq en monoterapia está indicado como tratamiento adyuvante después de una resección completa y quimioterapia basada en platino para pacientes adultos con carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM) con un alto riesgo de recurrencia cuyos tumores tienen expresión de PD-L1 en  $\geq 50$  % de las células tumorales (CT) y que no tienen EGFR mutante o ALK-positivo.

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

- Evaluación farmacológica
- IPP e inserto versión CDS 36.0 de agosto de 2023 allegados mediante radicado 20231324646

**CONCEPTO:** Revisada la información allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20231324646 el interesado solicita evaluación farmacológica para una nueva forma farmacéutica a atezolizumab 1875 mg (Tecentriq®) solución para inyección subcutánea. Asimismo, aprobación de IPP e inserto versión CDS 36.0 de agosto de 2023 allegados mediante Radicado 20231324646.

Para el proceso se presentan datos del estudio pivotal NCT03735121 de fase Ib/III BP40657 (IMscin001).

Estudio aleatorizado, multicéntrico, de fase Ib/III para investigar la farmacocinética, eficacia y seguridad de atezolizumab subcutáneo en comparación con atezolizumab intravenoso en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) localmente avanzado o metastásico previamente tratado. Reporte No. 1116043, Octubre 2022.

El estudio evaluó la farmacocinética, seguridad y eficacia de atezolizumab SC en comparación con atezolizumab IV, en ambas partes, los pacientes recibieron tratamiento

hasta la progresión de la enfermedad, pérdida del beneficio clínico, toxicidad inaceptable o retirada del consentimiento.

Los criterios de inclusión clave específicos de los pacientes de la Parte 1 fueron: Pacientes *CPCNP localmente avanzado o metastásico previamente tratado* con Índice de masa corporal (IMC) entre 18 y 32 kg/m<sup>2</sup>.

Los criterios de inclusión clave específicos para los pacientes de la Parte 2 fueron: Los pacientes cuyo tumor pueda albergar una mutación sensibilizante del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) debían conocer los resultados de la prueba EGFR en el momento de la aleatorización. Disponibilidad de una muestra previa a tratamientos para el estudio del tumor.

Para la parte 1 se incluyeron 67 pacientes y en la parte 2: 371.

El objetivo primario de la parte 1 (Fase Ib, búsqueda de dosis): fue identificar la dosis de atezolizumab SC que produce una exposición al fármaco comparable a la de atezolizumab IV.

El objetivo de la parte 2 (Fase III, confirmación de dosis y valoración de eficacia): fue demostrar la no inferioridad de la exposición al fármaco observada después del tratamiento con atezolizumab SC a la dosis identificada en comparación con la exposición al fármaco después del tratamiento con atezolizumab IV.

La farmacocinética los datos de concentración versus tiempo y los parámetros farmacocinéticos (p. ej., C<sub>min</sub>, AUC, C<sub>max</sub>, T<sub>max</sub>) se presentan como estadísticas resumidas descriptivas por cohorte (Parte 1 – aplicación SC) o brazo de tratamiento (Parte 2 – aplicación IV). El análisis farmacocinético poblacional de los datos farmacocinéticos se realizó utilizando un enfoque de modelado de efectos mixtos no lineal con datos SC e IV combinados de las Partes 1 y 2 del estudio para caracterizar la fase de absorción de la vía de administración SC.

Se compararon dos dosis SC 1200 mg y 1875 mg que mostraron un aumento dosis-dependiente en la exposición en el Ciclo 1 con una mediana de T<sub>max</sub> alcanzada en 3-4 días (min-max: 3-9 días). Las cohortes de dosificación demostraron eliminación lineal en escala semilogarítmica.

Las concentraciones plasmáticas que muestra niveles comparables entre la aplicación SC y los datos históricos de PK IV establecidos en la primera cohorte fue la dosificación de 1875 mg SC en muslo. Por otro lado, debido a los resultados de C<sub>min</sub> en el Ciclo 1 en las Cohortes 1 y 3 y a la mayor variabilidad de la exposición a atezolizumab después de la administración SC en comparación con la IV, se recomendó el régimen de dosificación de 1875 mg cada 3 semanas SC en el muslo para la Parte 2.

**Resultados de Eficacia: Parte 2:**

La ORR por protocolo fue comparable entre el grupo de Atezo SC (11.8%) y el grupo de Atezo IV (9.7%), al igual que la TRO confirmada. Siendo probable que se subestimen los porcentajes debido al corto tiempo de seguimiento.

El perfil de PFS fue comparable entre los dos brazos; la mediana de duración de la PFS fue de 2.8 y 2.9 meses en el grupo de SC vs IV. Proporciones comparables de pacientes en los brazos experimentaron eventos adversos (68.0 % y 67.7 % en los brazos de Atezo SC y Atezo IV, respectivamente). Los datos de OS y DOR no estaban maduros debido al corto tiempo de seguimiento en el CCOD.

Se afirma que no se observaron diferencias significativas entre los brazos de los subgrupos para la ORR y la PFS.

Los cuestionarios de satisfacción con la terapia contra el cáncer en el grupo de SC indican cambios en la percepción del estado de salud global/calidad de vida, en funcionamiento físico o la satisfacción con la terapia observados en los pacientes durante el curso del ensayo en comparación con el grupo de IV.

#### Resultados de Seguridad:

El perfil de seguridad de atezolizumab SC fue consistente con el perfil de seguridad conocido de atezolizumab IV. No se identificaron nuevos problemas de seguridad.

Por lo anterior, la Sala recomienda aprobar la evaluación farmacológica del producto de la referencia con la siguiente información:

#### Composición:

Un vial de 15 ml de solución inyectable contiene 1875 mg de atezolizumab. Cada ml de solución contiene 125 mg de atezolizumab.

#### Forma farmacéutica:

Solución inyectable (vía de administración subcutánea)

Concentrado para solución para infusión (vía de administración intravenosa)

#### Indicaciones:

##### Cáncer pulmonar no microcítico metastásico

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

Tecentriq, en combinación con bevacizumab, paclitaxel y carboplatino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer pulmonar no microcítico (CPNM) no epidermoide metastásico. Los pacientes con mutaciones activadoras de EGFR

o mutaciones tumorales ALK+ deben haber recibido tratamiento dirigido (tratamientos específicos neutralizadores de estas mutaciones comúnmente conocidos como anti-EGFR o anti ALK), si está clínicamente indicado, antes de recibir Tecentriq.

Tecentriq en monoterapia está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) metastásico cuyos tumores expresen PD-L1 en  $\geq 50$  % de las células tumorales (CT) o  $\geq 10$ % de las células inmunitarias infiltrantes de tumores (CI), y no presenten mutación de EGFR ni translocación de ALK.

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

#### Carcinoma hepatocelular (CHC)

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

#### Cáncer de mama triple negativo (CMTN)

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

#### Carcinoma pulmonar microcítico extendido (CPMExt)

Tecentriq en combinación con carboplatino y etopósido está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con carcinoma pulmonar microcítico extendido (CPMExt).

#### Carcinoma pulmonar no microcítico incipiente

Tecentriq en monoterapia está indicado como tratamiento adyuvante después de una resección completa y quimioterapia basada en platino para pacientes adultos con carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM) con un alto riesgo de recurrencia cuyos tumores tienen expresión de PD-L1 en  $\geq 50$  % de las células tumorales (CT) y que no tienen EGFR mutante o ALK-positivo.

#### Contraindicaciones:

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

## Precauciones y advertencias:

### Advertencias y precauciones generales

Para mejorar la trazabilidad de los biomedicamentos, debe registrarse (o declararse) claramente el nombre comercial y el número de lote del producto administrado en la historia clínica del paciente.

### *Linfocitosis hemofagocítica*

Se han notificado casos de linfocitosis hemofagocítica, incluidos casos mortales, en pacientes tratados con Tecentriq. Se debe considerar la posibilidad de una linfocitosis hemofagocítica cuando la presentación del síndrome de liberación de citocinas sea atípica o prolongada. Se debe vigilar a los pacientes para detectar signos y síntomas clínicos de linfocitosis hemofagocítica.

### *Neumonitis inmunomediada*

En ensayos clínicos con Tecentriq se han observado casos de neumonitis, algunos mortales. Se debe hacer el seguimiento de los pacientes para detectar signos y síntomas de neumonitis.

### *Hepatitis inmunomediada*

En ensayos clínicos con Tecentriq se han observado casos de hepatitis, algunos con desenlace mortal. Se debe hacer el seguimiento de los pacientes para detectar signos y síntomas de hepatitis. Es preciso controlar la concentración de aspartatoaminotransferasa (AST), alanina-aminotransferasa (ALT) y bilirrubina antes de comenzar el tratamiento con Tecentriq y periódicamente durante el mismo. Se considerará el manejo apropiado de los pacientes que presenten resultados anormales en las pruebas de la función hepática antes de comenzar el tratamiento.

### *Colitis inmunomediada*

En ensayos clínicos con Tecentriq se han observado casos de diarrea o colitis. Se debe hacer el seguimiento de los pacientes para detectar signos y síntomas de colitis.

### *Endocrinopatías inmunomediadas*

En ensayos clínicos con Tecentriq se han observado casos de hipotiroidismo, hipertiroidismo, insuficiencia suprarrenal, hipofisitis y diabetes mellitus de tipo 1, incluida la cetoacidosis diabética. Se debe hacer el seguimiento de los pacientes para detectar signos y síntomas de endocrinopatías. La función tiroidea debe vigilarse antes de iniciar el tratamiento con Tecentriq y periódicamente durante el mismo. Se considerará el manejo apropiado de los pacientes que presenten resultados anormales en las pruebas de la función tiroidea antes de comenzar el tratamiento. Los pacientes con anomalías en las pruebas de la función tiroidea que están asintomáticos pueden ser tratados con Tecentriq.

### *Meningoencefalitis inmunomediada*

En ensayos clínicos con Tecentriq se han observado casos de meningoencefalitis. Se debe hacer el seguimiento de los pacientes para detectar signos y síntomas de meningitis o encefalitis.

#### ***Neuropatías inmunomediadas***

Se han observado casos de síndrome miasténico, miastenia grave o síndrome de Guillain-Barré, que pueden ser potencialmente mortales, así como paresia facial en pacientes tratados con Tecentriq. Se debe hacer el seguimiento de los pacientes para detectar síntomas de neuropatía motora y sensitiva.

#### ***Mielitis inmunomediada***

Se han observado casos de mielitis en ensayos clínicos con Tecentriq. Se debe vigilar estrechamente a los pacientes para detectar signos y síntomas indicativos de mielitis.

#### ***Pancreatitis inmunomediada***

En ensayos clínicos con Tecentriq se han observado casos de pancreatitis, incluido un aumento de la concentración de amilasa y lipasa en el suero. Se debe vigilar estrechamente a los pacientes para detectar signos y síntomas indicativos de una pancreatitis aguda.

#### ***Miocarditis inmunomediada***

Se han observado casos de miocarditis, incluido un caso mortal, en ensayos clínicos con Tecentriq. Se debe vigilar a los pacientes para detectar signos y síntomas de miocarditis.

#### ***Miositis inmunomediada***

Se han observado casos de miositis, incluidos casos mortales, en ensayos clínicos con Tecentriq. Se debe vigilar a los pacientes para detectar signos y síntomas de miositis. Se debe vigilar a los pacientes con posible miositis para detectar signos y síntomas de miocarditis.

#### ***Nefritis inmunomediada***

Se han observado casos de nefritis en ensayos clínicos con Tecentriq. Se debe vigilar a los pacientes para detectar alteraciones de la función renal.

#### ***Reacciones relacionadas con la infusión***

Se han observado reacciones relacionadas con la infusión (RRI) en ensayos clínicos con Tecentriq.

#### ***Reacciones adversas cutáneas graves inmunomediadas***

Se han notificado casos de reacciones adversas cutáneas graves inmunomediadas, incluidos casos de síndrome de Stevens-Johnson y de necrólisis epidérmica tóxica, en pacientes que han recibido Tecentriq. Se debe vigilar a los pacientes para detectar presuntas reacciones cutáneas graves y se deben descartar otras causas. Teniendo en cuenta la intensidad de la reacción adversa, en caso de reacciones cutáneas de grado 3 se suspenderá transitoriamente la administración de Tecentriq hasta que alcancen un grado

≤1, o en caso de reacciones cutáneas de grado 4 se retirará permanentemente Tecentriq, y se deben administrar corticoesteroides.

Ante presuntas reacciones adversas cutáneas graves, se debe derivar a los pacientes a un especialista para su posterior diagnóstico y tratamiento. Se suspenderá transitoriamente Tecentriq en los pacientes con presunto síndrome de Stevens-Johnson y presunta necrólisis epidérmica crónica. En caso de síndrome de Stevens-Johnson y de necrólisis epidérmica crónica confirmados, se retirará Tecentriq permanentemente.

Se debe actuar con cautela cuando se plantee el uso de Tecentriq en pacientes que hayan presentado con anterioridad una reacción adversa cutánea grave o potencialmente mortal mientras recibían tratamiento con otro antineoplásico inmunoestimulante.

#### ***Trastornos pericárdicos inmunomediados***

En ensayos clínicos con Tecentriq, se han observado trastornos pericárdicos, incluidos la pericarditis, el derrame pericárdico y el taponamiento cardíaco, algunos con desenlaces mortales. Se debe hacer el seguimiento de los pacientes para detectar signos y síntomas clínicos de trastornos pericárdicos.

#### ***Poblaciones especiales***

Se excluyó de los ensayos con Tecentriq a los pacientes con enfermedades autoinmunitarias. Dada la ausencia de datos, Tecentriq debe usarse con cautela en pacientes con enfermedades autoinmunitarias, después de haber evaluado los posibles beneficios y los riesgos.

#### ***Toxicidad embriofetal***

Tecentriq puede causar daño fetal, dado su mecanismo de acción. En estudios en animales se ha demostrado que la inhibición de la vía del PD-L1 y el PD-1 puede asociarse a un riesgo aumentado de rechazo de origen inmunitario del feto en desarrollo, que da lugar a la muerte fetal.

Se debe informar a las embarazadas de los posibles riesgos para el feto. Se advertirá a las mujeres con posibilidad de quedar embarazadas que han de utilizar métodos anticonceptivos muy eficaces durante el tratamiento con Tecentriq y durante los 5 meses siguientes a la última dosis.

#### ***Abuso y dependencia del fármaco***

No hay datos al respecto.

#### ***Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas***

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Reacciones adversas:

#### **Ensayos clínicos**

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 ( $< 1/10\ 000$ ).

### Tecentriq en monoterapia

La caracterización de la seguridad de Tecentriq en monoterapia se basa en los datos combinados de 3178 pacientes con múltiples tipos de tumores, con datos de apoyo de la exposición acumulada calculada de  $> 13\ 000$  pacientes de todos los ensayos clínicos. La tabla 4 resume las reacciones adversas que se han notificado en asociación con el uso de Tecentriq i.v. y s.c

**Tabla 4 Resumen de las reacciones adversas en pacientes tratados con Tecentriq i.v. y s.c. en monoterapia ensayos clínicos**

| Reacción adversa (MedDRA)                              | Tecentriq<br>(n = 3178) |               |             | Frecuencia (todos los grados) |
|--|-------------------------|---------------|-------------|-------------------------------|
|  | Todos los grados (%)    | Grado 3-4 (%) | Grado 5 (%) |                               |
| <b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b> |                         |               |             |                               |
| Trombocitopenia <sup>n</sup>                           | 116 (3,7 %)             | 27 (0,8 %)    | 0 (0 %)     | Frecuente                     |
| Linfohistiocitosis hemofagocítica <sup>ff</sup>        | 1 (<0,1 %)              | 0 (0 %)       | 1 (<0,1 %)  | Rara                          |
| <b>Trastornos cardíacos</b>                            |                         |               |             |                               |
| Miocarditis <sup>a</sup>                               | -                       | -             | -           | Rara                          |
| Trastornos pericárdicos <sup>ee, ff</sup>              | 45 (1,4 %)              | 22 (0,7 %)    | 2 (<0,1 %)  | Frecuente                     |
| <b>Trastornos endocrinos</b>                           |                         |               |             |                               |
| Hipotiroidismo <sup>b</sup>                            | 164 (5,2 %)             | 6 (0,2 %)     | 0 (0 %)     | Frecuente                     |
| Hipertiroidismo <sup>c</sup>                           | 30 (0,9 %)              | 1 (<0,1 %)    | 0 (0 %)     | Poco frecuente                |

| Reacción adversa (MedDRA)              | Tecentriq<br>(n = 3178) |               |             | Frecuencia (todos los grados) |
|--|-------------------------|---------------|-------------|-------------------------------|
|  | Todos los grados (%)    | Grado 3-4 (%) | Grado 5 (%) |                               |
| Insuficiencia suprarrenal <sup>d</sup> | 11 (0,3 %)              | 2 (<0,1 %)    | 0 (0 %)     | Poco frecuente                |
| Hipofisitis <sup>y</sup>               | 2 (<0,1 %)              | 0 (0 %)       | 0 (0 %)     | Rara                          |
| Diabetes mellitus <sup>e</sup>         | 10 (0,3 %)              | 6 (0,2 %)     | 0 (0 %)     | Poco frecuente                |

| <b>Trastornos gastrointestinales</b>                                     |               |             |            |                |
|--|---------------|-------------|------------|----------------|
| Diarrea <sup>o</sup>   | 626 (19,7 %)  | 36 (1,1 %)  | 0 (0 %)    | Muy frecuente  |
| Disfagia   | 82 (2,6 %)    | 16 (0,5 %)  | 0 (0 %)    | Frecuente      |
| Colitis <sup>f</sup>   | 34 (1,1 %)    | 18 (0,6 %)  | 0 (0 %)    | Frecuente      |
| Náuseas  | 747 (23,5 %)  | 35 (1,1 %)  | 0 (0 %)    | Muy frecuente  |
| Vómitos  | 477 (15,0 %)  | 26 (0,8 %)  | 0 (0 %)    | Muy frecuente  |
| Dolor abdominal  | 268 (8,4 %)   | 34 (1,1 %)  | 0 (0 %)    | Frecuente      |
| Pancreatitis <sup>g</sup>  | 18 (0,6 %)    | 13 (0,4 %)  | 0 (0 %)    | Poco frecuente |
| Dolor orofaríngeo <sup>q</sup>   | 131 (4,1 %)   | 0 (0 %)     | 0 (0 %)    | Frecuente      |
| Sequedad de boca   | 154 (4,8 %)   | 0 (0 %)     | 0 (0 %)    | Frecuente      |
| <b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b> |               |             |            |                |
| Escalofríos  | 207 (6,5 %)   | 2 (<0,1 %)  | 0 (0 %)    | Frecuente      |
| Fatiga   | 1142 (35,9 %) | 109 (3,4 %) | 0 (0 %)    | Muy frecuente  |
| Astenia  | 461 (14,5 %)  | 63 (2,0 %)  | 0 (0 %)    | Muy frecuente  |
| Enfermedad de tipo gripal  | 186 (5,9 %)   | 1 (<0,1 %)  | 0 (0 %)    | Frecuente      |
| Pirexia  | 638 (20,1 %)  | 17 (0,5 %)  | 0 (0 %)    | Muy frecuente  |
| Reacción relacionada con la infusión <sup>h</sup>                        | 34 (1,1 %)    | 5 (0,2 %)   | 0 (0 %)    | Frecuente      |
| Reacción en la zona de inyección <sup>gg</sup>                           | 11 (4,5 %)    | 0 (0 %)     | 0 (0 %)    | Frecuente      |
| <b>Trastornos hepatobiliares</b>   |               |             |            |                |
| Concentración de ALT elevada   | 167 (5,3 %)   | 46 (1,4 %)  | 0 (0 %)    | Frecuente      |
| Concentración de AST elevada   | 180 (5,7 %)   | 46 (1,4 %)  | 0 (0 %)    | Frecuente      |
| Hepatitis <sup>i</sup>   | 62 (2,0 %)    | 25 (0,8 %)  | 1 (<0,1 %) | Frecuente      |
| <b>Trastornos del sistema inmunitario</b>                                |               |             |            |                |
| Hipersensibilidad  | 36 (1,1 %)    | 3 (<0,1 %)  | 0 (0 %)    | Frecuente      |
| <b>Infecciones e infestaciones</b>                                       |               |             |            |                |
| Infección urinaria <sup>p</sup>  | 368 (11,6 %)  | 86 (2,7 %)  | 0 (0 %)    | Muy frecuente  |
| <b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>                      |               |             |            |                |
| Disminución del apetito  | 810 (25,5 %)  | 35 (1,1 %)  | 0 (0 %)    | Muy frecuente  |
| Hipopotasemia <sup>v</sup>   | 142 (4,5 %)   | 33 (1,0 %)  | 0 (0 %)    | Frecuente      |

| Reacción adversa (MedDRA)                                     | Tecentriq<br>(n = 3178) |               |             |                               |
|---|-------------------------|---------------|-------------|-------------------------------|
| Categoría del MedDRA (órgano, aparato o sistema afectado)     | Todos los grados (%)    | Grado 3-4 (%) | Grado 5 (%) | Frecuencia (todos los grados) |
| Hiponatremia <sup>w</sup>                                     | 171 (5,4 %)             | 98 (3,1 %)    | 0 (0 %)     | Frecuente                     |
| Hiperglucemia   | 103 (3,2 %)             | 32 (1,0 %)    | 0 (0 %)     | Frecuente                     |
| <b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b> |                         |               |             |                               |
| Artralgia   | 441 (13,9 %)            | 23 (0,7 %)    | 0 (0 %)     | Muy frecuente                 |
| Dolor de espalda  | 487 (15,3 %)            | 52 (1,6 %)    | 0 (0 %)     | Muy frecuente                 |
| Dolor musculoesquelético <sup>f</sup>                         | 489 (15,4 %)            | 36 (1,1 %)    | 0 (0 %)     | Muy frecuente                 |
| Miositis <sup>t, u</sup>                                      | 13 (0,4%)               | 5 (0,2%)      | 0           | Poco frecuente                |
| <b>Trastornos del sistema nervioso</b>                        |                         |               |             |                               |
| Cefalea   | 352 (11,1 %)            | 10 (0,3 %)    | 0 (0 %)     | Muy frecuente                 |
| Síndrome de Guillain-Barré <sup>l</sup>                       | 5 (0,2 %)               | 4 (0,1 %)     | 0 (0 %)     | Poco frecuente                |
| Meningoencefalitis <sup>k</sup>                               | 14 (0,4 %)              | 6 (0,2 %)     | 0 (0 %)     | Poco frecuente                |
| Síndrome miasténico <sup>2</sup>                              | 1 (<0,1 %)              | 0 (0 %)       | 0 (0 %)     | Rara                          |
| Paresia facial <sup>ff</sup>                                  | 1 (<0,1 %)              | 0 (0 %)       | 0 (0 %)     | Rara                          |
| Mielitis <sup>ff</sup>  | 1 (<0,1 %)              | 1 (<0,1 %)    | 0 (0 %)     | Rara                          |
| <b>Trastornos renales y urinarios</b>                         |                         |               |             |                               |
| Creatinina en sangre aumentada <sup>aa</sup>                  | 171 (5,4 %)             | 14 (0,4 %)    | 0 (0 %)     | Frecuente                     |
| Nefritis <sup>s</sup>   | 3 (<0,1 %)              | 1 (<0,1 %)    | 0 (0 %)     | Rara                          |
| <b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>    |                         |               |             |                               |
| Tos   | 660 (20,8 %)            | 9 (0,3 %)     | 0 (0 %)     | Muy frecuente                 |
| Disnea  | 651 (20,5 %)            | 117 (3,7 %)   | 1 (<0,1 %)  | Muy frecuente                 |
| Hipoxia <sup>t</sup>  | 75 (2,4 %)              | 36 (1,1 %)    | 0 (0 %)     | Frecuente                     |
| Neumonitis <sup>l</sup>                                       | 87 (2,7 %)              | 27 (0,8 %)    | 1 (<0,1 %)  | Frecuente                     |
| Nasofaringitis <sup>bb</sup>                                  | 280 (8,8 %)             | 0 (0 %)       | 0 (0 %)     | Frecuente                     |

| Reacción adversa (MedDRA)                                 | Tecentriq<br>(n = 3178) |               |             |                               |
|---|-------------------------|---------------|-------------|-------------------------------|
| Categoría del MedDRA (órgano, aparato o sistema afectado) | Todos los grados (%)    | Grado 3-4 (%) | Grado 5 (%) | Frecuencia (todos los grados) |
| Hiponatremia <sup>w</sup>                                 | 171 (5,4 %)             | 98 (3,1 %)    | 0 (0 %)     | Frecuente                     |
| Hiperglucemia   | 103 (3,2 %)             | 32 (1,0 %)    | 0 (0 %)     | Frecuente                     |

| <b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b> |              |             |            |                |
|---|--------------|-------------|------------|----------------|
| Artralgia   | 441 (13,9 %) | 23 (0,7 %)  | 0 (0 %)    | Muy frecuente  |
| Dolor de espalda  | 487 (15,3 %) | 52 (1,6 %)  | 0 (0 %)    | Muy frecuente  |
| Dolor musculoesquelético <sup>f</sup>                         | 489 (15,4 %) | 36 (1,1 %)  | 0 (0 %)    | Muy frecuente  |
| Miositis <sup>h, u</sup>                                      | 13 (0,4%)    | 5 (0,2%)    | 0          | Poco frecuente |
| <b>Trastornos del sistema nervioso</b>                        |              |             |            |                |
| Cefalea   | 352 (11,1 %) | 10 (0,3 %)  | 0 (0 %)    | Muy frecuente  |
| Síndrome de Guillain-Barré <sup>l</sup>                       | 5 (0,2 %)    | 4 (0,1 %)   | 0 (0 %)    | Poco frecuente |
| Meningoencefalitis <sup>k</sup>                               | 14 (0,4 %)   | 6 (0,2 %)   | 0 (0 %)    | Poco frecuente |
| Síndrome miasténico <sup>z</sup>                              | 1 (<0,1 %)   | 0 (0 %)     | 0 (0 %)    | Rara           |
| Paresia facial <sup>ff</sup>                                  | 1 (<0,1 %)   | 0 (0 %)     | 0 (0 %)    | Rara           |
| Mielitis <sup>ff</sup>  | 1 (<0,1 %)   | 1 (<0,1 %)  | 0 (0 %)    | Rara           |
| <b>Trastornos renales y urinarios</b>                         |              |             |            |                |
| Creatinina en sangre aumentada <sup>aa</sup>                  | 171 (5,4 %)  | 14 (0,4 %)  | 0 (0 %)    | Frecuente      |
| Nefritis <sup>s</sup>   | 3 (<0,1 %)   | 1 (<0,1 %)  | 0 (0 %)    | Rara           |
| <b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>    |              |             |            |                |
| Tos   | 660 (20,8 %) | 9 (0,3 %)   | 0 (0 %)    | Muy frecuente  |
| Disnea  | 651 (20,5 %) | 117 (3,7 %) | 1 (<0,1 %) | Muy frecuente  |
| Hipoxia <sup>x</sup>  | 75 (2,4 %)   | 36 (1,1 %)  | 0 (0 %)    | Frecuente      |
| Neumonitis <sup>l</sup>                                       | 87 (2,7 %)   | 27 (0,8 %)  | 1 (<0,1 %) | Frecuente      |
| Nasofaringitis <sup>bb</sup>                                  | 280 (8,8 %)  | 0 (0 %)     | 0 (0 %)    | Frecuente      |
| <b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>          |              |             |            |                |
| Exantema <sup>m</sup>   | 613 (19,3 %) | 33 (1,0 %)  | 0 (0 %)    | Muy frecuente  |
| Prurito   | 400 (12,6 %) | 7 (0,2 %)   | 0 (0 %)    | Muy frecuente  |
| Piel seca   | 187 (5,9 %)  | 1 (<0,1 %)  | 0 (0 %)    | Frecuente      |
| Trastornos psoriásicos <sup>cc</sup>                          | 19 (0,6 %)   | 2 (<0,1 %)  | 0 (0 %)    | Poco frecuente |
| Reacciones adversas cutáneas graves <sup>dd</sup>             | 22 (0,7 %)   | 3 (<0,1 %)  | 1 (<0,1 %) | Poco frecuente |
| <b>Trastornos vasculares</b>                                  |              |             |            |                |
| Hipotensión   | 102 (3,2 %)  | 20 (0,6 %)  | 0 (0 %)    | Frecuente      |

<sup>a</sup> Notificados en estudios no incluidos en el conjunto de datos combinados. La frecuencia se basa en la exposición a lo largo del programa.

<sup>b</sup> Incluye notificaciones de hipotiroidismo, concentración sanguínea de hormona estimulante del tiroides (tirotropina) elevada, concentración sanguínea de hormona estimulante del tiroides reducida, tiroiditis, hipotiroidismo autoinmunitario, síndrome del enfermo eutiroideo, mixedema, resultados anormales en las pruebas de la función tiroidea, tiroiditis aguda, concentración de tiroxina reducida.

<sup>c</sup> Incluye notificaciones de hipertiroidismo, enfermedad de Basedow, oftalmopatía endocrina, exoftalmos.

<sup>d</sup> Incluye notificaciones de insuficiencia suprarrenal, insuficiencia suprarrenal primaria.

<sup>e</sup> Incluye notificaciones de diabetes mellitus, diabetes mellitus de tipo 1, cetoacidosis diabética y cetoacidosis.

<sup>f</sup> Incluye notificaciones de colitis, colitis autoinmunitaria, colitis isquémica, colitis microscópica y colitis ulcerosa.

<sup>g</sup> Incluye notificaciones de pancreatitis, pancreatitis autoinmune, pancreatitis aguda, lipasa elevada y amilasa elevada.

<sup>h</sup> Incluye notificaciones de reacciones relacionadas con la infusión y de síndrome de liberación de citocinas.

- <sup>1</sup> Incluye notificaciones de ascitis, hepatitis autoinmunitaria, lesión hepatocelular, hepatitis, hepatitis aguda, hepatotoxicidad, trastorno hepático, lesión hepática inducida por medicamentos, insuficiencia hepática, esteatosis hepática, lesión hepática, hemorragia por varices esofágicas y varices esofágicas.
- <sup>1</sup> Incluye notificaciones de síndrome de Guillain-Barré y de polineuropatía desmielinizante.
- <sup>k</sup> Incluye notificaciones de encefalitis, meningitis y fotofobia.
- <sup>1</sup> Incluye notificaciones de neumonitis, infiltración pulmonar, bronquiolitis, enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis por radiación.
- <sup>m</sup> Incluye notificaciones de exantema, exantema maculopapuloso, eritema, exantema prurítico, dermatitis acneiforme, eccema, dermatitis, exantema eritematoso, úlcera cutánea, exantema papuloso, folliculitis, exantema maculoso, exfoliación cutánea, exantema pustuloso, forúnculo, acné, erupción medicamentosa, síndrome de eritrodismesia palmoplantar, dermatitis seborreica, dermatitis alérgica, eritema palpebral, toxicidad cutánea, exantema palpebral, erupción fija, exantema papuloescamoso, exantema vesicular, ampolla, ampolla labial, penfigoide, ampolla hemorrágica bucal, dermatitis escrotal (se han notificado casos de dermatitis escrotal en estudios no incluidos en el conjunto de datos agrupados).
- <sup>n</sup> Incluye notificaciones de trombocitopenia y recuento de plaquetas disminuido.
- <sup>o</sup> Incluye notificaciones de diarrea, deposiciones frecuentes e hipermotilidad intestinal.
- <sup>p</sup> Incluye notificaciones de infección urinaria, cistitis, pielonefritis, infección urinaria por *Escherichia*, pielonefritis aguda, infección urinaria bacteriana, infección renal, infección urinaria fúngica, infección urinaria por *Pseudomonas*.
- <sup>q</sup> Incluye notificaciones de dolor orofaríngeo, irritación de garganta, molestia orofaríngea.
- <sup>r</sup> Incluye notificaciones de dolor musculoesquelético, mialgia, dolor óseo.
- <sup>s</sup> Incluye notificaciones de nefritis y de nefritis por púrpura de Schönlein-Henoch.
- <sup>1</sup> Incluye notificaciones de micosis, rabdomiólisis, polimialgia reumática, dermatomiositis, absceso muscular, mioglobina presente en orina.
- <sup>u</sup> Se han notificado casos mortales en estudios no incluidos en el conjunto de datos agrupados.
- <sup>v</sup> Incluye notificaciones de hipopotasemia y potasio en sangre disminuido.
- <sup>w</sup> Incluye notificaciones de hiponatremia y sodio en sangre disminuido.
- <sup>x</sup> Incluye notificaciones de hipoxia, saturación de oxígeno reducida, PO<sub>2</sub> disminuida.
- <sup>y</sup> Incluye notificaciones de hipofisitis y trastorno de la regulación de la temperatura.
- <sup>z</sup> Incluye notificación de miastenia grave.
- <sup>aa</sup> Incluye notificaciones de creatinina en sangre aumentada e hipercreatininemia.
- <sup>ab</sup> Incluye notificaciones de nasofaringitis, congestión nasal y rinorrea.
- <sup>ac</sup> Incluye notificaciones de dermatitis psoriasiforme y psoriasis.
- <sup>ad</sup> Incluye notificaciones de dermatitis ampollosa, exantema exfoliativo, eritema multiforme, dermatitis exfoliativa generalizada, erupción cutánea tóxica, necrólisis epidérmica tóxica.
- <sup>ae</sup> Incluye casos de pericarditis, derrame pericárdico, taponamiento cardíaco y pericarditis constrictiva.
- <sup>f</sup> Notificados a partir de la experiencia desde la comercialización aparte del conjunto de datos. La frecuencia se basa en la exposición a lo largo del programa.
- <sup>ag</sup> Notificada en un estudio al margen del conjunto de datos agrupados (relacionado con la administración s.c.). La frecuencia se basa en la exposición a Tecentriq s.c. en el estudio IMscin001 e incluye notificaciones de reacción en la zona de inyección, dolor en la zona de inyección, eritema en la zona de inyección y erupción en la zona de inyección.

### Tecentriq en tratamiento combinado

En la tabla 5 se resumen RA adicionales identificadas en ensayos clínicos (no notificadas en ensayos del uso en monoterapia) como asociadas al uso de Tecentriq en el tratamiento de combinación en múltiples indicaciones. También se presentan las RA con una diferencia clínicamente relevante en comparación con la monoterapia (consúltese la tabla 4).

**Tabla 5 Resumen de las reacciones adversas que se registraron en pacientes que recibieron tratamiento de combinación con Tecentriq en ensayos clínicos**

| Reacción adversa (MedDRA)                              | Tecentriq + tratamientos de combinación<br>(n = 4371) |               |             | Frecuencia<br>(todos los grados) |
|--|---|---------------|-------------|----------------------------------|
|  | Todos los grados<br>(%)                               | Grado 3-4 (%) | Grado 5 (%) |                                  |
| <b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b> |   |               |             |                                  |
| Anemia <sup>a</sup>                                    | 1608 (36,8 %)   | 631 (14,4 %)  | 0 (0 %)     | Muy frecuente                    |
| Linfopenia <sup>a, k</sup>                             | 145 (3,3 %)   | 63 (1,4 %)    | 0 (0 %)     | Frecuente                        |
| Neutropenia <sup>a, a</sup>                            | 1565 (35,8 %)   | 1070 (24,5 %) | 6 (0,1 %)   | Muy frecuente                    |
| Trombocitopenia <sup>a, ±, b</sup>                     | 1211 (27,7 %)   | 479 (11,0 %)  | 1 (<0,1 %)  | Muy frecuente                    |
| Leucopenia <sup>a, 1</sup>                             | 571 (13,1 %)  | 245 (5,6 %)   | 0 (0 %)     | Muy frecuente                    |
| <b>Trastornos endocrinos</b>                           |   |               |             |                                  |

| Reacción adversa (MedDRA)  | Tecentriq + tratamientos de combinación<br>(n = 4371) |               |             | Frecuencia<br>(todos los grados) |
|--|---|---------------|-------------|----------------------------------|
|  | Todos los grados<br>(%)                               | Grado 3-4 (%) | Grado 5 (%) |                                  |
| <b>Categoría del MedDRA (órgano, aparato o sistema afectado)</b>         |   |               |             |                                  |
| Hipotiroidismo <sup>a, t, c</sup>  | 586 (13,4 %)  | 9 (0,2 %)     | 0 (0 %)     | Muy frecuente                    |
| Hipertiroidismo <sup>z</sup>   | 193 (4,4 %)   | 7 (0,2 %)     | 0 (0 %)     | Frecuente                        |
| Insuficiencia suprarrenal <sup>a, t, d</sup>                             | 40 (0,9 %)  | 8 (0,2 %)     | 1 (<0,1 %)  | Poco frecuente                   |
| Hipofisitis <sup>t, e</sup>  | 13 (0,3 %)  | 5 (0,1 %)     | 0 (0 %)     | Poco frecuente                   |
| <b>Trastornos gastrointestinales</b>                                     |   |               |             |                                  |
| Estreñimiento <sup>a</sup>   | 1123 (25,7 %)   | 24 (0,5 %)    | 0 (0 %)     | Muy frecuente                    |
| Estomatitis <sup>a</sup>   | 351 (8,0 %)   | 23 (0,5 %)    | 0 (0 %)     | Frecuente                        |
| <b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b> |   |               |             |                                  |
| Edema periférico <sup>a</sup>  | 451 (10,3 %)  | 11 (0,3 %)    | 0 (0 %)     | Muy frecuente                    |
| <b>Infecciones e infestaciones</b>                                       |   |               |             |                                  |
| Infección pulmonar <sup>a, h</sup>                                       | 564 (12,9 %)  | 226 (5,2 %)   | 26 (0,6 %)  | Muy frecuente                    |
| <b>Exploraciones complementarias</b>                                     |   |               |             |                                  |
| Fosfatasa alcalina en sangre aumentada                                   | 200 (4,6 %)   | 26 (0,6 %)    | 0 (0 %)     | Frecuente                        |
| <b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>                      |   |               |             |                                  |
| Hipomagnesemia <sup>a, l</sup>   | 403 (9,2 %)   | 22 (0,5 %)    | 0 (0 %)     | Muy frecuente                    |
| <b>Trastornos del sistema nervioso</b>                                   |   |               |             |                                  |
| Mareo <sup>a</sup>   | 408 (9,3 %)   | 9 (0,2 %)     | 0 (0 %)     | Muy frecuente                    |
| Disgeusia <sup>a</sup>   | 269 (6,2 %)   | 0 (0,0 %)     | 0 (0 %)     | Frecuente                        |
| Neuropatía periférica <sup>a, j</sup>                                    | 1007 (23,0 %)   | 107 (2,4 %)   | 0 (0 %)     | Muy frecuente                    |
| Síncope <sup>a</sup>   | 68 (1,6 %)  | 36 (0,8 %)    | 0 (0 %)     | Frecuente                        |
| <b>Trastornos renales y urinarios</b>                                    |   |               |             |                                  |
| Nefritis <sup>t, m</sup>   | 23 (0,5 %)  | 15 (0,3 %)    | 0 (0 %)     | Poco frecuente                   |
| Proteinuria <sup>a, g</sup>  | 359 (8,2 %)   | 61 (1,4 %)    | 0 (0 %)     | Frecuente                        |
| <b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>               |   |               |             |                                  |
| Disfonía <sup>a</sup>  | 236 (5,4 %)   | 4 (<0,1 %)    | 0 (0 %)     | Frecuente                        |
| Nasofaringitis <sup>o</sup>  | 442 (10,1 %)  | 1 (<0,1 %)    | 0 (0 %)     | Muy frecuente                    |
| <b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>                     |   |               |             |                                  |
| Alopecia <sup>o</sup>  | 1152 (26,4 %)   | 3 (<0,1 %)    | 0 (0 %)     | Muy frecuente                    |
| Reacciones adversas cutáneas graves <sup>p</sup>                         | 27 (0,6 %)  | 8 (0,2 %)     | 0 (0 %)     | Poco frecuente                   |
| <b>Trastornos vasculares</b>   |   |               |             |                                  |
| Hipertensión <sup>a, n</sup>   | 611 (14,0 %)  | 258 (5,9 %)   | 0 (0 %)     | Muy frecuente                    |

<sup>a</sup> RA con una diferencia de frecuencia  $\geq 5\%$  (todos los grados) o  $\geq 2\%$  (grados 3-4) en comparación con el grupo de referencia.

<sup>t</sup> La tasa observada en el tratamiento de combinación representa una diferencia clínicamente relevante en comparación con la monoterapia con Tecentriq.

<sup>a</sup> Incluye notificaciones de neutropenia, cifra de neutrófilos reducida, neutropenia febril, sepsis neutropénica y granulocitopenia.

<sup>b</sup> Incluye notificaciones de trombocitopenia y de recuento de plaquetas disminuido.

<sup>c</sup> Incluye notificaciones de hipotiroidismo, tirotrópina en sangre elevada, tirotrópina en sangre disminuida, tiroiditis autoinmune, bocio, tiroiditis, tiroxina libre disminuida, triyodotironina libre disminuida, trastorno tiroideo, tiroxina libre elevada, tiroxina elevada, triyodotironina disminuida, triyodotironina libre elevada, tirotrópina en sangre anormal, síndrome del enfermo eutiroideo, coma por mixedema, prueba de función tiroidea anormal, tiroxina disminuida, triyodotironina anormal, tiroiditis silente y tiroiditis crónica.

<sup>d</sup> Incluye notificaciones de insuficiencia suprarrenal, cortisol disminuido, insuficiencia adrenocortical aguda, insuficiencia adrenocortical secundaria, prueba de estimulación con ACTH anormal, enfermedad de Addison, adrenalitis y deficiencia de la hormona adrenocorticotrófica.

<sup>e</sup> Incluye notificaciones de hipofisitis, hipopituitarismo y trastorno de la regulación de la temperatura.

<sup>f</sup> Incluye notificaciones de neuropatía periférica, neuropatía sensitiva periférica, polineuropatía, herpes zóster, neuropatía motora periférica, neuropatía autoinmune, amiotrofia neurálgica, neuropatía sensitivomotora periférica, neuropatía axonal, plexopatía lumbosacra, artropatía neuropática, neuropatía tóxica e infección de nervio periférico.

<sup>g</sup> Incluye notificaciones de proteinuria, presencia de proteínas en orina, hemoglobinuria, síndrome nefrótico, anomalía de la orina y albuminuria.

<sup>h</sup> Incluye notificaciones de neumonía, bronquitis, infección de las vías respiratorias inferiores, traqueobronquitis, exacerbación infecciosa de enfermedad obstructiva crónica de las vías aéreas, derrame pleural infeccioso, neumonía paraneoplásica, neumonía atípica, absceso pulmonar, infección pleural y pnoneumotórax.

<sup>l</sup> Incluye notificaciones de cifra de leucocitos disminuida y leucopenia.

<sup>m</sup> Incluye notificaciones de hipomagnesemia y magnesio en sangre disminuido.

<sup>n</sup> Incluye notificaciones de linfopenia y cifra de linfocitos disminuida.

- <sup>l</sup> Incluye notificaciones de creatinina en sangre aumentada e hipercreatininemia.
- <sup>m</sup> Incluye notificaciones de nefritis, nefritis tubulointerstitial, nefritis autoinmunitaria, nefritis alérgica, glomerulonefritis, síndrome nefrótico y glomerulonefritis mesangioproliferativa.
- <sup>n</sup> Incluye notificaciones de hipertensión, tensión arterial aumentada, crisis hipertensiva, tensión arterial sistólica aumentada, hipertensión diastólica, tensión arterial inadecuadamente controlada y retinopatía hipertensiva.
- <sup>o</sup> Incluye notificaciones de alopecia, madarosis, alopecia areata, alopecia total e hipotricosis.
- <sup>p</sup> Incluye notificaciones de nasofaringitis, congestión nasal y rinoresaca.
- <sup>q</sup> Incluye notificaciones de dermatitis ampollosa, exantema exfoliativo, eritema multiforme, dermatitis exfoliativa generalizada, erupción cutánea tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, reacción cutánea con eosinofilia y síntomas sistémicos, necrólisis epidérmica tóxica y vasculitis cutánea (se han notificado casos de síndrome de Stevens-Johnson y reacción cutánea con eosinofilia y síntomas sistémicos en estudios no incluidos en el conjunto de datos agrupados).

## **Información adicional sobre determinadas reacciones adversas**

Los datos que siguen reflejan la información relativa a las reacciones adversas relevantes con Tecentriq en monoterapia. Se presenta una información detallada sobre las reacciones adversas relevantes con Tecentriq administrado en combinación, si se han observado diferencias clínicamente relevantes en comparación con Tecentriq en monoterapia.

### ***Linfocitosis hemofagocítica***

La linfocitosis hemofagocítica se registró en <0,1 % (1/3178) de los pacientes que recibieron Tecentriq en monoterapia. El tiempo transcurrido hasta su aparición fue de 1,6 meses. La duración fue de 1,4 meses. La linfocitosis hemofagocítica motivó la suspensión de Tecentriq en 1 (<0,1 %) paciente. No fue necesario usar corticoesteroides en este paciente.

### ***Trastornos pericárdicos inmunomediados***

El 1,4 % (45/3178) de los pacientes que recibieron Tecentriq en monoterapia desarrollaron trastornos pericárdicos. La mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición de estos trastornos fue de 1,4 meses (intervalo: 0,2-17,5 meses). La mediana de la duración fue de 1,4 meses (intervalo: 0-19,3 meses). Los trastornos pericárdicos motivaron la retirada de Tecentriq en 3 (<0,1 %) pacientes. Los trastornos pericárdicos que requirieron el uso de corticoesteroides afectaron al 0,2 % (7/3178) de los pacientes.

### ***Endocrinopatías inmunomediadas***

#### **– Trastornos tiroideos**

El hipotiroidismo se registró en el 5,2 % (164/3178) de los pacientes que recibieron Tecentriq en monoterapia. La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio del evento fue de 4,9 meses (intervalo: de 0 a 31,3 meses).

El hipertiroidismo se registró en el 0,9 % (30/3178) de los pacientes que recibieron Tecentriq en monoterapia. La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio del evento fue de 2,1 meses (intervalo: de 0,7 a 15,7 meses). La mediana de la duración fue de 2,6 meses (intervalo: de 0+ a 17,1+ meses; + indica un valor sometido a censura estadística).

#### **– Insuficiencia suprarrenal**

La insuficiencia suprarrenal se registró en el 0,3 % (11/3178) de los pacientes que recibieron Tecentriq en monoterapia. La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio

130

Acta No. 06 de 2025 SEMPB Cuarta parte  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

del evento fue de 5,5 meses (intervalo: de 0,1 a 19,0 meses). La mediana de la duración fue de 16,8 meses (intervalo: de 0 a 16,8 meses). La insuficiencia suprarrenal motivó la retirada de Tecentriq en 1 (<0,1 %) paciente. La insuficiencia suprarrenal que requirió el uso de corticosteroides se registró en el 0,3 % (9/3178) de los pacientes tratados con Tecentriq.

#### - Hipofisitis

Se produjo una hipofisitis en <0,1 % (2/3178) de los pacientes tratados con Tecentriq en monoterapia. La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio fue de 7,2 meses (intervalo: de 0,8 a 13,7 meses). Un paciente necesitó el uso de corticosteroides, y se retiró el tratamiento con Tecentriq.

Se produjo una hipofisitis en un 0,8 % (3/393) de los pacientes tratados con Tecentriq junto con bevacizumab, paclitaxel y carboplatino. La mediana del tiempo hasta la aparición fue de 7,7 meses (intervalo de valores: 5,0 a 8,8 meses). Dos pacientes necesitaron el uso de corticosteroides. La hipofisitis motivó la retirada del tratamiento en un paciente.

#### - Diabetes mellitus

La diabetes mellitus se registró en el 0,3 % (10/3178) de los pacientes que recibieron Tecentriq en monoterapia. La mediana del tiempo hasta la aparición fue de 4,2 meses (intervalo: de 0,1 a 9,9 meses). La mediana de la duración fue de 1,6 meses (intervalo: de 0,1 a 15,2+ meses; + indica un valor sometido a censura estadística). La diabetes mellitus implicó la retirada de Tecentriq en 3 (<0,1 %) pacientes.

#### ***Colitis inmunomediada***

La colitis se registró en el 1,1 % (34/3178) de los pacientes que recibieron Tecentriq. La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio del evento fue de 4,7 meses (intervalo: de 0,5 a 17,2 meses). La mediana de la duración fue de 1,2 meses (intervalo: de 0,1 a 17,8+ meses; + indica un valor sometido a censura estadística). La colitis conllevó la suspensión de Tecentriq en 8 (0,3 %) pacientes. La colitis que precisó el uso de corticosteroides se registró en el 0,6 % (19/3178) de los pacientes tratados con Tecentriq.

#### ***Pancreatitis inmunomediada***

La pancreatitis, incluida la presencia de concentraciones elevadas de amilasa y de lipasa, se registró en el 0,6 % (18/3178) de los pacientes que recibieron Tecentriq en monoterapia. La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio del evento fue de 5,0 meses (intervalo: de 0,3 a 16,9 meses). La mediana de la duración fue de 0,8 meses (intervalo: de 0,1 a 12,0+ meses; + indica un valor sometido a censura estadística). La pancreatitis motivó la retirada de Tecentriq en 3 (<0,1 %) pacientes. La pancreatitis que requirió el uso de corticosteroides se registró en el 0,1 % (4/3178) de los pacientes que recibieron Tecentriq.

#### ***Hepatitis inmunomediada***

La hepatitis se registró en el 2,0 % (62/3178) de los pacientes que recibieron Tecentriq en monoterapia. De los 62 pacientes, dos eventos fueron mortales. La mediana del tiempo

transcurrido hasta el inicio del evento fue de 1,5 meses (intervalo: de 0,2 a 18,8 meses). La mediana de la duración fue de 2,1 meses (intervalo: de 0 a 22,0+ meses; + indica un valor sometido a censura estadística). La hepatitis implicó la suspensión de Tecentriq en 6 (0,2 %) pacientes. La hepatitis que precisó el uso de corticosteroides se registró en el 0,6 % (18/3178) de los pacientes tratados con Tecentriq.

#### ***Miositis inmunomediada***

La miositis se registró en el 0,4 % (13/3178) de los pacientes que recibieron Tecentriq en monoterapia. La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio del evento fue de 5,1 meses (intervalo: 0,7-11,0 meses). La mediana de la duración fue de 5,0 meses (intervalo: de 0,7 a 22,6+ meses; + indica un valor sometido a censura estadística). La miositis motivó la retirada de Tecentriq en 1 (<0,1 %) paciente. La miositis que requirió el uso de corticosteroides se registró en el 0,2% (7/3178) de los pacientes que recibieron Tecentriq.

#### ***Meningoencefalitis inmunomediada***

La meningoencefalitis se registró en 0,4% (14/3178) de los pacientes que recibieron Tecentriq en monoterapia. La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio del evento fue de 0,5 meses (intervalo: de 0 a 12,5 meses). La mediana de la duración fue de 0,7 meses (intervalo: de 0,2 a 14,5+ meses; + indica un valor sometido a censura estadística). En el 0,2 % (6/3178) de los pacientes tratados con Tecentriq se produjo una meningoencefalitis que requirió el uso de corticosteroides; en 4 (0,1 %) pacientes la meningoencefalitis motivó la retirada de Tecentriq.

#### ***Neuropatías inmunomediadas***

- **Síndrome de Guillain-Barré y polineuropatía desmielinizante**  
El síndrome de Guillain-Barré y la polineuropatía desmielinizante, se registraron en el 0,2 % (5/3178) de los pacientes que recibieron Tecentriq en monoterapia. La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio del evento fue de 7,0 meses (intervalo: de 0,6 a 8,1 meses). La mediana de la duración fue de 8,0 meses (intervalo: de 0,6 a 8,3+ meses; + indica un valor sometido a censura estadística). El síndrome de Guillain-Barré implicó la retirada de Tecentriq en 1 (<0,1 %) paciente. El síndrome de Guillain-Barré que requirió el uso de corticosteroides se registró en <0,1 % (2/3178) de los pacientes tratados con Tecentriq.
- **Paresia facial inmunomediada**  
La paresia facial se registró en <0,1 % (1/3178) de los pacientes que recibieron Tecentriq en monoterapia. El tiempo transcurrido hasta su aparición fue de 0,95 meses. La duración fue de 1,1 meses. El evento no precisó el uso de corticoesteroides ni motivó la suspensión definitiva de Tecentriq.

#### ***Mielitis inmunomediada***

La mielitis se registró en <0,1 % (1/3178) de los pacientes que recibieron Tecentriq en monoterapia. El tiempo transcurrido hasta su aparición fue de 0,76 meses. El evento precisó el uso de corticoesteroides, pero no motivó la suspensión definitiva de Tecentriq.

#### ***Nefritis inmunomediada***

La nefritis se registró en <0,1 % (3/3178) de los pacientes que recibieron Tecentriq en monoterapia. La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio del evento fue de 13,1 meses (intervalo: de 9,0 a 17,5 meses). La mediana de la duración fue de 2,8 meses (intervalo: de 0,5 a 9,5+ meses; + indica un valor sometido a censura estadística). La nefritis motivó la retirada de Tecentriq en 2 (<0,1 %) pacientes. En un paciente fue necesario usar corticosteroides.

#### ***Neumonitis inmunomediada***

La neumonitis se registró en el 2,7% (87/3178) de los pacientes que recibieron Tecentriq en monoterapia. De los 87 pacientes, un evento fue mortal. La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio del evento fue de 3,4 meses (intervalo: de 0,1 a 24,8 meses). La mediana de la duración fue de 1,4 meses (intervalo: 0 a 21,2+ meses; + indica un valor sometido a censura estadística). La neumonitis conllevó la suspensión del Tecentriq en 12 (0,4 %) pacientes. La neumonitis que precisó el uso de corticosteroides se registró en el 1,6% (51/3178) de los pacientes tratados con Tecentriq.

#### ***Reacciones adversas cutáneas graves inmunomediadas***

Se registraron reacciones adversas cutáneas graves en el 0,7 % (22/3178) de los pacientes que recibieron Tecentriq en monoterapia. La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio del evento fue de 5,9 meses (intervalo: de 0,1 a 15,5 meses). La mediana de la duración fue de 1,6 meses (intervalo: de 0 a 22,1+ meses; + indica un valor sometido a censura estadística). Las reacciones adversas cutáneas graves motivaron la retirada de Tecentriq en 3 (<0,1 %) pacientes. Las reacciones adversas cutáneas graves que requirieron el uso de corticosteroides sistémicos se registraron en el 0,2 % (6/3178) de los pacientes tratados con Tecentriq en monoterapia.

#### **Experiencia Poscomercialización**

Se han identificado con Tecentriq las siguientes reacciones adversas en el ámbito de la farmacovigilancia (v. tabla 6). Las reacciones adversas registradas en el ámbito de la farmacovigilancia se enumeran según la categoría del MedDRA de órgano, aparato o sistema afectado (SOC).

**Tabla 6 Reacciones adversas notificadas durante la farmacovigilancia**

| Categoría del MedDRA de órgano, aparato o sistema afectado (SOC)  | Frecuencia |
|---|------------|
| <b>RA (término preferente del MedDRA)</b>   |            |
| <b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>  |            |
| Linfohistiocitosis hemofagocítica <sup>a</sup>  | Rara       |
| <b>Trastornos cardíacos</b>   |            |
| Trastornos pericárdicos <sup>a, b</sup>   | Frecuente  |
| <b>Trastornos del sistema nervioso</b>  |            |
| Paresia facial <sup>a</sup>   | Rara       |
| Mielitis <sup>a</sup>   | Rara       |
| <sup>a</sup> Notificadas a partir de la experiencia desde la comercialización aparte del conjunto de datos agrupados. La frecuencia se basa en la exposición a lo largo del programa. |            |
| <sup>b</sup> Incluye casos de pericarditis, derrame pericárdico, taponamiento cardíaco y pericarditis constrictiva.   |            |

#### Interacciones:

Se han realizado con el atezolizumab estudios farmacocinéticos formales de interacciones farmacológicas. Dado que el atezolizumab es eliminado de la circulación a través de procesos catabólicos, no se prevén interacciones farmacológicas de tipo metabólico.

#### Poblaciones Especiales:

##### Mujeres y hombres con posibilidad de procrear

###### *Fecundidad*

Según estudios con animales, Tecentriq puede afectar a la fecundidad en mujeres con posibilidad de procrear mientras reciben tratamiento.

###### *Anticoncepción*

Las pacientes con posibilidad de quedar embarazadas deben utilizar métodos anticonceptivos muy eficaces y adoptar medidas activas para evitar el embarazo mientras siguen tratamiento con Tecentriq y durante al menos 5 meses después de recibir la última dosis.

##### Embarazo

No se han llevado a cabo estudios clínicos de Tecentriq en embarazadas. No se recomienda utilizar Tecentriq durante el embarazo, a no ser que el posible beneficio para la madre sea superior al riesgo para el feto.

###### *Parto*

No se ha estudiado la seguridad de Tecentriq durante el parto.

##### Lactancia

No se sabe si el atezolizumab se excreta en la leche humana. No se han realizado estudios para evaluar la repercusión de Tecentriq en la producción de leche o su presencia en la leche materna. No se conoce el riesgo que puede suponer el tratamiento con Tecentriq para el lactante, por lo que se debe decidir si se suspende la lactancia materna o el tratamiento con Tecentriq

##### Uso en pediatría

No se ha aprobado el uso de Tecentriq en pacientes menores de 18 años. No se han determinado la seguridad ni la eficacia de Tecentriq en esta población. En un ensayo clínico, Tecentriq no demostró ningún beneficio clínico en pacientes pediátricos.

##### Uso en geriatría

No se han observado diferencias generales en cuanto a la seguridad o la eficacia entre los pacientes de 65 y más años y pacientes más jóvenes.

#### Vía de administración:

- Infusión intravenosa (i.v.)
- Inyección subcutánea (s.c.)

#### Dosificación y Grupo etario:

#### Instrucciones generales

La sustitución por cualquier otro biomedicamento requiere el consentimiento del médico prescriptor.

Tecentriq debe administrarse bajo la supervisión de un profesional sanitario cualificado.

Es importante comprobar las fichas técnicas del producto para asegurarse de que se administra al paciente la formulación correcta (Tecentriq i.v. o Tecentriq s.c.) según lo prescrito. Los pacientes que actualmente reciben Tecentriq i.v. pueden pasar a recibir Tecentriq s.c.

Para obtener información sobre el uso de Tecentriq en tratamiento combinado, consúltese también la información de prescripción completa del producto combinado. Tecentriq debe administrarse antes que el tratamiento combinado i.v. en caso de que se administren el mismo día.

#### Tecentriq i.v.

La formulación i.v. de Tecentriq no está destinada a la administración por vía s.c.

La formulación i.v. de Tecentriq debe administrarse en infusión i.v. No debe administrarse en inyección i.v. lenta o rápida (embolada).

No debe administrarse junto con otros medicamentos a través de la misma vía de infusión.

La dosis inicial de Tecentriq debe administrarse en 60 minutos.

Si la primera infusión se tolera, todas las infusiones posteriores pueden administrarse en 30 minutos.

#### Tecentriq s.c.

La formulación s.c. de Tecentriq no está destinada a la administración por vía i.v.

Tecentriq s.c. debe administrarse únicamente en inyección s.c. (v. Instrucciones especiales de uso, manipulación y eliminación). Antes de la administración, hay que retirar

Tecentriq s.c. del refrigerador y dejar que la solución alcance la temperatura ambiente.

Hay que administrar 15 ml de solución de Tecentriq s.c. por vía s.c. en el muslo, en aproximadamente 7 minutos. Se recomienda usar un equipo de infusión s.c. (por ejemplo, con alas/de mariposa). NO se debe administrar al paciente el volumen de retención residual que quede en el tubo.

Se debe alternar el lugar de inyección entre el muslo izquierdo y el derecho únicamente.

Las nuevas inyecciones se aplicarán al menos a 2,5 cm de distancia del lugar de inyección anterior, en piel sana y nunca en zonas donde la piel esté enrojecida, amoratada, dolorosa a la palpación o endurecida. Si durante el tratamiento con Tecentriq s.c. es necesario

administrar por vía s.c. otros medicamentos, se inyectarán preferentemente en lugares diferentes.

#### Selección de pacientes

Si se especifica en la indicación, se seleccionará a los pacientes para el tratamiento teniendo en cuenta la expresión de PD-L1 en el tumor, confirmada mediante una prueba validada (v. Indicaciones terapéuticas y Ensayos clínicos/Eficacia).

**Tabla 1 Dosis recomendada de Tecentriq en monoterapia administrado mediante infusión intravenosa (i.v.)**

| Indicación                     | Dosis recomendada y pauta                     | Duración del tratamiento<br>(v. 3.1.2 Ensayos clínicos/Eficacia)               |
|--------------------------------|---|--|
| CPNM metastásico tratado en 1L | Tecentriq I.V.<br>1200 mg cada 3 semanas      | Hasta la pérdida del beneficio clínico o la aparición de toxicidad inaceptable |
| CPNM incipiente                | Ó<br>Tecentriq s.c.<br>1875 mg cada 3 semanas | Durante 1 año a no ser que recidive el cáncer o aparezca toxicidad inaceptable |

#### Tecentriq en tratamiento combinado

Para obtener información sobre el uso de Tecentriq en tratamiento combinado, consúltese también la información de prescripción completa del producto combinado.

Tecentriq debe administrarse antes que el tratamiento combinado i.v. en caso de que se administren el mismo día.

**Tabla 2 Dosis recomendada del tratamiento con Tecentriq en combinación administrado mediante infusión intravenosa (i.v.)**

| Indicación  | Dosis recomendada y pauta   |   | Duración del tratamiento<br>(v. 3.1.2 Ensayos clínicos/Eficacia)  |
|---|---|---|---|
|   | Tecentriq   | Medicamentos de la combinación  |   |
| CPNM no epidermoide metastásico en 1L<br>Tecentriq con bevacizumab, paclitaxel y carboplatino | Tecentriq i.v., 1200 mg cada 3 semanas  | <b>Fase de inducción (4 o 6 ciclos)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>El bevacizumab, el paclitaxel, y luego el carboplatino, se administran cada 3 semanas.</li> </ul> <b>Fase de mantenimiento</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>El bevacizumab se administra cada 3 semanas.</li> </ul>                    | Se debe tratar a los pacientes con Tecentriq hasta la progresión de la enfermedad o hasta la aparición de toxicidad no controlable. |
| CPNM no epidermoide metastásico en 1L<br>Tecentriq con nab-paclitaxel y carboplatino          | Tecentriq i.v., 1200 mg cada 3 semanas<br>○<br>Tecentriq s.c., 1875 mg cada 3 semanas | <b>Fase de inducción (5 u. 6 ciclos)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>El nab-paclitaxel y el carboplatino se administran cada 3 semanas.</li> <li>En cada ciclo de 21 días, el nab-paclitaxel y el carboplatino se administran el día 1.</li> <li>Además, el nab-paclitaxel se administra los días 8 y 15.</li> </ul> |   |
| CPM EE en 1L<br>Tecentriq con carboplatino y etopósido  |   | <b>Fase de inducción</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>El carboplatino y el etopósido se administran mediante infusión i.v. cada 3 semanas durante 4 ciclos.</li> <li>El carboplatino y el etopósido se administran el día 1 de cada ciclo, y el etopósido se administra también los días 2 y 3.</li> </ul>            |   |
| CMN irreseccable localmente avanzado o metastásico en 1L<br>Tecentriq con nab-paclitaxel      | Tecentriq i.v., 840 mg cada 2 semanas<br>○<br>Tecentriq s.c., 1875 mg cada 3 semanas  | Se administra 100 mg/m <sup>2</sup> de nab-paclitaxel. En cada ciclo de 28 días, Tecentriq se administra los días 1 y 15, y el nab-paclitaxel se administra los días 1, 8 y 15.<br><br>Tecentriq se debe administrar antes que el nab-paclitaxel cuando se administran el mismo día.  |   |
| CHC irreseccable<br>Tecentriq con bevacizumab   | Tecentriq i.v., 1200 mg cada 3 semanas<br>○<br>Tecentriq s.c., 1875 mg cada 3 semanas | Tecentriq se debe administrar antes que el bevacizumab cuando se administran el mismo día. El bevacizumab se administra en dosis de 15 mg/kg cada 3 semanas.  |   |

### Dosis diferidas u omitidas

Si se omite una dosis prevista de Tecentriq, se debe administrar tan pronto como sea posible. Se ajustará la pauta de administración para mantener un intervalo adecuado entre las dosis.

### Modificaciones de la dosis

No se recomienda reducir la dosis de Tecentriq.

### Modificaciones de la dosis por reacciones adversas inmunomediadas

En la tabla 3 se presentan recomendaciones respecto a reacciones adversas específicas (v. los apartados Advertencias y precauciones generales y Reacciones adversas, Ensayos clínicos).

### Tabla 3 Modificaciones recomendadas de la dosis para reacciones adversas específicas

| Reacción adversa                             | Intensidad   | Modificación del tratamiento   |
|--|--|--|
| Neumonitis inmunomediada                     | Grado 2  | Suspender transitoriamente <sup>1</sup>  |
|  | Grado 3 o 4  | Interrumpir definitivamente  |
| Hepatitis inmunomediada en pacientes sin CHC | Grado 2 (ALT o AST >3x LSN o bilirubinemia >1.5x LSN durante más de 5-7 días)                            | Suspender transitoriamente <sup>1</sup>  |
|  | Grado 3 o 4 (ALT o AST >5.0x LSN o bilirubinemia >3x LSN)  | Interrumpir definitivamente  |
| Hepatitis inmunomediada en pacientes con CHC | Si la AST o la ALT se encuentra dentro de los límites normales al inicio y aumentan hasta >3x a <10x LSN | Suspender transitoriamente <sup>1</sup>  |
|  | Si la AST o la ALT es >1 a <3x LSN al inicio y aumenta hasta >5x a <10x LSN                              |  |
|  | Si la AST o la ALT es >3x a <5x LSN al inicio y aumenta hasta >8x a <10x LSN                             | Interrumpir definitivamente  |
|  | Si la AST o la ALT aumenta hasta >10x LSN o la bilirubina total aumenta hasta >3x LSN                    |  |
| Colitis inmunomediada                        | Diarrea o colitis de grado 2   | Suspender transitoriamente <sup>1</sup>  |
|  | Diarrea o colitis de grado 3   | Suspender transitoriamente <sup>1</sup><br>Iniciar la administración de corticosteroides i.v. y pasar a corticosteroides orales tras la mejora |
|  | Diarrea o colitis de grado 4   | Interrumpir definitivamente  |
| Hipotiroidismo inmunomediado                 | Sintomático  | Suspender transitoriamente <sup>1</sup><br>Iniciar una terapia sustitutiva de hormona tiroidea   |
| Hipertiroidismo inmunomediado                | Sintomático  | Suspender transitoriamente <sup>1</sup><br>Iniciar un tratamiento anti tiroideo según sea necesario  |
| Insuficiencia suprarrenal inmunomediada      | Sintomático  | Suspender transitoriamente <sup>1</sup>  |

|   |  |   |
|---|--|---|
| Hipofisitis inmunomediada   | Grado 2 o 3  | Suspender transitoriamente <sup>1</sup>   |
|   | Grado 4  | Interrumpir definitivamente   |
| Diabetes tipo 1 inmunomediada   | Para la hiperglucemia de grado $\geq 3$ (glucemia en ayunas $>250$ mg/dl)  | Suspender transitoriamente <sup>2</sup><br>Iniciar tratamiento con insulina   |
| Meningoencefalitis inmunomediada, síndrome miasténico/miastenia grave, síndrome de Guillain-Barré | Cualquier grado  | Interrumpir definitivamente   |
| Mielitis inmunomediada  | Grado 2, 3 o 4   | Interrumpir definitivamente   |
| Paresia facial inmunomediada  | Grado 3 o 2  | Suspender transitoriamente <sup>1</sup>   |
|   | Grado 3 o 4  | Interrumpir definitivamente   |
| Pancreatitis inmunomediada  | Grado 2 o 3  | Suspender transitoriamente <sup>1</sup>   |
|   | Elevación de las concentraciones de amilasa o lipasa en suero de grado $\geq 3$ ( $>2,0$ LSN)<br>Pancreatitis de grado 4 o recurrente de cualquier grado                             | Interrumpir definitivamente   |
| Miocarditis inmunomediada   | Grado $>2$   | Interrumpir definitivamente   |
| Miositis inmunomediada  | Grado 2  | Suspender transitoriamente <sup>1</sup>   |
|   | Miositis recidivante de grado 4 o 3  | Interrumpir definitivamente   |
| Nefritis inmunomediada  | Grado 2 (concentración de creatinina $>1,5$ - $3,0$ veces superior a la inicial o $>1,5$ - $3,0$ veces por encima del LSN)   | Suspender transitoriamente <sup>1</sup>   |
|   | Grado 3 (concentración de creatinina $>3,0$ veces superior a la inicial o $>3,0$ - $6,0$ veces por encima del LSN) o 4 (concentración de creatinina $>6,0$ veces por encima del LSN) | Interrumpir definitivamente   |
| Trastornos pericárdicos inmunomediados  | Pericarditis de grado 1  | Suspender transitoriamente <sup>1</sup>   |
|   | Grado 2 o superior   | Interrumpir definitivamente   |
| Reacciones relacionadas con la infusión   | Grado 1 o 2  | Reducir la velocidad de infusión/inyección o suspender transitoriamente el tratamiento/detener la inyección<br>Se puede considerar el uso de premedicación con antieméticos y antihistamínicos para las dosis posteriores |
|   | Grado 3 o 4  | Interrumpir definitivamente   |
| Linfocitosis hemofagocítica   | Sospecha de linfocitosis hemofagocítica <sup>3</sup>   | Interrumpir definitivamente   |
| Ezantema/Reacciones adversas cutáneas graves  | Grado 3 o presunto síndrome de Stevens-Johnson o presunta necrólisis epidérmica tóxica <sup>4</sup>  | Suspender transitoriamente  |
|   | Grado 4 o síndrome de Stevens-Johnson o necrólisis epidérmica tóxica confirmados <sup>4</sup>  | Interrumpir definitivamente   |

<sup>1</sup> Solo iniciar un tratamiento con corticosteroides (1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente). El tratamiento con Tecentriq puede reanudarse en los pacientes con una reacción completa o parcial (grado 0 o 1) en un plazo de 12 semanas, y tras haber reducido las concentraciones a  $\leq 10$  mg/día de prednisona oral o su equivalente.

<sup>2</sup> El tratamiento con Tecentriq puede reanudarse cuando se hayan controlado los síntomas y el paciente esté clínicamente estable.

<sup>3</sup> Realizar una evaluación cardíaca detallada para determinar la etiología y tratar adecuadamente.

<sup>4</sup> Independientemente de la intensidad.

En otras reacciones inmunomediadas, según cuál sea el tipo y la intensidad de la reacción, deberá suspenderse transitoriamente el tratamiento con Tecentriq para las reacciones adversas inmunomediadas de grado 2 o 3 e iniciarse un tratamiento con corticosteroides (1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente). Si los síntomas mejoran hasta alcanzar un grado  $\leq 1$ , se reducen los corticosteroides según esté indicado clínicamente. El tratamiento con Tecentriq puede reanudarse si el evento mejora hasta llegar a un grado  $\leq 1$  en un plazo de 12 semanas y los corticosteroides se han reducido a  $\leq 10$  mg al día de prednisona oral o su equivalente.

El tratamiento con Tecentriq deberá interrumpirse de manera definitiva en las reacciones adversas de grado 4 o cuando no sea posible reducir la dosis de corticosteroides al equivalente de  $\leq 10$  mg de prednisona al día en un plazo de 12 semanas después del inicio.

## Pautas posológicas especiales

### Uso en pediatría

No se han determinado la seguridad ni la eficacia de Tecentriq en menores de 18 años. (v. Uso en pediatría y Farmacocinética en poblaciones especiales).

#### Uso en geriatría

Según un análisis farmacocinético poblacional, no es preciso ajustar la dosis de Tecentriq en pacientes de 65 y más años de edad (v. Uso en geriatría y Farmacocinética en poblaciones especiales).

#### Insuficiencia renal

Según un análisis farmacocinético poblacional, no es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal (v. Farmacocinética en poblaciones especiales).

#### Insuficiencia hepática

Según un análisis farmacocinético poblacional, no es preciso ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. No se dispone de datos sobre pacientes con insuficiencia hepática grave (v. Farmacocinética en poblaciones especiales).

Condición de venta: Venta con fórmula facultativa

Norma Farmacológica: 6.0.0.0.N10

| ATC     | PRINCIPIO ACTIVO | FORMA FARMACÉUTICA  | CONCENTRACIÓN   |
|---------|------------------|---------------------|-----------------|
| L01FF05 | ATEZOLIZUMAB     | SOLUCIÓN INYECTABLE | 1875 mg / 15 mL |

La Sala aclara el ATC y la concentración del principio activo atezolizumab ya incluido en Normas Farmacológicas así:

| ATC     | PRINCIPIO ACTIVO | FORMA FARMACÉUTICA                      | CONCENTRACIÓN   |
|---------|------------------|---|-----------------|
| L01FF05 | ATEZOLIZUMAB     | CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN | 1200 mg / 20 mL |

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto y la información para prescribir versión CDS 36.0 de agosto de 2023 allegados mediante Radicado 20231324646.

Finalmente, el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad los cuales se relacionarán y detallarán en el acto administrativo.

En cuanto al plan de gestión de riesgos (PGR) una vez revisado el PGR para el producto Tecentriq, se solicita al interesado:

1. Adjuntar la versión de PGR más actualizada para el producto Tecentriq, principio activo atezolizumab.
2. Diligenciar de manera adecuada el formato ASS-RSA-FM110, módulo 7 "Plan de Gestión de Riesgo", guardando total coherencia con el documento fuente sometido para este fin.

**3.1.2.3 AREXVY® GLUCOPROTEÍNA F DE PREFUSIÓN RECOMBINANTE EL VIRUS RESPIRATORIO SINCICIAL (RSV) POLVO Y SUSPENSIÓN PARA PREPARAR SUSPENSIÓN PARA INYECCIÓN**

Expediente : 20269958  
Radicado : 20231339755  
Fecha : 26/12/2023  
Interesado : GLAXOSMITHKLINE BIOLOGICALS S.A

**Composición:**

Después de la reconstitución, 1 dosis (0,5 ml) contiene 120 microgramos de antígeno de RSVPreF3<sup>1</sup> con adyuvante AS01E<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Glucoproteína F del virus respiratorio sincicial (VRS) estabilizada en la conformación de la prefusión (RSVPreF3) producida por tecnología de ADN recombinante en células de ovario de hámster chino (CHO).

<sup>2</sup> El sistema adyuvante patentado por GlaxoSmithKline AS01E se compone del extracto de planta *Quillaja saponaria* Molina, fracción 21 (QS-21), (25 microgramos) y 3-Odesacil-4' monofosforil lípido A (MPL) de la *Salmonella minnesota* (25 microgramos)

**Forma farmacéutica:** Polvo y suspensión para preparar suspensión para inyección

**Indicaciones:**

Arexvy está indicado para la inmunización activa con el fin de prevenir la enfermedad de las vías respiratorias inferiores (ETRI, enfermedad del tracto respiratorio inferior) causada por el virus respiratorio sincicial subtipos VRS-A y VRS-B en:

- adultos mayores de 60 años de edad.
- adultos de 50 a 59 años de edad que tienen mayor riesgo de contraer la enfermedad por VRS.

Se deben tener en cuenta las recomendaciones oficiales para las vacunas en cuanto al uso adecuado.

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

- Evaluación farmacológica

- Inserto versión GDS06/IPI05 de 5 de diciembre de 2023 allegados mediante radicado 20231339755
- IPP versión GDS06/IPI05 de 5 de diciembre de 2023 allegados mediante radicado 20231339755

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20231339755 el interesado solicita evaluación farmacológica con fines de obtención de registro sanitario y aprobación de inserto e IPP versión GDS06/IPI05 de 5 de diciembre de 2023 allegados mediante Radicado 20231339755, para el medicamento Arexvy®, principio activo Glucoproteína F de Prefusión recombinante del Virus Sincitial Respiratorio (RSVPreF3), en las indicaciones: *“Arexvy está indicado para la inmunización activa con el fin de prevenir la enfermedad de las vías respiratorias inferiores (ETRI, enfermedad del tracto respiratorio inferior) causada por el virus respiratorio sincitial subtipos VRS-A y VRS-B en: • adultos mayores de 60 años de edad. • adultos de 50 a 59 años de edad que tienen mayor riesgo de contraer la enfermedad por VRS. Se deben tener en cuenta las recomendaciones oficiales para las vacunas en cuanto al uso adecuado”.*

Como evidencia de eficacia y seguridad, el interesado allega los siguientes nueve (9) estudios clínicos:

**Estudio NCT04886596 (RSV OA=ADJ-006 o 212494):** Estudio fundamental en curso, fase III, aleatorizado, controlado con placebo, ciego para el observador, multicéntrico que evaluó la eficacia de una sola dosis de la vacuna de proteína F prefusión contra el virus respiratorio sincitial (RSVPreF3) en la prevención de la enfermedad de vías respiratorias inferiores relacionada con el VRS (RSV-LRTD, por sus siglas en inglés) en adultos de 60 años y mayores durante la primera temporada de virus respiratorio sincitial (VRS) (criterio de éxito: Límite inferior del intervalo de confianza bilateral es superior al 20%). Sin embargo, la eficacia de la vacuna está prevista para ser evaluada durante tres años consecutivos, abarcando tres temporadas de VRS en el hemisferio norte (NH) y durante 2.5 a 3 años consecutivos, abarcando al menos dos temporadas de VRS en el hemisferio sur (SH), tras una dosis única de la vacuna RSVPreF3 o dosis anuales de revacunación. Además, se tomaron muestras de sangre de todos los participantes antes de la dosis 1 (día 1) y 1 mes después de la dosis 1 (día 31). Está previsto tomar muestras de sangre adicionales para evaluar las respuestas inmunitarias de los participantes del subconjunto de reactogenicidad e inmunogenicidad, en la Visita 3 (pretemporada 2) y en la Visita 5 NH (pretemporada 3).

Los participantes fueron aleatorizados 1:1 para recibir la vacuna RSVPreF3 o placebo antes de la primera temporada. Los participantes que recibieron la vacuna fueron reasignados aleatoriamente (1:1) para recibir una segunda dosis de la vacuna (grupo de revacunación VRS) o placebo (grupo de dosis VRS1) antes de la segunda temporada; los participantes que recibieron placebo antes de la primera temporada recibieron placebo antes de la segunda temporada (grupo placebo).

El interesado presenta los resultados del análisis interino 1 (hasta 8 meses después de la vacunación) de eficacia al 11 de abril de 2022 (realizado con 47 casos de RSV-LRTD confirmados por RT-PCR: 7 casos en el grupo RSVPreF3 y 40 casos en el grupo placebo) y de seguridad al 30 de abril de 2022 (monitorizada por el Equipo de Revisión de Seguridad (SRT) del proyecto y por un IDMC y hasta esta fecha de corte no se identificaron problemas de seguridad y el IDMC recomendó la continuación del estudio según lo previsto), y el Addendum análisis interino 3 de eficacia y seguridad al 31 de marzo de 2023 (persistencia durante 2 temporadas de VSR, hasta 18 meses después de la vacunación; realizado con 189 casos de RSV-LRTD confirmados por RT-PCR: 50 casos en el grupo RSVPreF3 y 139 casos en el grupo placebo).

Un total de 26664 participantes se inscribieron en el estudio, de los cuales 25040 fueron aleatorizados, 24981 recibieron la dosis 1 de la intervención del estudio y 24966 (12467 en el grupo RSVPreF3 y 12499 en el grupo Placebo) fueron incluidos en el Grupo Expuesto (ES). De los 24966 participantes incluidos en el ES, 24960 (12466 en el grupo RSVPreF3 y 12494 en el grupo Placebo) fueron incluidos en el Grupo Expuesto Modificado (mES).

En el análisis interino 1, la eficacia de una dosis única de la vacuna RSVPreF3 frente a la primera aparición de RSV-LRTD confirmada por RT-PCR fue del 82.58% (IC del 95%: 57.89 – 94.08). La eficacia de la vacuna (EV) observada frente a la primera aparición de RSV-LRTD causada por el VRS-A fue del 84.62% (IC del 95%: 32.08 - 98.32), y frente al VRS-B fue del 80.88% (IC del 95%: 49.40 – 94.27). El análisis de la EV por categoría de edad, momento de la vacunación, comorbilidades basales y estado de fragilidad también mostró una EV en torno al 80%, excepto para la EV en participantes  $\geq 80$  años y en el subgrupo de fragilidad, ya que no hubo suficientes participantes y/o casos para llegar a una conclusión. La EV observada frente a RSV-LRTD grave confirmada por el VRS fue del 94.10% (IC del 95%: 62.37 – 99.86). Se notificó una hospitalización debida a RSV-LRTD en el grupo placebo, lo que limita las conclusiones que pueden extraerse para el análisis de la EV frente a la hospitalización debida a RSV-LRTD. La EV observada frente a complicaciones debidas a RSV-LRTD fue del 88.86% (IC del 95%: 19.58 – 99.75).

Con respecto a la seguridad, se presentó un mayor número de eventos adversos (EA) en el grupo RSVPreF3 en comparación con el grupo placebo (71.9% frente a 27.9% para cualquier EA). La mayoría de EA fueron de leves a moderados, con una baja incidencia de EA de grado 3 (4.1% frente a 0.9%). Se presentaron EA en el lugar de administración en el 62.2% de los participantes del grupo RSVPreF3 y en el 10.0% de los participantes del grupo placebo; siendo el EA más frecuente, dolor en el lugar de administración (60.9% en el grupo RSVPreF3 y 9.3% en el grupo placebo). Se presentaron EA grado 3 en el lugar de administración en el 1.5% de los participantes del grupo RSVPreF3 y en ningún participante del grupo Placebo.

Con respecto a EA sistémicos, se presentaron en el 49.4% de los participantes del grupo RSVPreF3 y en el 23.2% de los participantes del grupo placebo. El acontecimiento notificado con más frecuencia fue fatiga (33.6% en el grupo RSVPreF3 y 16.1% en el grupo Placebo), seguido de mialgia (28.9% en el grupo RSVPreF3 y 8.2% en el grupo Placebo) y

cefalea (27.2% en el grupo RSVPreF3 y 12.6% en el grupo Placebo). Se presentaron EA sistémicos de grado 3 en el 3.3% de los participantes del grupo RSVPreF3 y en el 0.9% del grupo placebo. Se notificaron eventos adversos graves con desenlace mortal en 49 participantes (0.4 %) del grupo RSVPreF3 y en 58 participantes (0.5 %) del grupo placebo. De estos, el investigador evaluó 3 como relacionados con la intervención del estudio (es decir, «no codificado» [TTO: 223 días], embolia pulmonar [TTO: 147 días] e insuficiencia cardiopulmonar [TTO: 30 días]).

En el Addendum análisis interino 3, el análisis de eficacia incluyó a 24967 participantes (VRS\_1dose: 6227; VRS\_revaccination: 6242; placebo: 12498). Se registraron un total de 189 casos de RSV-LRTD: 50 casos en participantes que recibieron la vacuna RSVPreF3 OA (10 casos del grupo RSVPreF3 en la temporada 1 y 20 casos en cada grupo [RSV\_1dose y RSV\_annual] en la temporada 2) y 139 casos en el grupo placebo.

La mediana de seguimiento de la eficacia fue de 17.8 meses. La eficacia a lo largo de 2 temporadas de 1 dosis de RSVPreF3 contra la primera aparición de RSV-LRTD confirmada mediante RT-PCR hasta el final de la segunda temporada en el Reino Unido fue del 67.18% (IC del 97.5%: 48.19 - 80.04%) y del 78.83% (IC del 95%: 52.59 - 91.96%) contra RSV-LRTD grave. La eficacia durante las dos temporadas de VRS fue del 69.10% (IC del 95%: 23.47 - 89.59) y hasta el final de la segunda temporada en el Reino Unido fue del 67.37% (IC del 95%: 27.51 - 87.05). La eficacia a lo largo de 2 temporadas de una primera dosis seguida de revacunación fue del 67.1% (IC del 97.5%: 48.1 - 80.0%) contra RSV-LRTD. La reactividad / seguridad de la dosis de revacunación fue similar a la dosis 1.

La eficacia de la vacuna observada contra la primera aparición de RSV-LRTD causada por el VRS-A fue del 80.46% (IC del 95%: 53.95 - 93.20), y contra el VRS-B fue del 59.66% (IC del 95%: 35.80 - 75.54), entre los participantes de 60 a 69 años (65.4%) y de 70 a 79 años (74.9%), aquellos con una o más afecciones coexistentes de interés (66.7%) y participantes prefrágiles (73.3%). Se notificaron muy pocos casos de RSV-LRTD entre los participantes de 80 años o más y los participantes frágiles para poder concluir sobre la eficacia en estos subgrupos.

Se notificaron un total de 6 hospitalizaciones (1 en el grupo RSVPreF3 [dosis única] y 5 en el grupo placebo) debido a enfermedad respiratoria o complicaciones confirmadas por VRS durante todo el seguimiento (5 de ellas durante las temporadas de VRS definidas por el protocolo), lo que limita las conclusiones que se pueden extraer.

Aunque la eficacia contra RSV-LRTD se mantuvo alta durante dos temporadas, las estimaciones tendieron a disminuir con el aumento del seguimiento posvacunación: 82.6% durante una temporada (seguimiento medio: 6.7 meses), 78.9% durante un año, 77.3% hasta mediados de la segunda temporada (seguimiento medio: 13.9 meses) y 67.2% durante dos temporadas completas (seguimiento medio: 17.8 meses).

Con respecto a la seguridad, tras la dosis 2, el 63.6% de los participantes del grupo de revacunación contra el VRS notificaron EA en los 4 días siguientes a la segunda dosis de

la vacuna RSVPreF3, frente al 26.4% y el 22.0% tras las dosis de placebo en los grupos de dosis de RSV\_1 y placebo, respectivamente. El EA más frecuente fue dolor en el lugar de administración tanto después de la dosis 1 (61.3% de los participantes en el grupo de dosis anual de VRS, 60.4% en el grupo de dosis 1 de VRS y 9.3% en el grupo placebo) como después de la dosis 2 (52.1% en el grupo de dosis anual de VRS, 9.0% en el grupo de dosis 1 de VRS y 7.6% en el grupo placebo). La fatiga fue el evento sistémico más frecuente después de la dosis 1 (35.0% de los participantes en el grupo de dosis anual de VRS, 32.4% en el grupo de dosis 1 de VRS y 16.1% en el grupo placebo). Se presentaron 4 muertes evaluados por el investigador como relacionados con la intervención del estudio (3 posteriores a la dosis 1 y 1 posterior a la dosis 2).

La Sala considera que la información presentada permite concluir que la vacuna es eficaz para prevenir episodios leves a moderados de infección respiratoria asociada al virus sincitial respiratorio. Si bien, el estudio clínico principal evidencia eficacia para prevenir casos severos, la definición de caso severo en opinión de la Sala incluye casos moderados; el propio interesado señala que el número de eventos de hospitalización y muerte fue reducido para poder sacar conclusiones al respecto. La Sala encuentra que la infección por virus sincitial respiratorio, si bien es frecuente, resulta de importancia clínica y epidemiológica en ciertos grupos de riesgo, por tanto considera importante disponer de datos de eficacia de la vacuna para prevenir hospitalización y muerte en mayores de 60 años con comorbilidades que implican mayor riesgo, pues este sería la población objetivo a vacunar; más aún cuando la Sala ha tenido conocimiento de señales de seguridad relacionadas con síndrome de Guillain Barré, encefalomiелitis diseminada aguda y fibrilación auricular las cuales se encuentran en estudio.

La Sala recomienda requerir al interesado para que presente resultados de los estudios clínicos en curso con mayor tiempo de seguimiento, que permitan reducir la incertidumbre con respecto al balance beneficio-riesgo relacionado con el impacto de la vacuna RSVPreF3 en el número de hospitalizaciones y muertes debido a enfermedad de vías respiratorias inferiores relacionada con el VRS (RSV-LRTD) y la identificación de los potenciales subgrupos de mayores de 60 años que se podrían beneficiar de la vacuna.

Finalmente, el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad y el Laboratorio de Productos Biológicos los cuales serán especificados en el acto administrativo los cuales se relacionarán y detallarán en el acto administrativo.

En cuanto al plan de gestión de riesgos (PGR) una vez revisado el PGR para el producto AREXVY, se solicita al interesado:

**Allegar PGR de acuerdo con lo establecido en la Resolución 213 de 2022**

#### **3.1.2.4 PIASKY® CROVALIMAB 340 mg SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN/ INYECCIÓN**

Expediente : 20270126  
Radicado : 20231341951

Fecha : 28/12/2023  
Interesado : F. HOFFMANN - LA ROCHE LTD.

**Composición:**

Cada vial contiene de 2 mL contiene 340 mg de crovalimab (170 mg/ml).

**Forma farmacéutica:**

Solución inyectable

**Indicaciones:**

Piasky está indicado para el tratamiento de pacientes con hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN).

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

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto e IPP versión CDS 3.0 de noviembre de 2023 allegados mediante radicado 20231341951

**CONCEPTO:** Revisada la información allegada en el Radicado 20231341951 referente al producto Piasky®, principio activo crovalimab vial que contiene 340 mg/2 mL (170 mg/mL), la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita aprobación de evaluación farmacológica para la indicación “... para el tratamiento de pacientes con hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN)”; además, aprobación de declaración de nueva entidad química con protección de datos bajo el Decreto 2085 de 2002, inserto e información para prescribir versión CDS 3.0 de noviembre de 2023.

Como parte del soporte preclínico, se incluyen estudios *in vitro* de farmacología clínica y ensayos en modelos animales que evaluaron la farmacocinética, farmacodinamia y toxicidad tras administración intravenosa (IV) y subcutánea (SC) durante un periodo de hasta seis meses. No se identificaron señales relevantes de toxicidad ni problemas de seguridad. Conforme a su naturaleza biológica y de acuerdo con guías internacionales, no se realizaron estudios de genotoxicidad ni carcinogenicidad. No obstante, se desarrolló un estudio de toxicidad reproductiva y del desarrollo en monos *Cynomolgus* gestantes, a dosis de 10 y 100 mg/kg, sin observarse efectos adversos en las madres, el embarazo, el desarrollo embrio-fetal, el parto ni el desarrollo posnatal de la descendencia. Otros estudios concluyeron que la molécula no presenta potencial hemolítico y el riesgo de

146

Acta No. 06 de 2025 SEMPB Cuarta parte  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

liberación de citocinas observado fue similar al de otros anticuerpos monoclonales comparados.

Dentro del desarrollo clínico del producto, se presenta el estudio fase I/II COMPOSER (BP39144), diseñado para evaluar la seguridad, farmacocinética, farmacodinamia y eficacia preliminar de crovalimab, con resultados preliminares que permitieron el desarrollo clínico más avanzado.

Dentro de los estudios de fase 3, se encuentran:

1. El ensayo clínico COMMODORE 1 (NCT04432584) es un estudio fase III, multicéntrico, aleatorizado y abierto, diseñado para comparar la seguridad y eficacia de crovalimab, un inhibidor del complemento C5 administrado por vía subcutánea, frente a eculizumab, el tratamiento estándar intravenoso, en pacientes con hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) previamente tratados con inhibidores del complemento. El objetivo principal del estudio fue demostrar la no inferioridad de crovalimab respecto a eculizumab, destacando el beneficio adicional de su vía de administración más conveniente. A diferencia del estudio paralelo COMMODORE 2, que incluyó pacientes naïve a inhibidores del complemento, COMMODORE 1 se enfocó específicamente en personas con experiencia previa en el uso de eculizumab.

Los principales criterios de inclusión contemplaron pacientes de 18 años o más, con diagnóstico confirmado de HPN y clones  $\geq 10\%$  en al menos una línea celular (eritrocitos, granulocitos o monocitos). Se requería además haber recibido tratamiento estable con eculizumab durante al menos seis meses, contar con niveles de hemoglobina estables y no haber requerido transfusiones sanguíneas recientes. Todos los participantes debían tener un estado funcional basal ECOG 0 a 2.

Un total de 45 pacientes fueron aleatorizados, de los cuales 30 recibieron crovalimab y 15 continuaron con eculizumab como brazo comparador. A las 25 semanas de seguimiento, el desenlace primario —la incidencia y gravedad de eventos adversos (EA)— mostró que cualquier evento adverso ocurrió en el 83.3% de los pacientes tratados con crovalimab (25 de 30), y en el 86.7% de aquellos que recibieron eculizumab (13 de 15). En cuanto a los eventos adversos graves (SAE), se registraron en el 6.7% del grupo crovalimab (2 pacientes) frente al 13.3% en el grupo eculizumab (también 2 pacientes). Los eventos adversos considerados relacionados con el tratamiento fueron similares entre ambos grupos, ocurriendo en el 30% de los pacientes con crovalimab y el 33.3% con eculizumab. En todos los casos, los eventos fueron manejables y no se identificaron nuevas señales de seguridad.

Entre los desenlaces secundarios, se evaluó la hemólisis controlada, definida por niveles de lactato deshidrogenasa (LDH)  $< 1.5$  veces el límite superior normal (LSN), que se logró en el 93% de los pacientes tratados con crovalimab frente al 87% de quienes recibieron eculizumab. Asimismo, la ausencia de necesidad de transfusiones durante el periodo de estudio se reportó en el 90% de los pacientes del brazo crovalimab y en el 80% del grupo eculizumab.

En relación con la calidad de vida, el estudio empleó las escalas FACIT-Fatigue y EORTC QLQ-C30. La escala FACIT evidenció una mejoría media de +4.2 puntos en el grupo crovalimab, frente a una mejora de +3.6 puntos con eculizumab. Por su parte, la EORTC QLQ-C30, que mide la función física y el estado global, no mostró diferencias estadísticamente significativas entre los grupos, aunque ambas ramas mantuvieron o mejoraron su estado funcional durante el seguimiento.

2. El ensayo fase III COMMODORE 2 (NCT04434092) fue un estudio multicéntrico, aleatorizado, abierto y controlado de manera activa que comparó la eficacia y la seguridad de crovalimab de administración subcutánea frente a eculizumab intravenoso en pacientes adultos con hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) que no habían recibido previamente inhibidores del complemento. El protocolo contempló aproximadamente 25 semanas de tratamiento activo seguidas de un periodo de seguimiento, con el objetivo principal de establecer la no inferioridad de crovalimab respecto a eculizumab.

Se reclutaron 204 pacientes (102 por brazo). Todos presentaban diagnóstico confirmado de HPN por citometría de flujo, concentraciones de lactato-deshidrogenasa (LDH)  $\geq 1.5$  veces el límite superior de la normalidad y edad  $\geq 18$  años, solamente dos pacientes tuvieron menos de 18 años y ambos asignados al grupo eculizumab. El brazo experimental recibió una dosis inicial intravenosa de crovalimab seguida de aplicaciones subcutáneas cada cuatro semanas, mientras que el comparador recibió eculizumab intravenoso siguiendo la pauta estándar cada dos semanas.

Los criterios primarios fueron la proporción de pacientes libres de transfusión de glóbulos rojos entre las semanas 5 y 25, la normalización sostenida del LDH y la demostración de no inferioridad clínica frente a eculizumab. Entre los desenlaces secundarios destacaron el control de la hemólisis intravascular (LDH), la tasa de episodios hemolíticos clínicamente sintomáticos y la ausencia de brotes de hemólisis.

Crovalimab logró evitar la transfusión a la semana 25 en el 65.7% (IC 95%: 56.9- 73.5) de los participantes frente al 68.1 % (IC 95%: 55.7-78.5) con eculizumab. La normalización sostenida de LDH se observó en el 79.3 % (IC 95%: 72.9-84.5) versus 79 % (69.7-86), respectivamente. La estabilidad de la hemoglobina para crovalimab fue de 63.4% (IC 95%: 54.6-71.5) versus 60.9% (IC 95%: 48.4-72.2). De igual forma, el estudio se diseñó para demostrar que crovalimab no reduce la probabilidad de controlar la hemólisis en más de un 80 % (OR > 0.20) ni empeora la evitación de transfusión en más de 20 puntos porcentuales frente a eculizumab. Para el desenlace evitación de transfusión de glóbulos rojos a la semana 25 la odds ratio (OR) fue de -2.8 (IC 95%: -15.7-11.1), límite inferior IC 95% > -20. Para la variable control de la hemólisis la OR fue de 1.02 (IC 95%: 0.57-1.82), límite inferior del IC 95%: >0.20). Las evaluaciones de calidad de vida, con el cuestionario de Fatiga (FACIT-Fatigue) desde la semana 2 se documentó un alivio rápido y progresivo de la fatiga en ambos brazos. A la semana 25, el cambio medio ajustado desde el basal alcanzó +7.8 puntos (IC 95 % 6.5–9.1) con crovalimab frente a +5.2 puntos (IC 95 % 3.4–6.9) con eculizumab, superando en ambos casos el umbral de  $\geq 5$  puntos considerado clínicamente importante, pero con una ganancia relativa  $\approx +2.6$  puntos a favor del

anticuerpo subcutáneo. En la valoración del “Estado funcional y calidad de vida global (EORTC QLQ-C30)”, las escalas de función física, función de rol y estado global de salud/calidad de vida mostraron una mejoría rápida (detectable ya en la semana 2) y sostenida hasta la semana 25 en los participantes naïve a inhibidores de C5. El aumento medio se situó alrededor de 9-12 puntos con crovalimab frente a 6-8 puntos con eculizumab, superando en ambos grupos el umbral de relevancia clínica mínima ( $\approx$ 5 puntos).

La incidencia de eventos adversos (EA) de cualquier grado fue comparable (77 % crovalimab vs 80 % eculizumab). Los EA graves ocurrieron en el 9.9 % y 8.9 % respectivamente, entre ellos epistaxis (n=2), neumonía (n=2), reacción relacionada con la infusión, pielonefritis, COVID19 y shock hipovolémico un caso cada uno. Los EA graves de eculizumab fueron neumonía, infección respiratoria alta y eventos trombóticos. No se registraron muertes relacionadas con el tratamiento.

3. El estudio COMMODORE 3 (NCT04654468) es un ensayo clínico fase III, multicéntrico, abierto y de brazo único, que evaluó la eficacia, seguridad, farmacocinética (PK) y farmacodinamia (PD) de crovalimab en pacientes con hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) que no habían recibido tratamiento previo con inhibidores del complemento.

Se incluyeron 44 pacientes adultos y 3 pacientes de 12 a menos 18 años, todos procedentes de China, quienes recibieron crovalimab subcutáneo cada 4 semanas tras una fase de inducción. El objetivo principal fue demostrar control de la hemólisis, medido mediante niveles de LDH  $<1.5 \times$  LSN sostenido en la semana 25.

Como resultados principales, se encontró control de hemólisis (LDH  $<1.5 \times$  LSN en la semana 25) en el 89% de los pacientes, el 82% de los pacientes no requirieron transfusión alguna durante el tratamiento, los eventos adversos graves relacionados con el fármaco se encontró en un (1) paciente (2%), los eventos adversos totales fue del 75%, principalmente leves o moderados (reacciones locales y cefalea), los parámetros PK/PD se alcanzaron y mantuvieron una inhibición sostenida del complemento C5 durante todo el período del estudio.

Con base en la información evaluada, la Sala considera que los resultados evidencian un balance beneficio/riesgo no inferior a eculizumab, por tanto, recomienda aprobar la información farmacológica con la siguiente información así:

**Composición:**

Cada vial contiene de 2 mL contiene 340 mg de crovalimab (170 mg/ml).

**Forma farmacéutica:**

**Solución inyectable**

**Indicaciones:**

**Piasky está indicado en adultos con un peso superior a 40 kg para el tratamiento de pacientes con hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN).**

**Contraindicaciones:**

**Piasky está contraindicado en los siguientes casos:**

- **Pacientes con hipersensibilidad conocida (reacción alérgica) al crovalimab o a cualquiera de los excipientes.**
- **Pacientes con infección por Neisseria meningitidis no resuelta.**
- **Pacientes no vacunados contra Neisseria meningitidis, a menos que los riesgos de retrasar el tratamiento con Piasky superen los riesgos de contraer una infección meningocócica. En tales casos, debe administrarse un tratamiento profiláctico con los antibióticos adecuados desde el inicio del tratamiento con Piasky hasta 2 semanas después de la vacunación.**

**Precauciones y advertencias:**

**Advertencias y precauciones generales**

**Para mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, se debe registrar (o indicar) claramente el nombre comercial y el número de lote del producto administrado en la historia clínica del paciente.**

***Infeción meningocócica***

**Debido a su mecanismo de acción, el uso de Piasky puede aumentar la sensibilidad del paciente a las infecciones meningocócicas (septicemia o meningitis). Se han notificado casos graves o mortales de infección o sepsis meningocócica en pacientes tratados con inhibidores del complemento terminal, que es un efecto de grupo farmacológico ya conocido.**

**La infección meningocócica puede evolucionar rápidamente a mortal (o potencialmente mortal) si no se reconoce y se trata pronto. Para reducir el riesgo de infección, todos los pacientes deben recibir una vacuna antimeningocócica tetravalente al menos 2 semanas antes de recibir la primera dosis de Piasky. Si está indicado el tratamiento inmediato con Piasky en un paciente no vacunado, la vacuna requerida debe administrarse lo antes posible y los pacientes deben recibir antibióticos profilácticos desde el momento en que inician el tratamiento con Piasky hasta 2 semanas después de la vacunación. Los pacientes deben mantenerse vacunados al día de conformidad con las directrices locales vigentes para el uso de vacunas.**

**La vacunación puede activar aún más el complemento. En consecuencia, los pacientes con enfermedades mediadas por el complemento, como la HPN, pueden experimentar un empeoramiento transitorio de los signos y síntomas de su enfermedad subyacente; por**

150

Acta No. 06 de 2025 SEMPB Cuarta parte  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

ejemplo, la hemólisis. Por lo tanto, es preciso vigilar estrechamente a los pacientes por si presentaran síntomas o signos de la enfermedad tras la vacunación recomendada.

La vacunación puede no ser suficiente para prevenir la infección meningocócica. Debe considerarse la posibilidad de administrar antibióticos profilácticos de conformidad con las directrices locales. Es preciso vigilar a todos los pacientes para detectar signos tempranos de infección meningocócica, evaluarlos inmediatamente si se sospecha una infección y tratarlos con antibióticos apropiados si fuera necesario. Se debe informar a los pacientes sobre estos signos y síntomas, así como los pasos que deben dar para solicitar atención médica de inmediato. Los médicos deben comentar con los pacientes los beneficios y riesgos del tratamiento con Piasky, y proporcionarles una guía para el paciente y una tarjeta del paciente.

#### ***Otras infecciones graves (no meningocócicas)***

Debido a su mecanismo de acción, el tratamiento con Piasky debe administrarse con precaución a los pacientes con infecciones sistémicas activas. Los pacientes pueden ser más susceptibles a las infecciones, especialmente por bacterias del género *Neisseria* y otras bacterias encapsuladas. Las vacunas para prevenir infecciones por *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* de tipo b (Hib) deben administrarse de conformidad con las directrices locales.

Si se administra Piasky a pacientes con infecciones sistémicas activas, es preciso vigilar estrechamente a los pacientes por si aparecieran signos o síntomas de empeoramiento de la infección.

#### ***Reacciones mediadas por inmunocomplejos transitorios***

En los pacientes con cambio de tratamiento entre anticuerpos monoclonales inhibidores del complemento que se unen a diferentes epítomos de C5, se produce la formación de inmunocomplejos transitorios (v.2.8 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción). En algunos pacientes, la formación de estos complejos puede dar lugar a reacciones de tipo III mediadas por inmunocomplejos, también denominadas reacciones mediadas por inmunocomplejos transitorios.

Los pacientes que no habían recibido antes tratamiento con un inhibidor de C5 y los pacientes en los que se ha eliminado del organismo el tratamiento previo con un inhibidor de C5 (es decir, si desde la última dosis han transcurrido al menos 5,5 semividas del fármaco anterior) no corren el riesgo de presentar reacciones mediadas por inmunocomplejos transitorios.

En los ensayos clínicos con Piasky, se notificaron reacciones mediadas por inmunocomplejos transitorios.

Los signos y síntomas de reacciones mediadas por inmunocomplejos transitorios observados en los ensayos clínicos fueron artralgia y otros trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo, erupción y otros trastornos de la piel y del

tejido subcutáneo, pirexia (fiebre), astenia o fatiga (cansancio), molestias gastrointestinales y cefalea. Las reacciones mediadas por inmunocomplejos transitorios pueden manifestarse asimismo por anomalías renales; estas, sin embargo, no se observaron en los ensayos clínicos.

Teniendo en cuenta el tiempo transcurrido hasta la aparición de las reacciones mediadas por inmunocomplejos transitorios observadas en los ensayos clínicos, se recomienda vigilar a los pacientes durante los 30 primeros días tras el cambio de eculizumab o ravulizumab a Piasky por si presentaran signos o síntomas de reacciones mediadas por inmunocomplejos transitorios. Para las reacciones leves o moderadas mediadas por inmunocomplejos transitorios, cabe la posibilidad de administrar tratamiento sintomático (p. ej., corticoesteroides tópicos, antihistamínicos, antipiréticos o analgésicos). En caso de reacciones graves, puede iniciarse un tratamiento corticoesteroideo oral o sistémico y reducirlo de forma gradual según esté indicado clínicamente.

#### ***Reacciones relacionadas con la infusión y la inyección***

Al igual que con cualquier medicamento biológico, la administración de Piasky puede causar reacciones relacionadas con la infusión o reacciones sistémicas relacionadas con la inyección según la vía de administración. Entre ellas, cabe mencionar las reacciones alérgicas o de hipersensibilidad (incluida la anafilaxia), pero también otros síntomas como cefalea (dolor de cabeza) y mialgias (dolores musculares). Los pacientes o cuidadores deben solicitar atención médica inmediata si el paciente presenta síntomas de reacciones alérgicas graves y conviene administrar algún tratamiento pertinente. Los pacientes deben confirmar con su profesional sanitario si continuar o no el tratamiento con Piasky.

#### ***Hemólisis grave tras suspender el tratamiento en pacientes con HPN***

En caso de suspender el tratamiento con Piasky, se debe vigilar estrechamente a los pacientes que no cambien a otro tratamiento para la HPN por si presentaran signos y síntomas de hemólisis intravascular grave, identificable por valores elevados de lactato-deshidrogenasa (LDH), junto a una disminución repentina de la hemoglobina, o la reaparición de síntomas como fatiga (cansancio), hemoglobinuria, dolor abdominal, disnea (dificultad para respirar), acontecimientos adversos vasculares importantes (p. ej., trombosis), disfagia (dificultad para tragar) o disfunción eréctil.

#### ***Inmunogenicidad que genera pérdida de exposición y eficacia***

Los pacientes pueden desarrollar anticuerpos antiterapéuticos (AcAT) que interfieran en la exposición a Piasky (v. apartado Reacciones adversas, Ensayos clínicos). La aparición de AcAT puede generar pérdida de la exposición a Piasky, que a su vez puede generar pérdida de la eficacia de Piasky. Se ha observado pérdida de exposición y de eficacia como consecuencia de la aparición de AcAT en pacientes tratados con Piasky en ensayos clínicos. Se debe vigilar a los pacientes por si presentaran signos clínicos de pérdida de exposición y eficacia, incluida la hemólisis intravascular grave. Se debe aconsejar a los pacientes o cuidadores que soliciten atención médica inmediata si el paciente presenta signos de empeoramiento de la HPN.

#### **Abuso y dependencia**

No se ha llevado a cabo ningún estudio sobre abuso y dependencia del fármaco. De los datos disponibles, sin embargo, no se desprende que el tratamiento con Piasky dé lugar a dependencia.

#### Capacidad para conducir y utilizar máquinas

Piasky no influye o tiene una influencia insignificante sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Reacciones adversas:

#### Ensayos clínicos

##### *Resumen del perfil de toxicidad*

La seguridad y la eficacia de Piasky en pacientes con HPN se evaluaron en un estudio de fase III de ausencia de inferioridad (COMMODORE 2 [BO42162]) y se vieron respaldadas por los datos clínicos de otros tres estudios: dos de fase III (COMMODORE 3 [YO42311] y COMMODORE 1 [BO42161]) y uno de fase I-II (COMPOSER [BP39144]).

El estudio COMMODORE 2 (BO42162) fue un ensayo clínico internacional multicéntrico de fase III, aleatorizado, sin enmascaramiento y comparativo con tratamiento activo, en el que participaron 210 pacientes con HPN no tratados previamente con inhibidores del complemento. De ellos, seis pacientes pediátricos recibieron Piasky y dos pacientes pediátricos recibieron eculizumab durante el periodo de tratamiento principal (24 semanas); uno de los pacientes pediátricos tratados con eculizumab pasó a recibir Piasky en el periodo de prolongación.

El estudio COMMODORE 3 (YO42311) fue un ensayo clínico multicéntrico de fase III, de un solo grupo, en el que participaron 51 pacientes chinos con HPN no tratados anteriormente con inhibidores del complemento. De ellos, tres pacientes pediátricos recibieron Piasky. El estudio COMMODORE 1 (BO42161) fue un ensayo clínico internacional multicéntrico de fase III, aleatorizado y sin enmascaramiento, en el que participaron 127 pacientes con HPN tratados previamente con inhibidores del complemento. De ellos, un paciente pediátrico recibió Piasky. La mediana de duración del tratamiento con Piasky, basada en un análisis conjunto de 377 pacientes participantes en los tres estudios de fase III, fue de 44,4 semanas (intervalo: 0,1-108,4).

El estudio COMPOSER (BP39144) fue un ensayo clínico de fase I-II en el que participaron 44 pacientes con HPN no tratados previamente con inhibidores del complemento o tratados previamente con eculizumab. La mediana de duración del tratamiento en el estudio COMPOSER fue de 3,0 años (intervalo: 0,4-4,4).

##### *Resumen de las reacciones adversas registradas en ensayos clínicos*

En la tabla 2 se resumen las reacciones adversas (RA) notificadas con el uso de Piasky a partir de un análisis conjunto de los datos de seguridad toxicológica correspondientes a los estudios COMMODORE 2, COMMODORE 3 y COMMODORE 1. La RA observada con

más frecuencia fue la infección respiratoria de vías altas (14,6 %). Las RA se enumeran por categorías MedDRA de órgano, aparato o sistema afectado (SOC). La correspondiente categoría de frecuencia de cada RA se basa en la siguiente clasificación: muy frecuente ( $\geq 1/10$ ), frecuente (de  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuente (de  $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ), rara (de  $\geq 1/10000$  a  $< 1/1000$ ), muy rara ( $< 1/10000$ ).

**Tabla 2 Resumen de las reacciones adversas registradas en pacientes tratados con Piasky**

| Reacciones adversas (MedDRA)  | Frecuencia<br>N = 377* | Categoría de frecuencia |
|---|------------------------|-------------------------|
| <b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>                    |                        |                         |
| Pirexia (fiebre)  | 43 (11,4 %)            | Muy frecuente           |
| <b>Trastornos del sistema inmunitario</b>   |                        |                         |
| Reacción de tipo III mediada por inmunocomplejos*   | 33 (17,8 %)*           | Muy frecuente           |
| Hipersensibilidad   | 5 (1,3 %)              | Frecuente               |
| <b>Infecciones e infestaciones</b>  |                        |                         |
| Infección respiratoria de vías altas  | 55 (14,6 %)            | Muy frecuente           |
| Infección urinaria  | 22 (5,8 %)             | Frecuente               |
| Rinofaringitis  | 17 (4,5 %)             | Frecuente               |
| Neumonía  | 7 (1,9 %)              | Frecuente               |
| Pielonefritis   | 2 (0,5 %)              | Poco frecuente          |
| Infección respiratoria  | 2 (0,5 %)              | Poco frecuente          |
| Bacteriemia   | 1 (0,3 %)              | Poco frecuente          |
| Sepsis  | 1 (0,3 %)              | Poco frecuente          |
| Choque séptico  | 1 (0,3 %)              | Poco frecuente          |
| <b>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</b> |                        |                         |
| Reacción relacionada con la infusión  | 40 (10,6 %)            | Muy frecuente           |
| Reacción relacionada con la inyección   | 24 (6,4 %)             | Frecuente               |

|   |            |           |
|---|------------|-----------|
| <b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b> |            |           |
| Artralgia   | 18 (4,8 %) | Frecuente |
| <b>Trastornos del sistema nervioso</b>                        |            |           |
| Cefalea   | 37 (9,8 %) | Frecuente |

\* La reacción de tipo III mediada por inmunocomplejos (también llamada «reacción mediada por inmunocomplejos transitorios») se limita a los pacientes que cambian de otro inhibidor de C5 a Piasky o de Piasky a otro inhibidor de C5. Se observó alguna reacción mediada por inmunocomplejos transitorios en 33 de los 185 (17,8 %) pacientes que pasaron del tratamiento con eculizumab o ravulizumab a Piasky en los estudios COMMODORE 1 y COMMODORE 2 (v. apartado 2.6.1.2 Descripción de algunos eventos adversos seleccionados registrados en los ensayos clínicos).

### Descripción de algunos eventos adversos seleccionados registrados en los ensayos clínicos

#### *Reacciones mediadas por inmunocomplejos transitorios*

En los estudios COMMODORE 1 y 2, 33 de los 185 (17,8 %) pacientes que pasaron del tratamiento con eculizumab o ravulizumab a Piasky presentaron una reacción mediada por inmunocomplejos transitorios. De estos 33 pacientes, dos presentaron una segunda reacción mediada por inmunocomplejos transitorios después de suspender el tratamiento con Piasky y pasar a recibir ravulizumab. Los signos o síntomas notificados con mayor frecuencia fueron artralgia y erupción cutánea. No se notificó ninguna manifestación renal de reacción mediada por inmunocomplejos transitorios. La mediana de tiempo transcurrido hasta la aparición de la reacción mediada por inmunocomplejos transitorios en los pacientes que pasaron del tratamiento con eculizumab o ravulizumab a Piasky fue de 1,6 semanas (intervalo: 0,7-4,4) y la mediana de duración de las reacciones mediadas por inmunocomplejos transitorios fue de 1,9 semanas (intervalo: 0,4-34,1). La mayoría de los eventos adversos (EA) fueron de grado 1 o 2 y se resolvieron sin modificar el tratamiento en estudio con Piasky.

En el estudio COMPOSER, de los 26 pacientes que pasaron de recibir eculizumab a recibir Piasky, dos presentaron en total dos EA de reacción mediada por inmunocomplejos transitorios. Estos EA fueron de intensidad leve o moderada, y de tipo no grave. Otro paciente presentó una reacción mediada por inmunocomplejos transitorios tras suspender Piasky [Nombre comercial] y pasar a recibir otro inhibidor de C5 distinto.

#### *Inmunogenicidad*

En el conjunto de los dos estudios aleatorizados de fase III (COMMODORE 1 y COMMODORE 2) y un estudio de fase III con un único grupo (COMMODORE 3), la presencia o ausencia de AcAT se evaluó en 375 pacientes. De estos 375 pacientes, 103 (27,5 %) dieron positivo para AcAT. En conjunto, el perfil general de toxicidad de Piasky fue congruente en los pacientes con y sin AcAT. No se apreciaron indicios de que la presencia o ausencia de AcAT repercutiera en el perfil de toxicidad de Piasky.

### ***Inmunogenicidad que genera pérdida de exposición y eficacia***

De los 375 pacientes en los que se evaluó la presencia o ausencia de AcAT, en 20 (5,3 %) se observó pérdida parcial o completa de la exposición asociada a la aparición de AcAT; de ellos, 11 (2,9 %) presentaron pérdida de actividad farmacológica coincidiendo con la pérdida de exposición, con un efecto variable en la respuesta clínica, incluida la pérdida de eficacia que se manifiesta por pérdida del control de la hemólisis.

Es posible que los pacientes generen AcAT que puedan interferir con la exposición a Piasky. En caso de signos clínicos de pérdida de eficacia, se debe solicitar una evaluación inmediata por parte de un médico.

### ***Seguridad a largo plazo***

Los resultados de seguridad a largo plazo correspondientes a los 44 pacientes del estudio COMPOSER indican que Piasky fue bien tolerado en los pacientes con HPN durante una mediana de duración del tratamiento de 3,0 años (intervalo: 0,4-4,4).

### **Experiencia desde la comercialización**

No procede.

Interacciones:

### **Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción**

No se ha llevado a cabo ningún estudio específico de interacción farmacológica. No es de prever que Piasky presente interacciones farmacocinéticas con otros fármacos que interfieran con las enzimas metabolizadoras del citocromo P450 (CYP), pues las vías de aclaramiento de las inmunoglobulinas G (IgG) son distintas de las de los fármacos clásicos (moléculas de pequeño tamaño).

Piasky y otros inhibidores de C5 se unen a epítopos diferentes en C5, por lo que pueden formarse inmunocomplejos transitorios constituidos por los anticuerpos unidos por C5 cuando ambos están presentes en la circulación. Estos inmunocomplejos transitorios, conocidos también como complejos fármaco-diana-fármaco (CFDF), pueden constar de una o más unidades de C5 unidas tanto a Piasky como a otro inhibidor de C5, y es de esperar que se eliminen en un plazo aproximado de 8 semanas (en el caso del eculizumab). Los inmunocomplejos transitorios pueden tardar más tiempo en eliminarse si el inhibidor de C5 recibido hasta el cambio de tratamiento tiene una semivida más prolongada, como es el caso del ravulizumab. En algunos pacientes, la formación de estos complejos puede dar lugar a reacciones de tipo III mediadas por inmunocomplejos, también denominadas reacciones mediadas por inmunocomplejos transitorios.

En los pacientes que cambian desde otro tratamiento con un inhibidor de C5, se observa un aumento transitorio del aclaramiento debido a la formación de inmunocomplejos transitorios, lo cual se traduce en una eliminación más rápida de Piasky. Sin embargo, este

**aumento transitorio del aclaramiento no reviste trascendencia clínica y no obligó a ajustar la dosis en los pacientes que cambiaron desde otro inhibidor de C5.**

#### **Poblaciones Especiales:**

##### **Mujeres y hombres con capacidad de procrear**

**Si se prescribe Piasky a una mujer con posibilidad de quedar embarazada, se le debe aconsejar que se ponga en contacto con su médico si tiene intención de quedarse embarazada o sospecha que pueda estar embarazada.**

##### **Embarazo**

**No se ha llevado a cabo ningún estudio clínico con Piasky en embarazadas.**

**En estudios con animales, no se observaron efectos adversos cuando se administró Piasky a macacas preñadas durante toda la gestación en niveles de dosis que dieron lugar a una exposición 14 veces mayor que la exposición humana basada en el área bajo la curva (ABC) con la dosis máxima recomendada en el ser humano (DMRH).**

**El tratamiento con Piasky puede continuarse después de que el profesional sanitario haya evaluado los riesgos y beneficios. El profesional sanitario deberá tener en cuenta los riesgos relacionados con la continuación o la suspensión del tratamiento con Piasky y los riesgos relacionados con el cambio a otro inhibidor de C5.**

##### ***Parto***

**No se ha determinado la seguridad del uso de Piasky durante el parto.**

##### **Lactancia**

**No se ha llevado a cabo ningún estudio para evaluar el efecto de Piasky sobre la producción de leche o su presencia en la leche materna. Se desconoce si Piasky se excreta en la leche materna. El profesional sanitario y la paciente deben sopesar los beneficios de la lactancia materna para el desarrollo y la salud, junto con la necesidad clínica del tratamiento con Piasky para la madre y cualquier posible efecto adverso para el bebé lactante debido a la administración de Piasky o a la enfermedad materna subyacente.**

##### **Uso en pacientes pediátricos**

**Se ha demostrado la seguridad y eficacia de Piasky en pacientes pediátricos con peso corporal  $\geq 40$  kg. El uso de Piasky para esta indicación en pacientes pediátricos está respaldado por los datos de ensayos clínicos adecuados y bien controlados en adultos, junto con datos complementarios de farmacocinética, farmacodinámica, eficacia y seguridad en pacientes pediátricos con peso corporal  $\geq 40$  kg. Los resultados de eficacia, seguridad, farmacodinámica y farmacocinética en pacientes pediátricos fueron congruentes con los observados en adultos. No se han determinado la seguridad ni la eficacia en pacientes pediátricos con peso corporal  $< 40$  kg.**

##### **Uso en pacientes geriátricos**

La eficacia, seguridad, farmacodinámica y farmacocinética de Piasky se han investigado en pacientes geriátricos mayores de 65 años. No se observaron diferencias generales encunanto a seguridad, eficacia, farmacodinámica o farmacocinética entre estos pacientes y pacientes más jóvenes

#### Disfunción renal

No se ha llevado a cabo ningún estudio específico para determinar la seguridad y la eficacia de Piasky en pacientes con disfunción renal. Piasky es un anticuerpo monoclonal que se elimina por catabolismo. No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con disfunción renal leve, moderada o grave (v. apartado 3.2.6 Propiedades farmacocinéticas, Farmacocinética en poblaciones especiales: Disfunción renal).

#### Disfunción hepática

No se ha llevado a cabo ningún estudio específico para determinar la seguridad y la eficacia de Piasky en pacientes con disfunción hepática. Piasky es un anticuerpo monoclonal que se elimina por catabolismo. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con disfunción hepática leve. No se ha investigado el uso de Piasky en pacientes con disfunción hepática de moderada a grave.

Vía de administración:

Solución inyectable (vía de administración subcutánea)

Solución para infusión (vía de administración intravenosa)

Dosificación y Grupo etario:

#### Posología y forma de administración

#### Advertencias y precauciones generales

La sustitución por cualquier otro medicamento biológico requiere el consentimiento del médico prescriptor.

Para evitar errores de medicación, es importante comprobar las etiquetas de los viales para asegurarse de que el medicamento que se está preparando o administrando es Piasky.

El tratamiento con Piasky debe iniciarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de trastornos hematológicos.

#### Recomendación de dosis

La pauta posológica recomendada consiste en una dosis de carga administrada mediante infusión i.v. (el día 1), seguida de otras cuatro dosis de carga administradas mediante inyección s.c. con periodicidad semanal (los días 2, 8, 15 y 22). La dosis de mantenimiento comienza el día 29 y se administra cada 4 semanas (c/4sem) mediante inyección s.c. Las

dosis administradas se basan en el peso corporal del paciente, según se muestra en la tabla 1.

En los pacientes que cambien de otro tratamiento con un inhibidor del complemento, la primera dosis de carga i.v. de Piasky debe administrarse en el momento de la siguiente administración programada del inhibidor del complemento. A continuación, se administrarán las restantes dosis de carga y dosis de mantenimiento de Piasky por vía s.c., según el esquema recogido en la tabla 1.

**Tabla 1 Esquema posológico de Piasky en función del peso corporal**

| Peso corporal  | De ≥40 a <100 kg | ≥100 kg        |
|--|------------------|----------------|
| <b>Dosis de carga</b>                                |                  |                |
| Día 1  | 1000 mg (i.v.)   | 1500 mg (i.v.) |
| Días 2, 8, 15 y 22                                   | 340 mg (s.c.)    | 340 mg (s.c.)  |
| <b>Dosis de mantenimiento</b>                        |                  |                |
| Día 29 y c/4sem <sup>a</sup> a partir de ese momento | 680 mg (s.c.)    | 1020 mg (s.c.) |

i.v.: vía intravenosa; s.c.: vía subcutánea.

<sup>a</sup> c/4sem: cada cuatro semanas.

Se admite que el esquema posológico pueda variar ocasionalmente en un plazo de 2 días con respecto al día de administración programado (a excepción de los días 1 y 2). La dosis siguiente debe administrarse de acuerdo con la pauta habitual.

### Duración del tratamiento

La HPN es una enfermedad crónica y se recomienda mantener el tratamiento con Piasky durante toda la vida del paciente; Piasky está pensado para el tratamiento prolongado, a menos que clínicamente esté indicado suspenderlo.

### Dosis diferidas u omitidas

Si se omite una dosis prevista de Piasky, se administrará lo antes posible antes del día de la siguiente dosis programada. La dosis siguiente debe administrarse el día programado. No administre dos dosis ni más de la dosis recetada el mismo día para compensar una dosis omitida.

### Método de administración

Piasky se administra en infusión intravenosa (primera dosis) y en inyección subcutánea (dosis posteriores). En el apartado 4.2 Instrucciones especiales de uso, manipulación y eliminación, se facilitan instrucciones detalladas para la administración de Piasky, que pueden consultarse también en las «Instrucciones de uso» (IFU).

### Administración intravenosa

Piasky debe prepararse para su administración intravenosa en condiciones asépticas adecuadas. Piasky debe ser diluido y administrado por un profesional sanitario en infusión i.v. de 60 ± 10 min (1000 mg) o 90 ± 10 min (1500 mg). Piasky no debe administrarse en inyección i.v. lenta o rápida.

### ***Administración subcutánea***

Para la inyección subcutánea, Piasky debe utilizarse sin diluir y debe prepararse siguiendo una técnica aséptica adecuada. Se recomienda inyectar Piasky en el abdomen. El lugar concreto de inyección debe alternarse en cada inyección. No hay datos sobre la inyección en otras partes del cuerpo. Las inyecciones nunca deben administrarse en lunares, cicatrices ni zonas donde la piel esté sensible, amoratada, enrojecida, dura o presente alguna herida o lesión.

### ***Administración por el paciente o el cuidador***

Tras recibir una formación adecuada en la técnica de inyección s.c., el paciente puede autoadministrarse Piasky o el cuidador puede administrarlo sin la supervisión de un profesional sanitario si el médico responsable del tratamiento lo considera conveniente.

### **Modificaciones de la dosis**

Es necesario modificar la dosis de mantenimiento si el peso del paciente cambia de forma sostenida a lo largo del tiempo, hasta alcanzar un peso mayor o menor de 100 kg durante el curso del tratamiento (en la tabla 1 puede consultarse la dosis recomendada).

La infusión de Piasky puede ralentizarse o interrumpirse si el paciente presenta una reacción relacionada con la infusión. La infusión se suspenderá inmediatamente si el paciente sufre una reacción de hipersensibilidad grave.

### **Instrucciones posológicas especiales**

#### ***Uso en pacientes pediátricos***

No es necesario ajustar la dosis de Piasky en pacientes pediátricos que pesen 40 kg o más. No se han determinado la seguridad ni la eficacia de Piasky en pacientes pediátricos con peso corporal <40 kg.

#### ***Uso en pacientes geriátricos***

No es necesario ajustar la dosis de Piasky en los pacientes mayores de 65 años.

#### ***Disfunción renal***

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave

#### ***Disfunción hepática***

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con disfunción hepática leve. No se ha investigado el uso de Piasky en pacientes con disfunción hepática de moderada a grave.

**Condición de venta: Venta con fórmula médica.**

**Norma Farmacológica: 17.9.0.0.N20**

| ATC     | PRINCIPIO ACTIVO | FORMA FARMACÉUTICA  | CONCENTRACIÓN |
|---------|------------------|---------------------|---------------|
| L04AJ07 | CROVALIMAB       | SOLUCIÓN INYECTABLE | 340 mg / 2 mL |

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

La Sala no recomienda aprobar la protección de la información no divulgada para el producto de la referencia a la luz del Decreto 2085 de 2002, teniendo en cuenta que el principio activo crovalimab hace parte del grupo de inhibidores del complemento C5 tales como eculizumab, con el cual se comparó en el estudio clínico pivotal, comercializado en Colombia desde hace varios años, con similar mecanismo de acción y perfil terapéutico. La Sala señala que el producto de la referencia tiene diferencias estructurales con respecto a eculizumab, cuyas consecuencias son fundamentalmente de carácter farmacocinético, lo que a la luz del Decreto 2085, parágrafo del artículo 1, no da mérito para recomendar declaración de nueva entidad química y conferir protección de datos; adicionalmente, a la luz del literal b del artículo 4 del precitado Decreto es un medicamento similar a otros que ya están en Normas Farmacológicas.

Adicionalmente, el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad los cuales se relacionarán y detallarán en el acto administrativo.

En cuanto al plan de gestión de riesgos (PGR) una vez revisado el PGR versión 2.0 para el producto Piasky, se solicita al interesado:

Justificar la exclusión de las preocupaciones de seguridad del riesgo Neoplasias malignas y anomalías hematológicas.

### 3.2. MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS COMPETIDORES (Registro Sanitario Nuevo)

- 3.2.1 ENOXAPARINA SÓDICA 2.000 UI (20 mg) / 0.2 mL  
 ENOXAPARINA SÓDICA 4.000 UI (40 mg) / 0.4 mL  
 ENOXAPARINA SÓDICA 6.000 UI (60 mg) / 0.6 mL  
 ENOXAPARINA SÓDICA 8.000 UI (80 mg) / 0.8 mL

Expediente : 20270894  
 Radicado : 20231345033  
 Fecha : 29/12/2023  
 Interesado : ANTIBIOTICOS DE COLOMBIA S.A.S.

**Composición:**

- Cada jeringa precargada contiene enoxaparina sódica con una actividad anti-Xa de 2.000 UI (equivalente a 20 mg) en 0,2 ml de agua para preparaciones inyectables.
- Cada jeringa precargada contiene enoxaparina sódica con una actividad anti-Xa de 4.000 UI (equivalente a 40 mg) en 0,4 ml de agua para preparaciones inyectables
- Cada jeringa precargada contiene enoxaparina sódica con una actividad anti-Xa de 6.000 UI (equivalente a 60 mg) en 0,6 ml de agua para preparaciones inyectables
- Cada jeringa precargada contiene enoxaparina sódica con una actividad anti-Xa de 4.000 UI (equivalente a 80 mg) en 0,8 ml de agua para preparaciones inyectables

**Forma farmacéutica:** Solución inyectable

### **Indicaciones:**

Enoxaparina sódica está indicado en adultos para:

- La profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa en pacientes quirúrgicos con riesgo moderado o alto, en particular en aquellos sometidos a cirugía ortopédica o cirugía general incluyendo cirugía oncológica.
- La profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa en pacientes médicos con una enfermedad aguda (como insuficiencia cardíaca aguda, insuficiencia respiratoria, infecciones graves o enfermedades reumáticas) y movilidad reducida con un aumento del riesgo de tromboembolismo venoso.
- El tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y el embolismo pulmonar (EP), excluyendo el EP que probablemente requiera tratamiento trombolítico o cirugía.
- El tratamiento prolongado de la trombosis venosa profunda (TVP) y el embolismo pulmonar (EP) y la prevención de su recurrencia en pacientes con cáncer activo.
- La prevención de la formación de coágulos en el circuito de circulación extracorpórea durante la hemodiálisis.
- El síndrome coronario agudo.

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión V001 de septiembre de 2021 allegados mediante radicado 20231345033
- IPP versión V001 de septiembre de 2021 allegados mediante radicado 20231345033

**CONCEPTO:** Revisada la información allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20231345033 el interesado solicita evaluación farmacológica de producto enoxaparina sódica 2.000 UI (20 mg) / 0.2 mL; enoxaparina sódica 4.000 UI (40 mg) / 0.4 mL; enoxaparina

162

Acta No. 06 de 2025 SEMPB Cuarta parte  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

sódica 6.000 UI (60 mg) / 0.6 mL; enoxaparina sódica 8.000 UI (80 mg) / 0.8 mL, En el proceso de solicitud de registro sanitario de producto competidor. Igualmente solicita aprobación de inserto e información para prescribir versión V001 de septiembre de 2021 allegados mediante Radicado 20231345033

Como soporte allega información de evaluación fisicoquímica de comparabilidad analítica:

Como soporte clínico, presenta “Estudio de fase III (ENOCRI0607) de no inferioridad clínica y efecto farmacodinámico de la inyección de enoxaparina sódica, fabricada por Techdow, en comparación con Clexane®, fabricado por Sanofi-Aventis, como profilaxis en pacientes con riesgo de trombosis”. El ensayo tuvo un diseño aleatorizado, doble ciego y con grupos paralelos, orientado a demostrar la no inferioridad farmacodinámica y clínica de la enoxaparina sódica desarrollada por Techdow (brazo T) en comparación con el medicamento de referencia Clexane® (Sanofi-Aventis, brazo R), en pacientes con insuficiencia renal crónica terminal sometidos a hemodiálisis. Se incluyeron pacientes adultos ( $\geq 18$  años), de ambos sexos, con diagnóstico de insuficiencia renal crónica en tratamiento mediante hemodiálisis tres veces por semana, con aclaramiento de creatinina inferior a 30 mL/min y requerimiento de anticoagulación para evitar la coagulación del circuito extracorpóreo. Fueron evaluados 43 pacientes y se aleatorizaron 40 pacientes, distribuidos equitativamente en ambos brazos (20 en el grupo Techdow y 20 en el grupo Clexane). Completaron el tratamiento 39 sujetos (19 en el grupo T y 20 en el grupo R), con tres sesiones consecutivas de hemodiálisis cada uno.

Los principales parámetros evaluados fueron el área bajo la curva de actividad anti-Xa (ASC<sub>0-tq</sub>) y la concentración máxima (V<sub>max</sub>) tras la administración del fármaco. En la primera sesión, los valores medios de ASC<sub>0-tq</sub> fueron  $3.75 \pm 0.17$  U·h/mL en el grupo T y  $3.81 \pm 0.16$  U·h/mL en el grupo R; la V<sub>max</sub> fue de  $0.83 \pm 0.04$  U/mL y  $0.80 \pm 0.03$  U/mL, respectivamente. El cociente T/R fue de 0.98 para ASC<sub>0-tq</sub> y de 1.03 para V<sub>max</sub>, con intervalos de confianza del 95 % superiores al umbral de no inferioridad del 80 %, alcanzando significancia estadística ( $p < 0.05$ ).

No se registraron eventos de coagulación del circuito extracorpóreo, trombos en el dializador, ni pérdida de capilares durante ninguna de las 118 sesiones de hemodiálisis analizadas, en ninguno de los brazos del estudio.

El perfil de seguridad fue comparable entre los grupos. Se reportaron ocho episodios de disminución de plaquetas, de los cuales solo uno (2.5 %) fue considerado relacionado con el fármaco, sin necesidad de suspensión del tratamiento. Se observaron hematomas en tres pacientes: dos en el grupo Techdow (10 %) y uno en el grupo Clexane (5 %), todos autolimitados y sin recurrencia. No se reportaron sangrados clínicos, reacciones alérgicas ni eventos hemorrágicos mayores. Se registró un fallecimiento por infarto agudo de miocardio, considerado no relacionado con el estudio.

Adicionalmente, se incluyen datos de un estudio observacional retrospectivo para evaluar la seguridad y eficacia del producto de la referencia en la prevención del tromboembolismo

venoso (TEV) en pacientes médicamente enfermos y en pacientes sometidos a cirugía abdominal mayor. Compara los resultados con la incidencia de TEV sintomática y eventos hemorrágicos durante el tratamiento con Clexane agrupando los resultados de los estudios clínicos llevados a cabo en los mismos entornos. Se inscribieron 381 pacientes, 189 ingresados en un Departamento Médico y 192 en un Departamento Quirúrgico de dos instituciones únicas. La incidencia de eventos hemorrágicos mayores fue del 1.8 % a nivel mundial (IC95% 0.7–3.8), 1.6 % en pacientes médicos (IC95% 0.3–4.6) y 2.1% en pacientes quirúrgicos (IC95% 0.6-5.3). La tasa de TEV fue del 0.5% en toda la población (IC95% 0.1-1.9) y del 0.5% (IC95% 0.01–2.9) en cada grupo, respectivamente. La estimación conjunta de la incidencia de hemorragia mayor con Clexane fue del 0.5 % (IC 95%: 0.2-1.1) en pacientes médicos y 2.6% (IC 95% 1.3-5.1) en pacientes quirúrgicos. La incidencia de eventos trombóticos fue 0.6% (IC 95%: 0.2-1.8) y 0.7% (IC95% 0.3-1.6), respectivamente. La incidencia de hemorragia y trombosis en pacientes médicos y quirúrgicos que recibieron el producto de la referencia fue bajo.

La Sala encuentra que la información presenta un balance favorable, por tanto, recomienda la aprobación de la evaluación farmacológica del producto de la referencia con la siguiente información:

#### Composición:

- Cada jeringa precargada contiene enoxaparina sódica con una actividad anti-Xa de 2.000 UI (equivalente a 20 mg) en 0,2 ml de agua para preparaciones inyectables.
- Cada jeringa precargada contiene enoxaparina sódica con una actividad anti-Xa de 4.000 UI (equivalente a 40 mg) en 0,4 ml de agua para preparaciones inyectables
- Cada jeringa precargada contiene enoxaparina sódica con una actividad anti-Xa de 6.000 UI (equivalente a 60 mg) en 0,6 ml de agua para preparaciones inyectables
- Cada jeringa precargada contiene enoxaparina sódica con una actividad anti-Xa de 4.000 UI (equivalente a 80 mg) en 0,8 ml de agua para preparaciones inyectables

Forma farmacéutica: Solución inyectable

#### Indicaciones:

Enoxaparina sódica está indicado en adultos para:

- La profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa en pacientes quirúrgicos con riesgo moderado o alto, en particular en aquellos sometidos a cirugía ortopédica o cirugía general incluyendo cirugía oncológica.
- La profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa en pacientes médicos con una enfermedad aguda (como insuficiencia cardiaca aguda, insuficiencia respiratoria, infecciones graves o enfermedades reumáticas) y movilidad reducida con un aumento del riesgo de tromboembolismo venoso.
- El tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y el embolismo pulmonar (EP), excluyendo el EP que probablemente requiera tratamiento trombolítico o cirugía.

164

Acta No. 06 de 2025 SEMPB Cuarta parte  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- El tratamiento prolongado de la trombosis venosa profunda (TVP) y el embolismo pulmonar (EP) y la prevención de su recurrencia en pacientes con cáncer activo.
- La prevención de la formación de coágulos en el circuito de circulación extracorpórea durante la hemodiálisis.
- El síndrome coronario agudo:

#### Contraindicaciones:

Enoxaparina sódica está contraindicada en pacientes con:

- Hipersensibilidad a la enoxaparina sódica, a la heparina o sus derivados, incluyendo otras heparinas de bajo peso molecular (HBPM) o a alguno de los excipientes.
- Antecedentes de trombocitopenia inducida por heparina (TIH) mediada inmunológicamente en los últimos 100 días o en presencia de anticuerpos circulantes.
- Sangrado activo clínicamente significativo y enfermedades de alto riesgo de hemorragia, incluyendo ictus hemorrágico reciente, úlcera gastrointestinal, presencia de neoplasias malignas con riesgo alto de sangrado, cirugía cerebral, espinal u oftalmológica reciente, sospecha o varices esofágicas confirmadas, malformaciones arteriovenosas, aneurismas o anomalías vasculares mayores intraespinales o intracerebrales;
- Anestesia espinal o epidural o anestesia locoregional, cuando se utiliza la enoxaparina sódica para el tratamiento en las 24 horas previas.

#### Precauciones y advertencias:

##### Trazabilidad

Las HBPMs son medicamentos biológicos. Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

##### General

Enoxaparina sódica no se debe utilizar intercambiamente (unidad por unidad) con otras HBPMs. Estos medicamentos difieren en su proceso de fabricación, pesos moleculares, actividades anti-Xa y anti-IIa específicas, unidades, dosis, y seguridad y eficacia clínica. Esto resulta en diferencias en sus farmacocinéticas y actividades biológicas asociadas (p. ej. actividad antitrombina, e interacciones plaquetarias), dosificación y posible eficacia clínica y seguridad. Se requiere, por lo tanto, especial atención y cumplimiento de las instrucciones de uso específico proporcionadas por el laboratorio.

##### Antecedentes de TIH (>100 días)

Está contraindicado el uso de enoxaparina sódica en pacientes con antecedentes de TIH mediada inmunológicamente dentro de los últimos 100 días o en presencia de anticuerpos circulantes. Los anticuerpos circulantes pueden persistir varios años. Se debe utilizar enoxaparina sódica con extrema precaución en pacientes con antecedentes (>100 días) de

165

Acta No. 06 de 2025 SEMPB Cuarta parte  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

trombocitopenia inducida sin anticuerpos circulantes. La decisión de usar enoxaparina sódica en estos casos sólo debe realizarse después de una evaluación cuidadosa del beneficio-riesgo y después de considerar tratamientos alternativos que no incluyan heparinas (p. ej. danaparóide de sodio o lepirudina).

#### Monitorización del recuento de plaquetas

En los pacientes con cáncer con un recuento de plaquetas inferior a 80 G/l, el tratamiento anticoagulante debe considerarse caso por caso y se recomienda un seguimiento cuidadoso.

Con las HBPMs existe riesgo de TIH mediada por anticuerpos. En caso de que la trombopenia aparezca, habitualmente lo hace entre el día 5º y 21º posterior al inicio del tratamiento con enoxaparina sódica. El riesgo de TIH es más alto en pacientes después de cirugía, y principalmente después de cirugía cardíaca y en pacientes con cáncer. Por lo tanto, se recomienda efectuar un recuento de plaquetas antes del comienzo del tratamiento con enoxaparina sódica y después periódicamente a lo largo del tratamiento. Si hay síntomas clínicos que sugieren TIH de tipo inmune (cualquier nuevo episodio de tromboembolismo arterial y/o venoso, cualquier lesión cutánea dolorosa en el lugar de inyección, cualquier reacción alérgica o reacción anafilactoide durante el tratamiento), se debe realizar el recuento de plaquetas. Los pacientes deben estar al tanto de que estos síntomas pueden ocurrir y si suceden, deben informar a su médico de atención primaria. En la práctica, si se observa un descenso significativo en el recuento de plaquetas (30 a 50 % del valor inicial), se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con enoxaparina sódica e instaurar al paciente otro tratamiento alternativo anticoagulante que no incluya heparinas.

#### Hemorragia

Como con cualquier otro anticoagulante, se pueden producir sangrado en cualquier parte del cuerpo. En caso de sangrado, se debe investigar el origen de la hemorragia e instaurar el tratamiento adecuado.

Al igual que otros anticoagulantes, enoxaparina sódica se debe usar con precaución en las situaciones con aumento potencial de riesgo de hemorragia, tales como:

- alteraciones de la hemostasis,
- antecedentes de úlcera péptica,
- ictus isquémico reciente,
- hipertensión arterial grave,
- retinopatía diabética reciente,
- cirugía neuro u oftalmológica,
- uso concomitante de medicamentos que afecten la homeostasis.

#### Pruebas analíticas

A las dosis empleadas en la profilaxis del tromboembolismo venoso, la enoxaparina sódica no afecta de forma significativa a las pruebas de tiempo de sangrado y coagulación

sanguínea global, así como tampoco a la agregación plaquetaria o a la unión del fibrinógeno a las plaquetas.

A dosis más elevadas, se puede producir la prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) y el tiempo de coagulación activado (TCA). La prolongación del TTPa y TCA no están relacionadas de forma lineal con el aumento de la actividad antitrombótica de enoxaparina sódica y por tanto no son adecuados ni fiables para la monitorización de la actividad de enoxaparina sódica.

#### **Anestesia espinal/epidural o punción lumbar**

No se debe realizar anestesia espinal/epidural o punción lumbar dentro de las 24 horas de administración de enoxaparina sódica a dosis terapéuticas. Cuando se administra enoxaparina sódica, se ha notificado la aparición de hematomas neuroaxiales en pacientes sometidos a anestesia espinal/epidural o a punción lumbar, con el resultado final de parálisis prolongada o permanente. Estos eventos se dan en casos raros con pautas de dosificación de enoxaparina sódica de 4.000 UI (40 mg) una vez al día o menores. El riesgo de estos eventos aumenta con el uso de catéteres epidurales permanentes tras la intervención quirúrgica, con la administración concomitante de medicamentos con efecto sobre la hemostasis como antiinflamatorios no esteroideos (AINES), con punciones epidurales o espinales traumáticas o repetidas, o en pacientes con antecedentes de cirugía espinal o malformaciones espinales.

Para reducir el posible riesgo de sangrado asociado al uso concomitante de enoxaparina sódica y anestesia/analgesia epidural o espinal o punción espinal, se deberá tener en cuenta el perfil farmacocinético de la enoxaparina sódica. Se recomienda realizar la inserción o retirada del catéter epidural o la punción lumbar cuando el efecto anticoagulante de la enoxaparina sódica sea bajo; sin embargo, se desconoce el tiempo exacto para obtener un efecto anticoagulante lo suficientemente bajo en cada paciente. Para pacientes con un aclaramiento de creatinina [15-30] ml/min, es necesario tener en cuenta otras consideraciones debido a que la eliminación de enoxaparina sódica es más prolongada.

Si el médico decide que debe administrar un tratamiento anticoagulante durante un procedimiento de anestesia/analgesia espinal o epidural o punción lumbar, se debe vigilar al paciente de forma frecuente para detectar precozmente cualquier signo o síntoma de déficit neurológico, como dolor lumbar, déficit sensorial y motor (entumecimiento o debilidad de extremidades inferiores), trastornos funcionales del intestino y/o vejiga. Se debe indicar a los pacientes que informen inmediatamente si experimentan alguno de los signos o síntomas anteriormente descritos. Si se tiene la sospecha de que existen signos o síntomas de hematoma espinal, se debe iniciar de inmediato un diagnóstico y un tratamiento que incluya la descompresión de la médula espinal, incluso si este tratamiento no puede prevenir o revertir las secuelas neurológicas.

#### **Necrosis cutánea / vasculitis cutánea**

Con el uso de HMPMs se han notificado necrosis cutánea y vasculitis cutánea, y se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento.

#### **Procedimientos de revascularización coronaria percutánea**

Para minimizar el riesgo de hemorragia después de la instrumentación vascular durante el tratamiento de la angina inestable, IAMSEST e IAMCEST agudo, se deben ajustar de forma precisa a los intervalos recomendados entre las dosis de enoxaparina sódica. Es importante alcanzar la hemostasia en el lugar de la punción después de la ICP. En caso de que se utilice un dispositivo de cierre, el manguito se puede quitar inmediatamente. Si se emplea un método de compresión manual, el manguito se debe quitar 6 horas después de la última inyección IV/SC de enoxaparina sódica. Si continúa el tratamiento con enoxaparina sódica, la siguiente dosis programada no se debe administrar antes de que hayan transcurrido 6-8 horas desde la retirada del manguito. Se debe observar la zona donde se ha realizado el procedimiento por si surgen signos de hemorragia o la formación de hematomas.

#### **Endocarditis infecciosa aguda**

Generalmente no se recomienda el uso de heparina en pacientes con endocarditis infecciosa aguda debido al riesgo de hemorragia cerebral. Si este uso se considera absolutamente necesario, la decisión se debe tomar sólo después de una cuidadosa evaluación individual del beneficio-riesgo.

#### **Válvulas cardíacas mecánicas**

No se ha estudiado suficientemente el uso de enoxaparina sódica como tromboprofilaxis en pacientes con válvulas cardíacas mecánicas. Se han notificado casos aislados de trombosis en válvulas cardíacas en pacientes con válvulas cardíacas mecánicas en los que se administró enoxaparina sódica como tromboprofilaxis. Ciertos factores confusores, incluyendo patologías de base y falta de datos clínicos limitan la evaluación de estos casos. Algunos de estos casos se dieron en embarazadas en las que las trombosis condujeron a un desenlace fatal tanto para la madre como para el feto.

#### **Mujeres embarazadas con válvulas cardíacas protésicas mecánicas**

No se ha estudiado suficientemente el uso de enoxaparina sódica como tromboprofilaxis en mujeres embarazadas con válvulas cardíacas protésicas mecánicas. En un ensayo clínico en mujeres embarazadas con válvulas cardíacas protésicas mecánicas en el que se administró enoxaparina sódica (100 UI/kg (1 mg/kg) dos veces al día) para reducir el riesgo de tromboembolismo, 2 de las 8 mujeres desarrollaron coágulos que bloquearon la válvula que condujeron al desenlace fatal tanto para la madre como para el feto. Durante la postcomercialización se han notificado casos aislados de trombosis en mujeres embarazadas con válvulas cardíacas protésicas a las que se administró enoxaparina sódica como tromboprofilaxis. Las mujeres embarazadas con válvulas cardíacas protésicas mecánicas pueden tener un mayor riesgo de tromboembolismo.

#### **Pacientes de edad avanzada**

En pacientes de edad avanzada, no se observó aumento de la tendencia a la hemorragia, a las dosis usadas en profilaxis. En pacientes de edad avanzada (en especial los pacientes con edades de 80 años y en adelante) puede aumentar el riesgo de padecer complicaciones hemorrágicas a dosis terapéuticas. Se recomienda una monitorización clínica cuidadosa y tener en cuenta una posible reducción de la dosis en pacientes mayores de 75 años tratados de IAMCEST

#### Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal, el aumento de la exposición a la enoxaparina sódica está relacionado con un aumento del riesgo de hemorragia. En estos pacientes, se recomienda una cuidadosa monitorización clínica, y se podría considerar la monitorización biológica midiendo la actividad anti-Xa. No se recomienda enoxaparina sódica en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal (aclaramiento de creatinina <15 ml/min) debido a la falta de datos en esta población fuera de la prevención de la formación de coágulos en la circulación extracorpórea durante la hemodiálisis. En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina 15-30 ml/min) se recomienda ajustar la posología profiláctica y terapéutica ya que, en estos pacientes, la exposición a enoxaparina sódica está significativamente aumentada. No se requiere ningún ajuste posológico en pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina 30-50 ml/min) y leve (aclaramiento de creatinina 50-80 ml/min).

#### Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática, se debe utilizar con precaución enoxaparina sódica debido a un aumento potencial del riesgo de sangrado. En pacientes con cirrosis hepática es poco fiable y no se recomienda el ajuste de dosis basándose en la monitorización de los niveles de anti-Xa.

#### Pacientes con bajo peso corporal

En mujeres de bajo peso corporal (<45 kg) y en hombres de bajo peso corporal (<57 kg) se ha observado un aumento en la exposición a enoxaparina sódica a las dosis usadas en profilaxis (no ajustadas según el peso), lo cual podría aumentar el riesgo de padecer una hemorragia. Por lo tanto, se recomienda someter a estos pacientes a una cuidadosa monitorización clínica.

#### Pacientes obesos

Los pacientes obesos presentan un riesgo mayor de sufrir tromboembolismo. No se ha determinado por completo la seguridad y eficacia de las dosis profilácticas en pacientes obesos (IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>) y no existe un consenso para el ajuste de la dosis. Estos pacientes deben ser observados cuidadosamente para detectar signos y síntomas de tromboembolismo.

#### Hiperpotasemia

Las heparinas pueden inhibir la secreción adrenal de aldosterona, provocando una hiperpotasemia, en especial en pacientes que padecen diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica, acidosis metabólica preexistente, y que estén tomando medicamentos que

se conoce que aumentan el potasio. Se debe controlar de forma regular el potasio en sangre, especialmente en pacientes con alto riesgo.

#### Contenido de sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente «exento de sodio».

#### Pustulosis exantemática generalizada aguda

Se ha notificado, con una frecuencia no conocida, la aparición de pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA) en asociación con el tratamiento con enoxaparina. En el momento de la prescripción, los pacientes deben ser advertidos de los signos y síntomas y deben ser vigilados atentamente para detectar reacciones cutáneas. Si aparecen signos y síntomas sugestivos de estas reacciones, debe retirarse inmediatamente la enoxaparina y considerar un tratamiento alternativo (según proceda).

#### Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de la enoxaparina sódica sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante

#### Reacciones adversas:

#### Resumen del perfil de seguridad

Se ha evaluado la enoxaparina en más de 15.000 pacientes que recibieron enoxaparina sódica en ensayos clínicos. Estos incluyeron 1.776 para profilaxis de TVP sometidos a cirugía ortopédica o abdominal en pacientes con riesgo de complicaciones tromboembólicas, 1.169 para profilaxis de TVP en pacientes médicos con patología aguda y movilidad gravemente reducida, 559 para el tratamiento de la TVP con o sin EP, 1.578 para el tratamiento de angina inestable e infarto de miocardio sin onda Q y 10.176 para el tratamiento del IAMCEST agudo. La pauta posológica de enoxaparina sódica administrada durante estos ensayos clínicos variaba dependiendo de las indicaciones. La dosis de enoxaparina sódica fue de 4.000 UI (40 mg) SC una vez al día para la profilaxis de la TVP después de cirugía o pacientes médicos con patología aguda y movilidad gravemente reducida. En el tratamiento de la TVP con o sin EP, los pacientes que recibían enoxaparina sódica fueron tratados con una dosis de 100 UI/kg (1 mg/kg) SC cada 12 horas o con una dosis de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) SC una vez al día. En los ensayos clínicos para el tratamiento de angina inestable e infarto de miocardio sin onda Q, la dosis fue de 100 UI/kg (1 mg/kg) SC cada 12 horas, y en el estudio clínico para el tratamiento del IAMCEST agudo, la pauta posológica de enoxaparina sódica fue de 3.000 UI (30 mg) IV en bolo, seguido de 100 UI/kg (1 mg/kg) SC cada 12 horas.

En ensayos clínicos, las reacciones notificadas más frecuentemente fueron hemorragias, trombocitopenia y trombocitosis.

El perfil de seguridad de la enoxaparina para el tratamiento prolongado de la TVP y el EP en pacientes con cáncer activo es similar a su perfil de seguridad para el tratamiento de la TVP y el EP.

Se ha notificado la aparición de pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA) en asociación con el tratamiento con enoxaparina.

#### **Tabla de reacciones adversas**

A continuación, se detallan otras reacciones adversas observadas en estos ensayos clínicos y notificadas en la experiencia postcomercialización (\* indica reacciones en experiencia postcomercialización).

Las frecuencias se definen de la siguiente forma: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $<1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $<1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $<1/1.000$ ); muy raras ( $<1/10.000$ ) o frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada clasificación por órganos y sistemas.

#### ***Trastornos de la sangre y del tejido linfático***

- Frecuentes: hemorragia, anemia hemorrágica\*, trombocitopenia, trombocitosis
- Raras: eosinofilia\*
- Raras: casos de trombocitopenia inmunoalérgica con trombosis; en algunos de ellos la trombosis se complicó con infarto de órganos o isquemia de las extremidades.

#### ***Trastornos del sistema inmunológico***

- Frecuentes: reacción alérgica
- Raras: reacción anafiláctica/anafilactoide incluyendo shock\*

#### ***Trastornos del sistema nervioso***

- Frecuentes: dolor de cabeza\*

#### ***Trastornos vasculares***

- Raras: hematoma espinal\* (o hematoma neuroaxial). Estas reacciones resultaron en diversos grados de daños neurológicos a largo plazo o en parálisis permanente.

#### ***Trastornos hepatobiliares***

- Muy frecuentes: aumento de las enzimas hepáticas (principalmente transaminasas, niveles  $> 3$  veces del límite superior de normalidad),
- Poco frecuentes: lesión hepática hepatocelular\*
- Raras: lesión hepática colestásica\*

#### ***Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo***

- Frecuentes: urticaria, prurito, eritema
- Poco frecuentes: dermatitis bullosa

- Raras: alopecia\*
- Raras: vasculitis cutánea\*, necrosis cutánea\* normalmente sobrevenida en el punto de inyección (estos fenómenos habitualmente son precedidos por la aparición de púrpura o de placas eritomasas, infiltradas y dolorosas).  
Nódulos en el lugar de inyección\* (nódulos inflamados, que no consisten en un enquistamiento de enoxaparina).  
Estos problemas desaparecen en unos días y no debe interrumpirse el tratamiento por ellos.
- Frecuencia no conocida: pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA)

#### ***Trastornos músculo esqueléticos y del tejido conjuntivo***

- Raras: osteoporosis\* después del tratamiento a largo plazo (mayor de 3 meses)

#### ***Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración***

- Frecuentes: hematoma en el punto de inyección, dolor en el punto de inyección, otras reacciones en el punto de inyección (como edema, hemorragia, hipersensibilidad, inflamación, masa, dolor, o reacción).
- Poco frecuentes: Irritación local, necrosis cutánea en el punto de inyección.

#### ***Exploraciones complementarias***

- Raras: Hiperpotasemia\*.

#### **Descripción de reacciones adversas seleccionadas**

##### ***Hemorragias***

Éstas incluyeron hemorragias mayores, notificadas como máximo en el 4,2 % de los pacientes (pacientes quirúrgicos). Algunos de estos casos tuvieron un desenlace fatal. En pacientes quirúrgicos, las complicaciones hemorrágicas se consideraron mayores: (1) si la hemorragia causó un evento clínico significativo, o (2) si estaban acompañadas de disminución de la hemoglobina  $\geq 2$  g/dl o transfusión de 2 o más unidades de productos sanguíneos. Las hemorragias retroperitoneales e intracraneales siempre se consideraron como mayores.

Al igual que otros anticoagulantes, la hemorragia puede suceder en presencia de factores de riesgo asociados tales como: lesiones orgánicas susceptibles de sangrar, procedimientos invasivos o algunos usos concomitantes de medicamentos que afectan a la hemostasia.

|                                      |                                      |                                  |   |   |   |  |
|--------------------------------------|--------------------------------------|----------------------------------|---|---|---|--|
| Clasificación por órganos y sistemas | Profilaxis en pacientes quirúrgicos  | Profilaxis en pacientes médicos  | Tratamiento en pacientes TVP con o sin EP | Tratamiento prolongado de la TVP y el EP en pacientes con cáncer activo | Tratamiento en pacientes con angina inestable e IM sin onda Q | Tratamiento en pacientes con IAMCEST agudo |
| Trastornos de la sangre              | Muy frecuentes:<br><b>Hemorragia</b> | Frecuentes:<br><b>Hemorragia</b> | Muy frecuentes:<br><b>Hemorragia</b>      | Frecuentes:<br><b>Hemorragia</b>  | Frecuentes:<br><b>Hemorragia</b>                              | Frecuentes:<br><b>Hemorragia</b>           |

|                          |   |  |  |  |   |  |
|--------------------------|---|--|--|--|---|--|
| e y del tejido linfático | Raras:<br><b>Hemorragia retroperitoneal</b> |  | Poco frecuentes:<br><b>Hemorragia intracranial, hemorragia retroperitoneal</b> |  | Raras:<br><b>Hemorragia retroperitoneal</b> | Poco frecuentes:<br><b>Hemorragia intracranial, hemorragia retroperitoneal</b> |
|--------------------------|---|--|--|--|---|--|

\*: tales como hematoma, equimosis en sitio diferente al lugar de administración, hematoma con herida, hematuria, epistaxis y hemorragia gastrointestinal.

†: frecuencia basada en un estudio retrospectivo sobre un registro que incluye 3526 pacientes (ver sección 5.1)

*Trombocitopenia y trombocitosis (ver sección 4.4 monitorización del recuento de plaquetas)*

|   |  |  |  |   |   |  |
|---|--|--|--|---|---|--|
| Sistema de clase de órganos                     | Profilaxis en pacientes quirúrgicos  | Profilaxis en pacientes médicos            | Tratamiento en pacientes TVP con o sin EP  | Tratamiento prolongado de la TVP y el EP en pacientes con cáncer activo | Tratamiento en pacientes con angina inestable e IM sin onda Q | Tratamiento en pacientes con IAMCEST agudo |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | Muy frecuentes:<br><b>Trombocitosis</b><br><br>Frecuentes:<br><b>Trombocitopenia</b> | Poco frecuentes:<br><b>Trombocitopenia</b> | Muy frecuentes:<br><b>Trombocitosis</b><br><br>Frecuentes:<br><b>Trombocitopenia</b> | Frecuencia no conocida:<br><b>Trombocitopenia</b>                       | Poco frecuentes:<br><b>Trombocitopenia</b>                    | Frecuentes:<br><b>Trombocitopenia</b>      |

\*: Incremento de plaquetas > 400 G/L

### Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

## Sobredosis

### Signos y síntomas

La sobredosis accidental con enoxaparina sódica, tras la administración IV, extracorpórea o SC, puede conducir a complicaciones hemorrágicas. Después de la administración oral de incluso dosis elevadas, es poco probable que la enoxaparina sódica se absorba.

### Tratamiento

Los efectos pueden ser ampliamente neutralizados por la inyección IV lenta de protamina. La dosis de protamina depende de la dosis de enoxaparina sódica inyectada; 1 mg de protamina neutraliza el efecto anticoagulante de 100 UI (1 mg) de enoxaparina sódica, dentro de las 8 horas siguientes a la administración de la enoxaparina sódica. En caso de superar las 8 horas tras la administración de la enoxaparina sódica, o si es necesaria una segunda dosis de protamina, se podrá proceder a la perfusión de 0,5 mg de protamina por 100 UI (1 mg) de enoxaparina sódica. Después de 12 horas de la administración de la inyección de enoxaparina sódica, ya no será necesario administrar protamina. No obstante, incluso con dosis elevadas de protamina, la actividad anti-Xa de enoxaparina sódica nunca es totalmente neutralizada (un máximo del 60 %) (ver la ficha técnica de las sales de protamina).

Interacciones:

### Uso concomitante no recomendado

#### *Medicamentos que afectan a la hemostasia*

Antes del tratamiento con enoxaparina sódica, se recomienda la interrupción de algunos medicamentos que pueden afectar a la hemostasia, a menos que su uso esté estrictamente indicado. Si la combinación está indicada, se debe usar enoxaparina sódica bajo supervisión médica y control analítico, cuando sea necesario. Estos agentes incluyen medicamentos como:

- Salicilatos sistémicos, ácido acetilsalicílico a dosis antiinflamatorias, y AINEs incluyendo ketorolaco
- Otros trombolíticos (p. ej. alteplasa, reteplasa, estreptoquinasa, tenecteplasa y uroquinasa) y anticoagulantes.

### Uso concomitante con precaución:

Se pueden administrar con precaución junto con enoxaparina sódica los siguientes medicamentos:

- Otros medicamentos que afectan a la hemostasia como:
  - Inhibidores de la agregación plaquetaria incluyendo ácido acetilsalicílico a dosis antiagregante (cardioprotección), clopidogrel, ticlopidina, antagonistas de la glucoproteína IIb/IIIa indicados en síndromes agudos coronarios debido al riesgo de sangrado.
  - Dextrano 40

174

Acta No. 06 de 2025 SEMPB Cuarta parte  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- **Glucocorticoides sistémicos**
- **Medicamentos que aumentan los niveles de potasio**  
Los medicamentos que aumentan los niveles de potasio pueden administrarse junto con enoxaparina sódica bajo supervisión médica y control analítico.

## Fertilidad, embarazo y lactancia

### Embarazo

En humanos, no hay ninguna evidencia de que la enoxaparina atraviese la barrera placentaria durante el segundo y tercer trimestre de embarazo. No se dispone de información sobre el primer trimestre. Estudios en animales no han mostrado evidencia alguna de fetotoxicidad o teratogenicidad. Los datos en animales han mostrado que el paso de enoxaparina a través de la placenta es mínimo.

La enoxaparina sódica sólo se debe utilizar durante el embarazo si el médico ha establecido una necesidad clara.

Las mujeres embarazadas que reciban enoxaparina sódica deben ser monitorizadas cuidadosamente para evidencias de sangrado o anticoagulación excesiva, y deben ser advertidas acerca del riesgo de hemorragia. En general, los datos sugieren que no hay evidencia de aumento del riesgo de hemorragia, trombocitopenia u osteoporosis respecto al riesgo observado en mujeres no embarazadas, además de los observados en mujeres embarazadas con válvulas cardíacas protésicas.

Si se planea una anestesia epidural, se recomienda retirar antes el tratamiento con enoxaparina sódica.

### Lactancia

No se sabe si la enoxaparina inalterada se excreta en la leche humana. Durante el período de lactancia en rata, el paso de enoxaparina o sus metabolitos a la leche es muy bajo. La absorción oral de enoxaparina sódica es poco probable. Se puede utilizar Enoxaparina sódica durante la lactancia.

### Fertilidad

No hay datos clínicos para enoxaparina sódica en fertilidad. Los estudios en animales no mostraron ningún efecto en la fertilidad.

Vía de administración:

Dosificación y Grupo etario:

## Posología y forma de administración

### Posología

#### ***Profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa en pacientes quirúrgicos con riesgo moderado o alto.***

El riesgo tromboembólico individual de cada paciente puede ser estimado utilizando un modelo validado de estratificación de riesgo.

- En pacientes con riesgo moderado de tromboembolismo, la posología recomendada de enoxaparina sódica es de 2.000 UI (20 mg) una vez al día vía inyección subcutánea (SC). La iniciación preoperatoria (2 horas antes de la intervención) de enoxaparina sódica 2.000 UI (20 mg) ha demostrado ser efectiva y segura en pacientes con riesgo moderado.

En pacientes con riesgo moderado, el tratamiento con enoxaparina sódica se debe mantener durante un período mínimo de 7-10 días sea cual sea el estado de recuperación (p. ej. movilidad).

Se debe continuar la profilaxis hasta que el paciente no tenga una movilidad reducida significativa.

- En pacientes con alto riesgo de tromboembolismo, la posología recomendada de enoxaparina sódica es de 4.000 UI (40 mg) administrada una vez al día vía SC, administrando preferiblemente la primera inyección 12 horas antes de la intervención. Si fuera necesario una iniciación profiláctica preoperatoria con enoxaparina sódica antes de las 12 horas (p. ej. pacientes de alto riesgo en espera de una cirugía ortopédica diferida), la última inyección se debe administrar no más tarde de 12 horas antes de la cirugía y reanudarse 12 horas después de la cirugía.
  - Se recomienda prolongar la trombopprofilaxis hasta 5 semanas en pacientes que se van a someter a cirugía ortopédica mayor.
  - Se recomienda prolongar la profilaxis hasta 4 semanas en pacientes con un alto riesgo de tromboembolismo venoso (TEV) que se van a someter a cirugía oncológica abdominal o pélvica.

#### ***Profilaxis del tromboembolismo venoso en pacientes médicos***

La dosis recomendada de enoxaparina sódica es de 4.000 UI (40 mg) una vez al día vía SC. El tratamiento con enoxaparina sódica se prescribirá durante al menos de 6 a 14 días sea cual sea el estado de recuperación (p. ej. movilidad). No se ha establecido el beneficio para un tratamiento mayor de 14 días.

#### ***Tratamiento de la TVP y EP***

Enoxaparina sódica se puede administrar SC bien en una inyección al día de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) o bien en dos inyecciones al día de 100 UI/kg (1 mg/kg).

El médico deberá seleccionar la pauta posológica basándose en una evaluación individual del riesgo tromboembólico y del riesgo de sangrado. La pauta posológica de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) administrada una vez al día se debería utilizar en pacientes no complicados con riesgo bajo de recurrencia de TEV. La pauta posológica de 100 UI/kg (1 mg/kg)

administrada dos veces al día se debería utilizar en otros pacientes tales como pacientes obesos, con EP sintomática, con cáncer, con TEV recurrente o trombosis proximal (vena iliaca).

El tratamiento con enoxaparina sódica se prescribe para un período medio de 10 días. Se debe iniciar el tratamiento anticoagulante por vía oral cuando sea apropiado.

En el tratamiento prolongado de la trombosis venosa profunda (TVP) y el embolismo pulmonar (EP) y la prevención de su recurrencia en pacientes con cáncer activo, el médico deberá evaluar cuidadosamente los riesgos tromboembólicos y hemorrágicos individuales del paciente.

La dosis recomendada es de 100 UI/kg (1 mg/kg) administrada dos veces al día mediante inyecciones SC de 5 a 10 días, seguida de una inyección SC de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) una vez al día hasta 6 meses. El beneficio del tratamiento anticoagulante permanente debe reevaluarse después de 6 meses de tratamiento.

#### ***Prevención de la formación de coágulos durante la hemodiálisis***

La dosis recomendada es de 100 UI/kg (1 mg/kg) de enoxaparina sódica.

En pacientes con un alto riesgo de hemorragia, se debe reducir la dosis a 50 UI/kg (0,5 mg/kg) para doble acceso vascular o 75 UI/kg (0,75 mg/kg) para acceso vascular simple.

Durante la hemodiálisis, se debe introducir la enoxaparina sódica en la línea arterial del circuito al comienzo de la sesión de diálisis. El efecto de esta dosis es generalmente suficiente para una sesión de 4 horas; sin embargo, si aparecieran anillos de fibrina, por ejemplo, después de una sesión más larga de lo habitual, se podría administrar una nueva dosis de 50 UI a 100 UI/kg (0,5 a 1 mg/kg).

No hay datos disponibles de utilización de enoxaparina sódica en pacientes para profilaxis o tratamiento durante las sesiones de hemodiálisis.

#### ***Síndrome coronario agudo: tratamiento de la angina inestable e IAMSEST y tratamiento de IAMCEST agudo***

- Para el tratamiento de angina inestable e IAMSEST, la dosis recomendada de enoxaparina sódica es de 100 UI/kg (1 mg/kg) cada 12 horas por vía SC administrada en combinación con tratamiento antiplaquetario. Se debe mantener el tratamiento durante un mínimo de 2 días y continuarlo hasta la estabilización clínica. La duración habitual del tratamiento es de 2 a 8 días.

Se recomienda ácido acetilsalicílico para todos los pacientes sin contraindicaciones a una dosis oral inicial de carga de 150-300 mg (en pacientes que nunca han sido tratados con ácido acetilsalicílico) y una dosis de mantenimiento a largo plazo de 75-325 mg/día independientemente de la estrategia de tratamiento.

- Para el tratamiento de IAMCEST agudo, la dosis recomendada de enoxaparina sódica es un bolo intravenoso (IV) de 3.000 UI (30 mg) más una dosis SC de 100 UI/kg (1 mg/kg) seguido de una administración SC de 100 UI/mg (1mg/kg) cada 12 horas (máximo 10.000 UI (100 mg) para cada una de las dos primeras dosis SC). Se debe administrar de forma conjunta un tratamiento antiplaquetario apropiado como ácido acetilsalicílico vía oral

177

Acta No. 06 de 2025 SEMPB Cuarta parte  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

(de 75 mg a 325 mg una vez al día) al menos que esté contraindicado. La duración recomendada del tratamiento es de 8 días o hasta el alta hospitalaria, lo que suceda primero. Cuando se administre juntamente con un trombolítico (fibrino específico o no fibrino específico), enoxaparina sódica debe ser administrada entre 15 minutos antes y 30 minutos después del inicio del tratamiento fibrinolítico.

- Para dosificación en pacientes  $\geq 75$  años.
- Para pacientes sometidos a ICP, si la última dosis de enoxaparina sódica SC fue administrada dentro de las 8 horas anteriores al inflado del globo, no es necesario la administración de ninguna dosis adicional. Si la última dosis SC fue administrada en el período anterior a las 8 horas previas al inflado de globo, se debe administrar un bolo IV de 30 UI/kg (0,3 mg/kg) de enoxaparina sódica.

### Poblaciones especiales

#### *Población pediátrica*

No se ha establecido la seguridad y eficacia de enoxaparina sódica en población pediátrica.

#### *Pacientes de edad avanzada*

Para todas las indicaciones excepto IAMCEST, no es necesaria ninguna reducción de dosis en pacientes de edad avanzada, a menos que la función renal esté alterada. Para el tratamiento del IAMCEST agudo en pacientes de edad avanzada  $\geq 75$  años, no administrar inicialmente el bolo IV. Iniciar el tratamiento con 75 UI/kg (0,75 mg/kg) por vía SC cada 12 horas (sólo para cada una de las dos primeras dosis un máximo de 7.500 UI (75 mg) vía SC, seguido de 75 UI/kg (0,75 mg/kg) vía SC para las dosis restantes). Para la dosificación en pacientes de edad avanzada con función renal alterada.

#### *Insuficiencia hepática*

Hay datos limitados en pacientes con insuficiencia hepática y se debe tener precaución en estos pacientes.

#### *Insuficiencia renal*

- Insuficiencia renal grave

No se recomienda enoxaparina sódica en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal (aclaramiento de creatinina  $< 15$  ml/min) debido a la falta de datos en esta población fuera de la prevención de la formación de coágulos en la circulación extracorpórea durante la hemodiálisis.

Tabla de dosificación para pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina [15-30] ml/min):

| <u>Indicación</u>   | <u>Pauta posológica de dosificación</u>  |
|---|--|
| Profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa                       | 2.000 UI (20 mg) SC una vez al día   |
| Tratamiento de la TVP y EP  | 100 UI/kg (1 mg/kg) peso corporal SC una vez al día  |
| Tratamiento prolongado de la TVP y el EP en pacientes con cáncer activo | 100 UI/kg (1 mg/kg) peso corporal SC una vez al día  |
| Tratamiento de la angina inestable e IAMSEST                            | 100 UI/kg (1 mg/kg) peso corporal SC una vez al día  |
| Tratamiento de IAMCEST agudo (pacientes por debajo de 75 años)          | 1 x 3.000 UI (30 mg) bolo IV seguido de 100 UI/kg (1 mg/kg) peso corporal SC, y después 100 UI/kg (1 mg/kg) peso corporal SC cada 24 horas |
| Tratamiento de IAMCEST agudo (pacientes por encima de 75 años)          | No bolo IV inicial, 100 UI/kg (1 mg/kg) peso corporal SC y después 100 UI/kg (1 mg/kg) peso corporal SC cada 24 horas                      |

Estos ajustes posológicos recomendados, no afectan a la indicación de hemodiálisis.

– **Insuficiencia renal leve o moderada**

Aunque no se recomienda ningún ajuste posológico en pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina 30-50 ml/min) y leve (aclaramiento de creatinina 50-80 ml/min), se recomienda una monitorización clínica cuidadosa.

**Forma de administración**

Enoxaparina sódica no está indicado para uso intramuscular y no debe administrarse Enoxaparina sódica por esta vía.

- Para la profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa después de cirugía, tratamiento de la TVP y EP, tratamiento prolongado de la TVP y el EP en pacientes con cáncer activo, tratamiento de la angina inestable e IAMSEST, enoxaparina sódica se debe administrar vía SC.
- Para IAMCEST agudo, el tratamiento se debe iniciar con una única inyección intravenosa en bolo seguida inmediatamente de una inyección SC.
- Para la prevención de la formación de coágulos durante la circulación extracorpórea durante la hemodiálisis, se administra en la línea arterial de un circuito de diálisis.

La jeringa precargada desechable está lista para su uso inmediato.

Se recomienda el uso de una jeringa de tuberculina o equivalente cuando se usan ampollas o viales multidosis para asegurar la retirada del volumen apropiado del medicamento.

– **Técnica de la inyección SC**

La inyección se debe administrar preferiblemente cuando el paciente esté acostado. Enoxaparina sódica se administra por inyección SC profunda.

Cuando se utilicen jeringas precargadas, no se debe expulsar la burbuja de aire de la jeringa previamente a la inyección, con el fin de evitar la pérdida de medicamento. Cuando la cantidad de medicamento que se debe inyectar requiere un ajuste basándose en el peso corporal del paciente, utilice las jeringas precargadas graduadas para alcanzar el volumen requerido, descargando el exceso antes de la inyección. Tenga en cuenta que en algunos casos no es posible alcanzar una dosis exacta debido a la graduación de la jeringa, en estos casos el volumen debe ser redondeado hasta la graduación más cercana.

La administración se debe alternar entre la pared abdominal anterolateral o posterolateral izquierda y derecha.

La aguja se debe introducir en toda su longitud de forma suave y verticalmente en un dobléz de piel formado entre los dedos pulgar e índice. El dobléz de la piel no debe ser liberado hasta que la inyección sea completa. Después de la administración, no frote el sitio de inyección.

Nota para las jeringas precargadas equipadas con dispositivo de seguridad automático: el dispositivo de seguridad se activa al finalizar la inyección.

En caso de autoadministración, se debe advertir al paciente que siga las instrucciones que aparecen en el prospecto incluido en el envase de este medicamento

- **Inyección IV (bolo) (sólo para la indicación IAMCEST agudo)**  
Para IAMCEST agudo, el tratamiento se debe iniciar con una única inyección intravenosa en bolo seguida inmediatamente de una inyección SC.

Para la inyección IV, se puede utilizar o el vial multidosis o la jeringa precargada.

Enoxaparina sódica se debe administrar en una línea IV. No se debe mezclar ni administrar conjuntamente con otros medicamentos. Para evitar la posible mezcla de enoxaparina sódica con otros medicamentos, el acceso IV escogido se debe limpiar con una cantidad suficiente de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%) o glucosa al 5% en agua para preparaciones inyectables, de forma previa y posteriormente a la administración del bolo IV de enoxaparina sódica, para así limpiar el puerto del medicamento. Se puede administrar enoxaparina sódica de forma segura en una solución normal de cloruro de sodio (0,9%) o glucosa al 5% en agua para preparaciones inyectables.

- **Bolo inicial de 3.000 UI (30 mg).** Para el bolo inicial de 3.000 UI (30 mg), utilizando una jeringa precargada y graduada de enoxaparina sódica, el volumen sobrante debe ser desechado de manera que queden únicamente 3.000 UI (30 mg) en la

jeringa. Entonces la dosis de 3.000 UI (30 mg) se puede inyectar directamente en la línea IV.

- Bolo adicional para ICP cuando la última administración SC fue dada en el período anterior a las 8 horas previas al inflado de globo.

Para pacientes sometidos a una ICP, si la última dosis SC fue administrada en el período anterior a las 8 horas previas al inflado de globo, se debe administrar un bolo IV adicional de 30 UI/kg (0,3 mg/kg).

Se recomienda diluir el medicamento a 300 UI/ml (3 mg/ml) para asegurar la exactitud del pequeño volumen que se debe inyectar.

Para obtener una solución de 300 UI/ml (3 mg/ml), utilizando una jeringa precargada de 6.000 UI (60 mg) de enoxaparina sódica, se recomienda utilizar una bolsa de perfusión de 50 ml (es decir, usando una solución normal de cloruro de sodio (0,9%) o glucosa al 5% en agua para preparaciones inyectables) de la siguiente manera:

Extraer 30 ml de la bolsa de perfusión con una jeringa y desechar. Inyectar la totalidad del contenido de la jeringa precargada de 6.000 UI (60 mg) de enoxaparina sódica en los restantes 20 ml de la bolsa. Agitar suavemente el contenido de la bolsa. Extraer con una jeringa el volumen requerido de solución diluida para la administración en la línea IV.

Una vez completada la dilución, el volumen a inyectar se calcula utilizando la siguiente fórmula [volumen de solución diluida (ml) = peso del paciente (kg) x 0,1] o utilizando la tabla que se muestra a continuación. Se recomienda preparar la dilución inmediatamente justo antes de su uso.

Volumen para inyectar en la línea IV una vez completada la dilución a una concentración de 300 UI (3 mg)/ml.

| Peso | UI   | Dosis requerida<br>30 UI/kg<br>(0,3 mg/kg) | Volumen a inyectar cuando está diluida<br>hasta una concentración final de 300 UI (3 mg)/ml |
|------|------|--|---|
| [kg] |      | [mg]                                       | [ml]  |
| 45   | 1350 | 13,5                                       | 4,5   |
| 50   | 1500 | 15   | 5   |

|     |      |      |      |
|-----|------|------|------|
| 55  | 1650 | 16,5 | 5,5  |
| 60  | 1800 | 18   | 6    |
| 65  | 1950 | 19,5 | 6,5  |
| 70  | 2100 | 21   | 7    |
| 75  | 2250 | 22,5 | 7,5  |
| 80  | 2400 | 24   | 8    |
| 85  | 2550 | 25,5 | 8,5  |
| 90  | 2700 | 27   | 9    |
| 95  | 2850 | 28,5 | 9,5  |
| 100 | 3000 | 30   | 10   |
| 105 | 3150 | 31,5 | 10,5 |
| 110 | 3300 | 33   | 11   |
| 115 | 3450 | 34,5 | 11,5 |
| 120 | 3600 | 36   | 12   |
| 125 | 3750 | 37,5 | 12,5 |
| 130 | 3900 | 39   | 13   |
| 135 | 4050 | 40,5 | 13,5 |
| 140 | 4200 | 42   | 14   |
| 145 | 4350 | 43,5 | 14,5 |
| 150 | 4500 | 45   | 15   |

– **Inyección línea arterial**

Se administra a través de la línea arterial de un circuito de diálisis para la prevención de la formación de coágulos en la circulación extracorpórea durante la hemodiálisis.

**Intercambio entre enoxaparina sódica y anticoagulantes orales**

– ***Intercambio entre enoxaparina sódica y antagonistas de la vitamina K (AVK).***

Para controlar el efecto de los AVK, se debe intensificar la monitorización clínica y las pruebas de laboratorio [tiempo de protombina expresado como índice internacional normalizado (INR)]. Como hay un intervalo previo en el que el AVK alcanza su efecto máximo, se debe continuar el tratamiento con enoxaparina sódica a una dosis constante durante el tiempo necesario para mantener el INR dentro del intervalo terapéutico deseado para la indicación, en dos pruebas sucesivas.

Para los pacientes que estén recibiendo en este momento un AVK, el AVK se debe interrumpir y se debe administrar la primera dosis de enoxaparina sódica cuando el INR haya descendido por debajo del intervalo terapéutico.

– ***Intercambio entre enoxaparina sódica y un anticoagulante oral directo (ACOD)***

Para pacientes que estén recibiendo enoxaparina sódica en ese momento, interrumpa la administración de enoxaparina sódica e inicie el ACOD de 0 a 2 horas antes del

momento en el que estuviera programada la siguiente administración de enoxaparina sódica, de acuerdo a lo que figure en la ficha técnica del ACOD.

Para pacientes que estén recibiendo un ACOD en ese momento, se debe administrar la primera dosis de enoxaparina sódica cuando tenga que tomar la siguiente dosis de ACOD.

### **Administración en anestesia espinal/epidural o punción lumbar**

Si el médico decide administrar un tratamiento anticoagulante durante un procedimiento de anestesia/analgesia espinal o epidural o punción lumbar, se recomienda una monitorización neurológica cuidadosa debido al riesgo de hematomas neuroaxiales.

– ***A dosis utilizadas para profilaxis***

Se debe mantener un intervalo de al menos 12 horas libre de punciones entre la última inyección de enoxaparina sódica a dosis profiláctica y la inserción del catéter o aguja. Para técnicas continuas, se debe observar un retraso similar de al menos 12 horas antes de la retirada del catéter.

Para pacientes con aclaramiento de creatinina de [15-30] ml/min, se debe considerar duplicar el tiempo de punción/inserción o retirada del catéter a, al menos, 24 horas. El inicio preoperatorio 2 horas antes de enoxaparina sódica 2.000 UI (20 mg) no es compatible con la anestesia neuroaxial.

– ***A dosis utilizadas para tratamiento***

Se debe mantener un intervalo de al menos 24 horas libre de punciones entre la última inyección de enoxaparina sódica a dosis curativa y la inserción del catéter o aguja. Para técnicas continuas, se debe observar un retraso similar de al menos 24 horas antes de la retirada del catéter.

Para pacientes con aclaramiento de creatinina de [15-30] ml/min, se debe considerar duplicar el tiempo de punción/inserción o retirada del catéter a, al menos, 48 horas. Los pacientes que reciben las dos dosis diarias (es decir 75 UI/kg (0,75 mg/kg) dos veces al día o 100 UI/kg (1 mg/kg) dos veces a día) deben omitir la segunda dosis de enoxaparina sódica para poder obtener un retraso suficiente antes de la inserción o la retirada del catéter.

Los niveles anti-Xa aún son detectables en estos puntos de tiempo, y estos retrasos no son una garantía de que el hematoma neuroaxial sea evitado.

Asimismo, se debe considerar no utilizar enoxaparina sódica hasta al menos 4 horas después de la punción espinal/epidural o después de la retirada del catéter. El retraso se debe basar en una evaluación del beneficio-riesgo considerando el riesgo para trombosis y el riesgo de sangrado en el contexto del procedimiento y factores de riesgo de los pacientes.

**Condición de venta: Venta con fórmula médica.**

**Norma Farmacológica: 17.3.1.0.N10**

**Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto versión V001 de septiembre de 2021 y la información para prescribir versión V001 de septiembre de 2021 allegados mediante Radicado 20231345033.**

**En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 3.1-200418 del producto enoxaparina sódica se considera que:**

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

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

**Finalmente, el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad los cuales se relacionarán y detallarán en el acto administrativo.**

### **3.3. OTRAS FARMACOLÓGICAS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS**

#### **3.3.3. Nueva concentración**

##### **3.3.3.1 EYLIA® 8 mg. SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN INTRAVÍTEA**

Expediente : 20269865  
Radicado : 20231337608 / 20241320235 / 20251112113  
Fecha : 21/12/2023  
Interesado : BAYER A.G.

#### **Composición:**

Un mililitro de solución para inyección intravítrea contiene 114.3 mg de aflibercept.

Cada vial de dosis única proporciona una cantidad utilizable para administrar una dosis única de 70 microlitros que contiene 8 mg de aflibercept.

**Forma farmacéutica:**

Solución para inyección intravítrea.

**Indicaciones:**

EYLIA 8 mg está indicado en adultos para el tratamiento de

- degeneración macular neovascular (húmeda) relacionada con la edad (nAMD)
- edema macular diabético (EMD)

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión 03 de 7 de noviembre allegados mediante radicado 20231337608.
- IPP versión 03 de 7 de noviembre allegados mediante radicado 20231337608.

**CONCEPTO:** Revisada la información allegada en el Radicado 20231337608 referente al producto Eylia®, composición un mililitro de solución para inyección intravítrea contiene 114.3 mg de aflibercept. Cada vial de dosis única proporciona una cantidad utilizable para administrar una dosis única de 70 microlitros que contiene 8 mg de aflibercept, la Sala de Medicamentos y Productos Biológicos encuentra que el interesado solicita aprobación de nueva concentración para las indicaciones “Eylia® 8 mg está indicado en adultos para el tratamiento de para el tratamiento de 1. Degeneración macular neovascular (húmeda) relacionada con la edad (nAMD) y 2. Edema macular diabético (EMD)”, inserto e información para prescribir, ambas con versión 03 de 7 de noviembre allegados mediante Radicado 20231337608.

Al momento de esta evaluación el producto Eylia®, vial de 2 mg de Aflibercept, se encuentra con registro sanitario para las indicaciones:

- Degeneración macular asociada a la edad neovascular (húmeda) (dmae húmeda)
- Edema macular secundario a la oclusión de la vena central de la retina (ovcr)
- Edema macular secundario a la oclusión de rama de la vena de la retina (orvr)
- Edema macular diabético (emd)
- Neovascularización coroidea miópica (nvc miópica)

Para las indicaciones 1. Degeneración macular neovascular (húmeda) relacionada con la edad (nAMD) y 2. Edema macular diabético (EMD)”, el interesado solicita aprobación de la concentración de aflibercept 8 mg y posología, para lo cual allega los siguientes soportes científicos:

185

Acta No. 06 de 2025 SEMPB Cuarta parte  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

**Estudio CPMX 50188, denominado “Predicciones basadas en un modelo farmacocinético poblacional de la concentración de aflibercept tras la inyección intravítrea para el tratamiento de la degeneración macular relacionada con la edad y el edema macular diabético. Describe simulaciones basadas en un modelo farmacocinético poblacional, orientadas a predecir y comparar los niveles de exposición sistémica del aflibercept libre y el ajustado a ligandos endógenos, tras su administración intravítrea bajo distintos esquemas hipotéticos de dosificación. Resultados que permitieron escoger la dosis de 8 mg de aflibercept por vía intravítrea y extender el intervalo de administración en aproximadamente 20 días.**

**Estudio NCT04423718 (PULSAR / 20968): El estudio de fase 3, fue aleatorizado, doble enmascarado y con control activo, diseñado para evaluar la eficacia y seguridad de aflibercept en dosis alta (8 mg) en pacientes con degeneración macular neovascular relacionada con la edad (nAMD). Los participantes fueron asignados a tres grupos de tratamiento: aflibercept 2 mg intravítreo (IVT) cada 8 semanas (2q8; n=336), aflibercept 8 mg IVT cada 12 semanas (8q12; n=335) y aflibercept 8 mg IVT cada 16 semanas (8q16; n=338), luego de tres dosis iniciales administradas con intervalos de cuatro semanas.**

**La tasa de finalización del tratamiento a las 48 semanas fue alta en los tres grupos: 92.3% (2q8), 94.6% (8q12) y 92.9% (8q16). El objetivo primario del estudio —el cambio promedio desde el valor basal en la agudeza visual corregida (BCVA), medido en letras ETDRS a la semana 48— mostró ganancias de 7.6 letras (2q8), 6.7 letras (8q12) y 6.3 letras (8q16). Las medias finales de agudeza visual fueron de 66.9, 66.52 y 66.3 letras, respectivamente. La diferencia de medias en BCVA entre los grupos 8q16 y 2q8 fue de -1.14 letras (IC95%: -2.97 a 0.69; p=0.0011), cumpliendo con el margen de no inferioridad preestablecido de 4 letras. Estos resultados se mantuvieron hasta la semana 96.**

**Entre los desenlaces secundarios, se observó que el 63.3% de los pacientes en los grupos de 8 mg (8q12 y 8q16) no presentaban líquido intrarretiniano (IRF) ni subretiniano (SRF) en el subcampo central a la semana 16, en comparación con el 51.6% del grupo 2q8, con una diferencia absoluta del 11.7% a favor de los esquemas de dosis alta con intervalos extendidos, estadísticamente significativa. En los grupos de tratamiento 2q8, 8q12 y 8q16, los eventos adversos tipo catarata se reportó en 3%, 3.6% y 3.6% respectivamente; aumento de la presión intraocular fue de 2.1%, 3.3% y 2.7% respectivamente, hemorragia retiniana 4.2%, 3.3% y 3% respectivamente, reducción agudeza visual 6%, 3.6% y 5.3% respectivamente. Pacientes con inflamación intraocular de 0.6%, 1,2% y 0.3% respectivamente.**

**En un análisis de eficiencia del uso de aflibercept 8 mg, anota que para el tratamiento de nAMD de acuerdo con el estudio Pulsar al primer año se suministran 6.1 inyecciones (q12) vs 3.6 al segundo año; 5.2 inyecciones (q16) vs 3 al segundo año y 6.9 inyecciones (2q8) vs 5.9 al segundo año.**

**Estudio NCT04429503 (Photon): El estudio fue aleatorizado, doble enmascarado y con control activo de fase 2/3 sobre la eficacia y seguridad de aflibercept en dosis alta en**

pacientes con edema macular diabético (DME). Este estudio incluyó pacientes con edema macular diabético con compromiso central en el ojo de estudio, y agudeza visual corregida (BCVA) entre 78 y 24 letras ETDRS (equivalente Snellen aproximado de 20/32 a 20/320), cuya disminución visual se atribuía principalmente al DME. Los pacientes fueron distribuidos en los siguientes grupos: Aflibercept 2 mg cada 8 semanas (2q8), luego de 5 dosis mensuales iniciales (n=167). Aflibercept 8 mg cada 12 semanas (8q12), tras 3 dosis mensuales iniciales (n=329). Aflibercept 8 mg cada 16 semanas (8q16), también tras 3 dosis mensuales iniciales (n=164). A la semana 48, el análisis de la variable principal mostró que el cambio medio ajustado (mínimos cuadrados) en la puntuación BCVA fue de 9.2 letras en el grupo 2q8, 8.8 letras en el grupo 8q12 y 9.8 letras en el grupo 8q16, indicando una respuesta visual comparable entre los regímenes de dosis estándar y extendida.

En un análisis de eficiencia del uso de aflibercept 8 mg, anota que para el tratamiento de EMD de acuerdo con el estudio Photon al primer año se suministran 6 inyecciones (q12), vs 3.5 al segundo año; 5 inyecciones (q16) vs 2.8 al segundo año y 7.9 inyecciones (2q8) vs 5.9 al segundo año.

Con base en la información analizada, la Sala considera que los estudios presentan un balance beneficio-riesgo favorable y por tanto, recomienda aprobar el producto de la referencia con la siguiente información:

#### Composición:

Un mililitro de solución para inyección intravítrea contiene 114.3 mg de aflibercept.

#### Vial:

Cada vial contiene 0,263 mL con concentración de 114.3 mg/mL de Aflibercept, que equivalen a 30,1 mg de Aflibercept. Cada vial de dosis única proporciona una cantidad utilizable para administrar una dosis única de 70 microlitros que contiene 8 mg de aflibercept.

#### Jeringa Precargada:

contiene 114.3 mg de Cada Jeringa Precargada Aflibercept. contiene 0,184 mL con concentración de 114.3 mg/mL de Aflibercept, que equivalen a 21 mg de Aflibercept. Cada vial de dosis única proporciona una cantidad utilizable para administrar de 70 microlitros que contienen 8 mg de Aflibercept.

#### Forma farmacéutica:

Solución para inyección intravítrea.

#### Indicaciones:

EYLIA 8 mg está indicado en adultos para el tratamiento de

- degeneración macular neovascular (húmeda) relacionada con la edad (DMREn)

- edema macular diabético (EMD)

#### Contraindicaciones:

- Infección ocular o periocular
- Inflamación intraocular activa grave
- Hipersensibilidad conocida a aflibercept o a alguno de los excipientes

#### Precauciones y advertencias:

##### Endoftalmitis

Las inyecciones intravítreas, incluidas las de EYLIA, se han relacionado con endoftalmitis. Siempre se debe utilizar una técnica de inyección aséptica apropiada al momento de administrar EYLIA 8 mg.

Se debe instruir a los pacientes que reporten inmediatamente cualquier síntoma que sugiera endoftalmitis y deben tratarse de manera adecuada.

##### Aumento de la presión intraocular

Se han observado aumentos transitorios de la presión intraocular en los 60 minutos siguientes a una inyección intravítrea, incluso con EYLIA 8 mg. En consecuencia, tanto la presión intraocular, como la perfusión de la cabeza del nervio óptico, deben controlarse y manejarse adecuadamente. Es necesario tener especial precaución en pacientes con glaucoma mal controlado.

#### Reacciones adversas:

##### Resumen del perfil de seguridad

Un total de 1,217 pacientes tratados con EYLIA 8 mg, constituyó la población de seguridad en 3 estudios clínicos de fase II/III.

Se han producido reacciones adversas graves relacionadas con el procedimiento de inyección en menos de 1 de cada 1,600 inyecciones intravítreas con EYLIA 8 mg e incluyeron cataratas, aumento de la presión intraocular y desgarro retiniano.

Las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia en por lo menos el 2% de los pacientes tratados con EYLIA 8 mg fueron cataratas (8.2%), miodesopsias (4.0%), hemorragia conjuntival (3.8%), desprendimiento vítreo (3.7%), aumento de la presión intraocular (2.84%) y dolor ocular (2.0%)

El perfil de seguridad observado en los estudios clínicos CANDELA, PULSAR y PHOTON fue similar en los pacientes que recibieron tratamiento con EYLIA 8 mg y EYLIA 2 mg, y en pacientes, tanto con nAMD, como con EMD

### **Lista tabulada de reacciones adversas**

Los datos de seguridad que se describen a continuación incluyen todas las reacciones adversas (graves y no graves) con una posibilidad razonable de causalidad al procedimiento de inyección o al medicamento, reportada en los estudios de fase II/III de EYLIA 8 mg en las indicaciones de nAMD y EMD.

Las reacciones adversas se enumeran con una clasificación por órganos, sistemas (versión 26.0 del MedDRA) y frecuencia, usando la siguiente convención:

Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1,000$  a  $< 1/100$ ), infrecuentes ( $1/10,000$  a  $< 1/1,000$ )

Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se clasifican en orden decreciente de gravedad.

**Tabla 1: todas las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento reportadas en pacientes con nAMD o EMD tratados con EYLIA 8 mg en estudios de fase II/III**

| Clasificación por órganos y sistemas | Frecuentes  | Poco frecuentes   | Infrecuentes                             |
|--------------------------------------|---|---|--|
| Trastornos del sistema inmunológico  | Hipersensibilidad*  |   |  |
| Trastornos oculares                  | Cataratas,<br>Aumento de la presión intraocular,<br>Moscas volantes,<br>Desprendimiento vítreo,<br>Dolor ocular,<br>Hemorragia conjuntival,<br>Queratitis punteada,<br>Abrasión Corneal | Desprendimiento de retina,<br>Desgarro retiniano,<br>Desgarro del epitelio pigmentario de la retina,<br>Desprendimiento del epitelio pigmentario de la retina,<br>Iritis,<br>Iridociclitis,<br>Uveítis<br>Vitritis,<br>Catarata cortical,<br>Catarata nuclear,<br>Catarata subcapsular,<br>Erosión corneal<br>Visión borrosa,<br>Dolor en el sitio de inyección,<br>Sensación de cuerpo extraño en los ojos,<br>Aumento del lagrimeo,<br>Hemorragia en el sitio de inyección,<br>Hiperemia conjuntival,<br>Edema palpebral,<br>Hiperemia ocular | Edema corneal<br>Opacidades Lenticulares |

\* Los informes de hipersensibilidad incluyeron sarpullido, prurito y urticaria.

### **Descripción de reacciones adversas seleccionadas**

Las siguientes reacciones adversas de EYLIA 2 mg también se prevén con EYLIA 8 mg, pero no se han reportado en los estudios con EYLIA 8 mg:

Turbidez de la cámara anterior, defecto del epitelio corneal, endoftalmitis, hipopión, catarata traumática, reacciones anafilácticas/anafilactoides graves.

### **Eventos tromboembólicos arteriales**

Los eventos tromboembólicos arteriales (ETA) son eventos adversos potencialmente relacionados con la inhibición sistémica del FCEV. Hay un riesgo teórico de ETA, incluidos

el accidente cerebrovascular y el infarto de miocardio, después del uso intravítreo de inhibidores del FCEV.

los estudios clínicos de EYLIA 8 mg, de pacientes con nAMD y EMD, se observó una baja incidencia de eventos tromboembólicos arteriales. En todas las indicaciones no se observaron diferencias notables entre los grupos tratados con 8 mg de aflibercept y los grupos comparativos tratados con 2 mg de aflibercept.

### Inmunogenicidad

Al igual que con todas las proteínas terapéuticas, existe un potencial de inmunogenicidad con EYLIA 8 mg.

La inmunogenicidad se evaluó en muestras de suero. Los datos de inmunogenicidad reflejan el porcentaje de pacientes cuyos resultados analíticos se consideraron positivos para anticuerpos contra EYLIA 8 mg en inmunoensayos y son altamente dependientes de la sensibilidad y la especificidad de los ensayos.

En estudios clínicos de pacientes con nAMD y EMD, la incidencia, previa al tratamiento, de inmunorreactividad a EYLIA 8 mg fue del 2-3% en todos los grupos de tratamiento. Tras la administración con EYLIA 8 mg, durante un máximo de 96 semanas, anticuerpos emergentes al tratamiento de EYLIA 8 mg fueron detectados en un (2.5% a 4.4%) de pacientes tratados por EMD o nAMD respectivamente.

En general, el riesgo de inmunogenicidad con EYLIA 8 mg, parece ser bajo.

### Sobredosis

La sobredosis con un mayor volumen de inyección puede aumentar la presión intraocular. Por eso, en caso de sobredosis, se debe controlar la presión intraocular y, si el médico tratante lo considera necesario, se debe iniciar el tratamiento adecuado.

### Interacciones:

No se han realizado estudios sobre las interacciones farmacológicas con EYLIA 8 mg.

### Fertilidad, embarazo y lactancia

#### Embarazo

Existen datos limitados sobre el uso de aflibercept en mujeres embarazadas.

Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (consultar la sección “Datos preclínicos sobre seguridad”).

EYLIA 8 mg, no se debe usar durante el embarazo, a menos que el beneficio potencial supere el posible riesgo para el feto.

### Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben usar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y, durante por lo menos 4 meses, después de la última inyección intravítrea de EYLIA 8 mg.

### Lactancia

Se desconoce si aflibercept se excreta en la leche materna. No se puede excluir un riesgo para el lactante. EYLIA 8 mg, no se recomienda durante la lactancia. Se debe tomar la decisión sobre interrumpir la lactancia o abstenerse del tratamiento con EYLIA 8 mg

Vía de administración: Inyección intravítrea

Dosificación y Grupo etario:

### Posología y método de administración

EYLIA 8 mg es para inyección intravítrea.

Se debe administrar por un médico calificado, con experiencia en inyecciones intravítreas.

### Posología

#### ***Degeneración macular neovascular (húmeda) relacionada con la edad (nAMD)***

La dosis recomendada es de 8 mg de aflibercept (equivalente a 70 microlitros de solución para inyección). El tratamiento con EYLIA 8 mg, se inicia con 1 inyección al mes (cada 4 semanas) durante 3 dosis consecutivas. Los intervalos de inyección pueden prolongarse hasta cada 4 meses (16 semanas) en función de los desenlaces visuales o anatómicos, según criterio médico. Posteriormente, los intervalos de tratamiento se pueden ajustar aún más según el criterio del médico sobre los desenlaces visuales y/o anatómicos hasta cada 5 meses (20 semanas).

No se ha estudiado EYLIA 8 mg con intervalos de tratamiento de 1 mes (4 semanas) durante más de 3 dosis consecutivas.

La frecuencia de las visitas de supervisión debe basarse en el estado del paciente y a criterio del médico.

#### ***Edema macular diabético (EMD)***

La dosis recomendada es de 8 mg de aflibercept (equivalente a 70 microlitros de solución para inyección). El tratamiento con EYLIA 8 mg, se inicia con 1 inyección al mes (cada 4 semanas) durante 3 dosis consecutivas. Los intervalos de inyección pueden prolongarse hasta cada 4 meses (16 semanas) en función de los desenlaces visuales o anatómicos, según criterio médico. Posteriormente, los intervalos de tratamiento se pueden ajustar aún más según el criterio del médico sobre los desenlaces visuales y/o anatómicos hasta cada 5 meses (20 semanas).

No se ha estudiado EYLIA 8 mg con intervalos de tratamiento de 1 mes (4 semanas) durante más de 3 dosis consecutivas.

La frecuencia de las visitas de supervisión debe basarse en el estado del paciente y a criterio del médico.

### **Información adicional sobre poblaciones especiales**

#### ***Pacientes con insuficiencia hepática o renal***

No se han realizado estudios específicos en pacientes con insuficiencia hepática o renal con EYLIA 8 mg.

Los datos disponibles no sugieren la necesidad de un ajuste de dosis con EYLIA 8 mg, en estos pacientes.

#### ***Pacientes geriátricos***

Los datos disponibles no sugieren la necesidad de ajustar la dosis de EYLIA 8 mg, en estos pacientes.

#### ***Niños y adolescentes***

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de EYLIA 8 mg, en niños y adolescentes menores de 18 años.

### **Forma de administración**

Un médico calificado con experiencia en la administración de inyecciones intravítreas debe realizar las inyecciones intravítreas conforme a los estándares médicos y las guías que apliquen. En general, se tiene que garantizar anestesia y asepsia adecuadas, lo que incluye microbicidas tópicos de amplio espectro (p. ej., povidona yodada, aplicada en la piel periorcular y palpebral, y en la superficie ocular). Se recomienda desinfección quirúrgica de las manos, guantes estériles, campos y un blefaróstató estéril (o equivalente).

Inmediatamente después de la inyección intravítrea, se debe supervisar una posible elevación de la presión intraocular. La supervisión adecuada puede consistir en un control de la perfusión de la cabeza del nervio óptico o una tonometría. En caso necesario, debe haber disponible un equipo estéril para paracentesis.

Después de la inyección intravítrea, se debe instruir a los pacientes para que informen, inmediatamente, sobre cualquier síntoma que sugiera endoftalmítis (p. ej., dolor ocular, enrojecimiento ocular, fotofobia, visión borrosa).

Cada vial se debe utilizar únicamente, para el tratamiento de un solo ojo.

Tras la inyección, desechar el producto no utilizado o los residuos, de acuerdo con la normativa local

**Condición de venta: Con fórmula médica.**

**Norma Farmacológica: 11.3.14.0.N10**

| ATC     | PRINCIPIO ACTIVO | FORMA FARMACÉUTICA                 | CONCENTRACIÓN  |
|---------|------------------|------------------------------------|--|
| S01LA05 | AFLIBERCEPT      | SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN INTRAVÍTEA | 114.3 mg/mL<br>equivalente a 30.1 /0.263 mL (vial)<br>(Cantidad utilizable 8 mg / 0.07 mL)             |
| S01LA05 | AFLIBERCEPT      | SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN INTRAVÍTEA | 114.3 mg/mL<br>equivalente a 21 /0.184 mL (Jeringa Precargada)<br>(Cantidad utilizable 8 mg / 0.07 mL) |

**Finalmente, el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad los cuales se relacionarán y detallarán en el acto administrativo.**

### 3.4. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES

#### 3.4.1. Medicamentos de síntesis

##### 3.4.1.1 VERZENIO® 50 mg

Expediente : 20187782  
Radicado : 20231269980 / 20241149486  
Fecha : 18/10/2023  
Interesado : Eli Lilly & Company

**Composición:** Abemaciclib 50 mg

**Forma farmacéutica:** Tableta recubierta

#### **Indicaciones:**

En combinación con fulvestrant para el tratamiento de mujeres con cáncer de mama avanzado o metastásico positivo para receptores hormonales (HR+), negativo para el receptor 2 del factor de

crecimiento epidérmico humano (HER2-), con progresión de la enfermedad después de la terapia endocrina.

En combinación con un inhibidor de aromatasa como tratamiento inicial de base endocrina, para el tratamiento de mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado o metastásico positivo para receptores hormonales (HR+) y negativo para el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2-).

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto Versión CDS20ABR2023 PTC v2.0 (04jun2024) allegado mediante radicado 20241149486.
- IPP Versión CDS20ABR2023 PTC v2.0 (04jun2024) allegado mediante radicado 20241149486.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicados 20231269980 / 20241149486 se solicita modificación de indicación para el principio activo abemaciclib tableta 50 mg (verzenio®). Así mismo, solicita aprobación de modificación de dosificación/grupo etario, reacciones adversas, precauciones o advertencias y aprobación de inserto/IPP CDS20ABR2023 PTC v2.0 (04jun2024) allegado mediante Radicado 20241149486.

El interesado allega un alcance donde indica que Acta No. 12 de 2024 SEMNNIB numeral 3.4.1.1, la indicación solicitada en el Radicado No. 20231269980 ya fue aprobada de la siguiente manera:

***Abemaciclib (Verzenio®) está indicado en combinación con terapia endocrina, para el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con receptor hormonal (HR) positivo, receptor del factor decrecimiento epidérmico humano 2 (HER2) negativo y alto riesgo de recurrencia.***

***Los pacientes con alto riesgo de recurrencia deben tener las siguientes características clínicas y patológicas:***

- ***4 o más metástasis de ganglio linfático axilar o,***
- ***En pacientes con 1-3 ganglio linfático positivos, el tumor debe ser  $\geq 5$  cm o Ki-67  $\geq 20\%$  o el tumor debe ser de Grado 3.***

***En mujeres premenopáusicas o perimenopáusicas, la terapia endocrina con inhibidores de la aromatasa debe combinarse con un agonista de hormona liberadora de hormona luteinizante.***

195

Acta No. 06 de 2025 SEMPB Cuarta parte  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

***\*No se ha demostrado que la administración de abemaciclib (Verzenio®) en combinación con terapia endocrina, para el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con receptor hormonal (HR) positivo, receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2) negativo y alto riesgo de recurrencia aumente la sobrevida global o mejore la calidad de vida.***

Por lo cual solicita que en este trámite se le sea aprobado el inserto y la información para prescribir (IPP) versión CDS20ABR2023 PTC v2.0(04Jun2024) presentados en el alcance, este solo actualiza la sección de indicaciones para alinearse con la Acta No. 12 de 2024. Además, confirma que las demás secciones del inserto no han sufrido cambios y son consistentes con la información proporcionada previamente en el Radicado inicial No. 20231269980 del 18 de octubre de 2023, donde se solicita la aprobación del inserto e IPP por actualización de las secciones de reacciones adversas, precauciones y advertencias.

Por lo anterior, la Sala recomienda aprobar las modificaciones solicitadas por el interesado para el producto de la referencia con la siguiente información:

#### Modificación de indicaciones

##### Cáncer de mama temprano:

Verzenio® está indicado:

En combinación con terapia endocrina, para el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con receptor hormonal (HR) positivo, receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2) negativo y alto riesgo de recurrencia.

Los pacientes con alto riesgo de recurrencia deben tener las siguientes características clínicas y patológicas:

- 4 o más metástasis de ganglio linfático axilar o,
- En pacientes con 1-3 ganglio linfático positivos, el tumor debe ser  $\geq 5$  cm o Ki-67  $\geq 20\%$  o el tumor debe ser de Grado 3.

En mujeres premenopáusicas o perimenopáusicas, la terapia endocrina con inhibidores de la aromatasa debe combinarse con un agonista de hormona liberadora de hormona luteinizante.

***\*No se ha demostrado que la administración de abemaciclib (Verzenio®) en combinación con terapia endocrina, para el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con receptor hormonal (HR) positivo, receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2) negativo y alto riesgo de recurrencia aumente la sobrevida global o mejore la calidad de vida.***

##### Cáncer de Mama Avanzado o Metastásico

**Verzenio® está indicado:**

- En combinación con fulvestrant para el tratamiento de mujeres con cáncer de mama avanzado o metastásico positivo para receptores hormonales (HR+), negativo para el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2-), con progresión de la enfermedad después de la terapia endocrina.
- En combinación con un inhibidor de aromatasa como tratamiento inicial de base endocrina, para el tratamiento de mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado o metastásico positivo para receptores hormonales (HR+) y negativo para el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2-).

**Modificación de dosificación / grupo etario**

#### Dosis y Esquemas Recomendados

- Cuando se utilice en combinación con terapia endocrina, la dosis recomendada de VERZENIO® es 150 mg por vía oral dos veces al día. Consulte la Información para el Médico (para prescribir) para conocer la dosis recomendada de la terapia endocrina que se esté utilizando.
- Las mujeres y hombres pre/peri menopáusicos tratadas con la combinación de VERZENIO® más fulvestrant o un inhibidor de la aromatasa deberán ser tratadas con un agonista de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH, por sus siglas en inglés) de acuerdo con las normas vigentes en la práctica clínica.
- Para el cáncer de mama temprano, continuar con VERZENIO® hasta completar 2 años de tratamiento o hasta que la enfermedad recidive o se produzca toxicidad inaceptable.
- Para el cáncer de mama avanzado o metastásico, continuar el tratamiento hasta observar progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

**VERZENIO® puede tomarse con o sin alimentos.**

**Indicar a los pacientes que tomen la dosis de VERZENIO® aproximadamente a la misma hora todos los días.**

**En caso de que el paciente vomite u omita una dosis de VERZENIO®, indicarle al paciente que tome la siguiente dosis a la hora programada. Indicar a los pacientes que traguen los comprimidos recubiertos de VERZENIO® enteros y que no mastiquen, trituren o partan los comprimidos recubiertos antes de tragarlos. Indicar a los pacientes que no ingieran los comprimidos recubiertos de VERZENIO® que estén rotos, agrietados o que de alguna manera no se encuentren intactos.**

**Modificación de la Dosis**

#### Modificaciones de la dosis por Eventos Adversos

**Las Tablas 1 a 7 proporcionan las recomendaciones de modificaciones de dosis de VERZENIO® por reacciones adversas. Suspender la administración de VERZENIO® en los pacientes incapaces de tolerar 50 mg dos veces al día.**

**Tabla 1: Modificación de la Dosis de VERZENIO® - Reacciones Adversas**

| Nivel de Dosis                | Dosis de VERZENIO® en Combinación con Terapia Endocrina |
|-------------------------------|---|
| Dosis inicial recomendada     | 150 mg dos veces al día                                 |
| Primera reducción de la dosis | 100 mg dos veces al día                                 |
| Segunda reducción de la dosis | 50 mg dos veces al día                                  |
| Tercera reducción de la dosis | No aplica   |

**Tabla 2: Modificación y Manejo de la Dosis de VERZENIO® - Toxicidades Hematológicas<sup>a</sup>**

| Vigilar los recuentos sanguíneos antes del comienzo de la terapia con Verzenio, cada dos semanas durante los primeros dos meses, mensualmente durante los dos meses siguientes, y cuando esté clínicamente indicado. |  |
|--|--|
| Grado CTCAE  | Modificaciones de la Dosis de Verzenio   |
| Grado 1 o 2  | No se requiere modificación de la dosis.   |
| Grado 3  | Suspender la administración hasta que la toxicidad se resuelva a Grado $\leq 2$ .<br>No se requiere reducción de dosis.              |
| Grado 3 recurrente, o grado 4  | Suspender la administración hasta que la toxicidad se resuelva a Grado $\leq 2$ .<br>Reanudar a la <i>siguiente dosis más baja</i> . |

Abreviaturas: CTCAE = Criterios frecuentes de terminología para eventos adversos.

<sup>a</sup> En caso de requerir factores de crecimiento de células sanguíneas, suspender la administración de Verzenio durante al menos 48 horas después de la última administración del factor de crecimiento de células sanguíneas y hasta que la toxicidad se resuelva a Grado  $\leq 2$ . Reanudar a la *siguiente dosis más baja*, a menos que ya se haya hecho por la toxicidad que dio lugar al uso del factor de crecimiento. Use el factor de crecimiento de acuerdo con las guías terapéuticas vigentes

**Tabla 3: Modificación y Manejo de la Dosis de VERZENIO® - Diarrea**

| Al primer signo de evacuaciones sueltas, comenzar el tratamiento con agentes antidiarreicos y aumentar la ingesta de líquidos orales. |  |
|---|--|
| Grado CTCAE   | Modificaciones de la Dosis de Verzenio   |
| Grado 1   | No se requiere modificación de la dosis.   |
| Grado 2   | Si la toxicidad no se resuelve al cabo de 24 horas a Grado $\leq 1$ , suspender la administración hasta la resolución.<br>No se requiere reducción de dosis. |
| Grado 2 que persiste o recurre después de reanudar a la misma dosis a pesar de aplicar las  | Suspender la administración hasta que la toxicidad se resuelva a $\leq$ Grado 1.<br>Reanudar a la <i>siguiente dosis más baja</i> .                          |

|  |   |
|--|---|
| máximas medidas de apoyo               |   |
| Grado 3 o 4 o requiere hospitalización | Suspender la administración hasta que la toxicidad se resuelva a Grado $\leq$ 1.<br>Reanudar a la <i>siguiente dosis más baja</i> . |

**Tabla 4: Modificación y Manejo de la Dosis de VERZENIO® - Hepatotoxicidad**

|  |  |
|--|--|
| Vigilar ALT, AST y bilirrubina sérica antes de iniciar la terapia con VERZENIO®, cadados semanas durante los primeros dos meses, mensualmente durante los dos meses siguientes, y cuando esté clínicamente indicado. |  |
| <b>Grado CTCAE para ALT y AST</b>  | <b>Modificaciones de la Dosis de VERZENIO®</b>   |
| Grado 1 (>LSN-3,0 x LSN)<br>Grado 2 (>3,0-5,0 x LSN),<br>SIN incremento en bilirrubina total arriba de 2 x LSN   | No se requiere modificación de la dosis.   |
| Grado 2 Persistente o Recurrente, o<br>Grado 3 (>5,0-20,0 x LSN),<br>SIN incremento en bilirrubina total arriba de 2 x LSN   | Suspender la administración hasta que la toxicidad se resuelva a basal o Grado 1.<br>Reanudar a la <i>siguiente dosis más baja</i> . |
| Elevación en AST y/o ALT > 3 x LSN<br>CON bilirrubina total > 2 x LSN, en ausencia de colestasis   | Discontinuar VERZENIO®   |
| Grado 4 (>20,0 x LSN)  | Discontinuar VERZENIO®   |

Abreviaturas: ALT = aminotransferasa de alanina, AST = aminotransferasa de aspartato, LSN = límite superior normal.

**Tabla 5. Modificación y Manejo de la Dosis de VERZENIO® - Enfermedad Pulmonar Intersticial/Neumonitis**

|  |  |
|--|--|
| <b>Grado CTCAE</b>   | <b>Modificaciones de la Dosis de VERZENIO®</b>   |
| Grado 1 o 2  | No se requiere modificación de la dosis.   |
| Toxicidad Grado 2 persistente o recurrente la cual no se resuelve o disminuye a Grado 1 o basal con las máximas medidas de apoyo dentro de 7 días. | Suspender la administración hasta que la toxicidad se resuelva a basal o Grado 1.<br>Reanudar a la <i>siguiente dosis más baja</i> . |
| Grado 3 o 4  | Descontinuar VERZENIO®   |

**Tabla 6. Modificación y Manejo de la Dosis de VERZENIO® - Eventos Tromboembólicos Venosos (ETVs)**

| Grado CTCAE                                  | Modificación de la Dosis de VERZENIO®  |
|--|--|
| <b>Cáncer de Mama Temprano</b>               |  |
| Cualquier Grado                              | Suspender la administración y tratar según indicación clínica.<br>Reanudar VERZENIO® cuando el paciente se encuentre clínicamente estable. |
| <b>Cáncer de Mama Avanzado o Metastásico</b> |  |
| Grado 1 o 2                                  | No se requiere modificación de la dosis.   |
| Grado 3 o 4                                  | Suspender la administración y tratar según indicación clínica.<br>Reanudar VERZENIO® cuando el paciente se encuentre clínicamente estable  |

**Tabla 7: Modificación y Manejo de la dosis de VERZENIO® - Otras Toxicidades<sup>a</sup>**

| Grado CTCAE   | Modificación de la Dosis de Verzenio   |
|---|--|
| Grado 1 o 2   | No se requiere modificación de la dosis.   |
| Toxicidad Grado 2 persistente a recurrente la cual no se resuelve o disminuye a Grado 1 o basal con las máximas medidas de apoyo dentro de 7 días | Suspender la administración hasta que la toxicidad se resuelva a basal o a Grado ≤ 1.<br>Reanudar a la <i>siguiente dosis más baja</i> . |
| Grado 3 o 4   | Suspender la administración hasta que la toxicidad se resuelva a basal o Grado ≤ 1.<br>Reanudar a la <i>siguiente dosis más baja</i> .   |

<sup>a</sup> Excluyendo diarrea, toxicidad hematológica, hepatotoxicidad, enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis y ETVs.

**Consultar la Información para Prescribir para las modificaciones de la dosis y otra información relevante sobre seguridad cuando se administre concomitantemente a una terapia endocrina.**

### **Modificación de la Dosis para Uso con Inhibidores Potentes y Moderados del CYP3A**

200

Acta No. 06 de 2025 SEMPB Cuarta parte  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Evite el uso concomitante con el ketoconazol, un potente inhibidor del CYP3A.

Con el uso concomitante de inhibidores potentes del CYP3A distintos del ketoconazol, en pacientes con dosis iniciales recomendadas de 200 mg dos veces al día o 150 mg dos veces al día, reducir la dosis de VERZENIO® a 100 mg dos veces al día. En pacientes que hayan tenido una reducción de la dosis a 100 mg dos veces al día a causa de eventos adversos, reducir todavía más la dosis de VERZENIO® a 50 mg dos veces al día. Si un paciente que está recibiendo VERZENIO® suspende un inhibidor potente del CYP3A, incrementar la dosis de VERZENIO® (después de 3-5 vidas medias del inhibidor) a la dosis que se utilizaba antes de haber iniciado la administración del inhibidor potente.

Con el uso concomitante de inhibidores moderados de CYP3A, monitoree las reacciones adversas y considere reducir la dosis de VERZENIO® en decrementos de 50 mg como se demuestra en la Tabla 1, si es necesario.

#### **Modificación de la Dosis en Pacientes con Insuficiencia Hepática Grave**

En el caso de pacientes con insuficiencia hepática grave (Child Pugh-C), reducir la frecuencia de administración de VERZENIO® a una vez al día.

Consulte los requisitos para la modificación de la dosis por insuficiencia hepática grave en la Información para el Médico de la terapia endocrina cuando se coadministre.

#### **Modificación de precauciones o advertencias**

#### **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO**

##### **Diarrea**

En cuatro estudios clínicos con 3691 pacientes, la diarrea se presentó en el 81% al 90% de los pacientes que recibieron VERZENIO®. La diarrea de Grado 3 se presentó en el 8% al 20% de los pacientes que recibieron VERZENIO®.

La mayoría de los pacientes experimentaron diarrea durante el primer mes de administración de VERZENIO®. La mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición del primer evento de diarrea varió entre 6 y 8 días, y la mediana de la duración de la diarrea para los Grados 2 y 3 osciló entre 6 y 11 días y entre 5 y 8 días, respectivamente. En todos los estudios, entre el 19% y el 26% de los pacientes con diarrea requirieron suspender VERZENIO® y entre el 13% y el 23% requirieron una reducción de la dosis.

Se debe indicar a los pacientes que al primer signo de evacuaciones sueltas deberán iniciar terapia antidiarreica, como loperamida, incrementar los líquidos orales y notificar a su profesional médico a fin de recibir instrucciones adicionales y un seguimiento apropiado. En el caso de diarrea Grado 3 o 4, o diarrea que requiera de hospitalización, se debe suspender VERZENIO® hasta que la toxicidad se resuelva a Grado  $\leq 1$ , y entonces reanudar la administración de VERZENIO® a la siguiente dosis más baja.

##### **Neutropenia**

En cuatro estudios clínicos con 3691 pacientes, la neutropenia se presentó en el 37% al 46% de los pacientes que recibieron VERZENIO®. Ocurrió un descenso Grado  $\geq 3$  en el recuento de neutrófilos (con base en los hallazgos de laboratorio) en el 19% al 32% de los pacientes que recibieron VERZENIO®. La mediana del tiempo transcurrido hasta el primer episodio de neutropenia Grado  $\geq 3$  osciló entre 29 y 33 días, y la mediana de duración de la neutropenia Grado  $\geq 3$  osciló entre 11 y 16 días.

Se ha reportado neutropenia febril en  $<1\%$  de los pacientes expuestos a VERZENIO® en todos los estudios. Se observaron dos muertes debido a sepsis neutropénica en MONARCH 2. Se debe informar a los pacientes que reporten de inmediato cualquier episodio de fiebre a su médico.

Vigile los recuentos sanguíneos completos antes del comienzo de la terapia con VERZENIO®, cada dos semanas durante los primeros dos meses, mensualmente durante los siguientes dos meses, y cuando estén clínicamente indicadas. Se recomienda interrumpir la administración, reducir la dosis o demorar el inicio de los ciclos de tratamiento en los pacientes que desarrollan neutropenia Grado 3 o 4.

**Enfermedad Pulmonar Intersticial (ILD, por sus siglas en inglés) o Neumonitis**  
Se puede presentar ILD o neumonitis en los pacientes tratados con VERZENIO® y otros inhibidores de la CDK4/6.

En los pacientes tratados con VERZENIO® en cáncer de mama temprano (monarchE, N=2791), el 3% de los pacientes presentaron ILD o neumonitis de cualquier Grado: el 0,4% tenían de Grado 3 o 4, y hubo una fatalidad (0,1%).

En los pacientes tratados con VERZENIO® en cáncer de mama avanzado o metastásico (MONARCH 1, MONARCH 2 y MONARCH 3, N=900), el 3,3% de los pacientes presentaron ILD o neumonitis de cualquier Grado: 0,6% tenían de Grado 3 o 4, y el 0,4% tuvieron resultados fatales. Se han observado casos adicionales de ILD o neumonitis durante el periodo de post-comercialización, en los que se notificaron fatalidades.

Supervise a los pacientes para los síntomas pulmonares indicativos de ILD o neumonitis. Los síntomas pueden incluir hipoxia, tos, disnea o infiltrados intersticiales en los exámenes radiológicos. Se deben excluir las causas infecciosas, neoplásicas y de otro tipo para estos síntomas por medio de investigaciones apropiadas.

Se recomienda suspender o reducir la dosis en los pacientes que desarrollen ILD o neumonitis persistente o recurrente de Grado 2. Discontinuar de forma permanente el tratamiento con VERZENIO® en todos los pacientes con Grado 3 o 4 de ILD o neumonitis.

#### **Hepatotoxicidad**

Se notificaron ALT de Grado  $\geq 3$  (2 a 6%) y AST (2 a 3%) en pacientes tratados con VERZENIO®

En tres estudios clínicos con 3559 pacientes (monarchE, MONARCH 2, MONARCH 3) la mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio de los incrementos de ALT de Grado  $\geq 3$

osciló entre 57 y 87 días y la mediana del tiempo transcurrido hasta su resolución a un Grado <3 fue de 13 a 14 días. La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio de los incrementos de AST de Grado  $\geq 3$  osciló entre 71 y 185 días y la mediana del tiempo hasta su resolución a un Grado <3 fue de 11 y 15 días.

Vigile las pruebas de función hepática (PFH) antes del comienzo de la terapia con VERZENIO®, cada dos semanas durante los primeros dos meses, mensualmente durante los dos meses siguientes, y cuando esté clínicamente indicado. Se recomienda interrumpir la administración, reducir la dosis, suspender la administración o demorar el comienzo de los ciclos terapéuticos en los pacientes que desarrollen elevación de las transaminasas hepáticas persistentes o recurrentes de Grado 2, o cualquier elevación de las transaminasas hepáticas de Grados 3 o 4

#### Tromboembolismo Venoso

En tres estudios clínicos con 3559 pacientes (monarchE, MONARCH 2, MONARCH 3) se han reportado eventos tromboembólicos venosos en el 2% al 5% de los pacientes tratados con VERZENIO®.

Los eventos tromboembólicos venosos incluyeron trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, trombosis venosa pélvica, trombosis del seno venoso cerebral, trombosis de la vena subclavia y axilar y trombosis de la vena cava inferior.

En todo el programa de desarrollo clínico se han reportado muertes a causa de tromboembolia venosa en pacientes tratados con VERZENIO®.

VERZENIO® no se ha estudiado en pacientes con cáncer de mama temprano que tenían antecedentes de tromboembolismo venoso. Vigile a los pacientes para detectar signos y síntomas de trombosis venosa y embolia pulmonar y tratar según resulte médicamente apropiado. Se recomienda la interrupción de la dosis para pacientes con cáncer de mama temprano con un evento tromboembólico venoso de cualquier Grado y para pacientes con cáncer de mama avanzado o metastásico con un evento tromboembólico venoso de Grado 3 o 4.

#### Eventos tromboembólicos arteriales

Los eventos tromboembólicos arteriales (ETA) graves, incluidos el accidente cerebrovascular isquémico y el infarto de miocardio, se han notificado con mayor frecuencia en los grupos de tratamiento con abemaciclib en estudios de cáncer de mama metastásico cuando se administran en combinación con terapias endocrinas. No se ha establecido una asociación causal. Se deben considerar los beneficios y los riesgos de continuar con abemaciclib en pacientes que experimentan un ETA grave.

#### Toxicidad Embrio-Fetal

Con base en los hallazgos de los estudios en animales y el mecanismo de acción, VERZENIO® puede ocasionar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. En los estudios de reproducción en animales, la administración de abemaciclib a ratas en gestación durante el periodo de organogénesis ocasionó teratogenicidad y disminución del peso fetal a exposiciones maternas que fueron similares a la exposición clínica en

humanos con base en el área bajo la curva (AUC) a la dosis máxima recomendada en humanos.

Informar a las mujeres embarazadas del potencial riesgo para un feto. Informar a las mujeres con potencial reproductivo que utilicen anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con VERZENIO® y durante al menos tres semanas después de la última dosis.

#### Modificación de reacciones adversas

#### REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas se comentan con mayor detalle en otras secciones de la información sobre el producto:

- Diarrea (ver sección Advertencias y Precauciones Especiales de Uso).
- Neutropenia (ver sección Advertencias y Precauciones Especiales de Uso).
- ILD o Neumonitis (ver sección Advertencias y Precauciones Especiales de Uso).
- Hepatotoxicidad (ver sección Advertencias y Precauciones Especiales de Uso).
- Tromboembolia Venosa (ver sección Advertencias y Precauciones Especiales de Uso).

#### Experiencia en los estudios clínicos

Debido a que los estudios clínicos se llevan a cabo bajo condiciones ampliamente variables, no es posible comparar de manera directa las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un fármaco con las tasas de los estudios clínicos de otro fármaco y puede ser que no reflejen las tasas observadas en la práctica.

La población de seguridad descrita en la sección de Advertencias y Precauciones refleja la exposición a VERZENIO® en 3691 pacientes de cuatro estudios clínicos: monarchE, MONARCH 1, MONARCH 2 y MONARCH 3. La población de seguridad incluye la exposición a VERZENIO® como agente único a dosis de 200 mg dos veces al día en 132 pacientes con MONARCH 1 y a VERZENIO® a dosis de 150 mg dos veces al día en 3559 pacientes administrados en combinación con terapia endocrina en monarchE, MONARCH 2 y MONARCH 3. La mediana de duración de la exposición osciló entre 4,5 meses en MONARCH 1 y 24 meses en monarchE. Las reacciones adversas más comunes (incidencia  $\geq 20\%$ ) en los estudios clínicos, fueron: diarrea, neutropenia, náuseas, dolor abdominal, infecciones, fatiga, anemia, leucopenia, disminución del apetito, vómitos, dolor de cabeza, alopecia y trombocitopenia.

#### Cáncer de Mama Temprano

#### monarchE: VERZENIO® en Combinación con Terapia Endocrina como Tratamiento Adyuvante

*Pacientes adultos con cáncer de mama temprano HR+, HER2-, ganglio positivo con alto riesgo de recurrencia.*

La seguridad de VERZENIO® se evaluó en monarchE, un estudio con 5591 pacientes adultos que recibieron VERZENIO® más terapia endocrina o terapia endocrina sola (ver sección Estudios Clínicos). Los pacientes fueron aleatorizados para recibir 150 mg de VERZENIO® por vía oral, dos veces al día, más terapia endocrina o terapia endocrina sola,

durante el período de dos años o hasta que se cumplieran los criterios de interrupción. La mediana de duración del tratamiento con VERZENIO® fue de 24 meses.

Las reacciones adversas de grado 3 o 4 notificadas con mayor frecuencia ( $\geq 5\%$ ) fueron neutropenia, leucopenia, diarrea y linfopenia.

Se produjeron reacciones adversas fatales en el 0,8% de los pacientes que recibieron VERZENIO® más tratamiento endocrino, incluyendo: insuficiencia cardíaca (0,1%), paro cardíaco, infarto de miocardio, fibrilación ventricular, hemorragia cerebral, accidente cerebrovascular, neumonitis, hipoxia, diarrea y trombosis de la arteria mesentérica (0,03% cada uno).

Se notificó la suspensión permanente del tratamiento con VERZENIO® debido a una reacción adversa en el 19% de los pacientes, además de la terapia endocrina. De los pacientes que recibieron terapia endocrina sola, el 1% suspendió permanentemente el tratamiento debido a una reacción adversa. Las reacciones adversas más frecuentes que condujeron a la suspensión de VERZENIO® fueron diarrea (5%), fatiga (2%) y neutropenia (0,9%).

La interrupción de la dosis de VERZENIO® debido a una reacción adversa ocurrieron en el 62% de los pacientes que recibieron VERZENIO® más terapia endocrina. Las reacciones adversas que condujeron a la interrupción de la dosis de VERZENIO® en el  $\geq 5\%$  de los pacientes fueron diarrea (20%), neutropenia (16%), leucopenia (7%) y fatiga (5%).

Las reducciones de la dosis de VERZENIO® debidas a una reacción adversa ocurrieron en el 44% de los pacientes que recibieron VERZENIO® más tratamiento endocrino. Las reacciones adversas que condujeron a reducciones de las dosis de VERZENIO® en un  $\geq 5\%$  fueron diarrea (17%), neutropenia (8%) y fatiga (5%).

Las reacciones adversas más frecuentes ( $\geq 20\%$ ) notificadas en el grupo de VERZENIO® más terapia endocrina, y un  $\geq 2\%$  más que el grupo de terapia endocrina sola, fueron: diarrea, infecciones, neutropenia, fatiga, leucopenia, náuseas, anemia y cefalea. Las reacciones adversas se muestran en la Tabla 8 y las alteraciones de laboratorio se muestran en la Tabla 9.

**Tabla 8. Reacciones Adversas ( $\geq 10\%$ ) en los Pacientes que Recibieron VERZENIO<sup>®</sup> más Terapia Endocrina [con una diferencia entre los grupos de  $\geq 2\%$ ] en monarchE**

|   | VERZENIO <sup>®</sup> más Terapia Endocrina<br>N=2791 |              |              | Terapia Endocrina sola<br>N=2800   |              |              |
|---|---|--------------|--------------|------------------------------------|--------------|--------------|
|   | Todos los Grados <sup>a</sup><br>%                    | Grado 3<br>% | Grado 4<br>% | Todos los Grados <sup>b</sup><br>% | Grado 3<br>% | Grado 4<br>% |
| <b>Trastornos Gastrointestinales</b>                                    |   |              |              |                                    |              |              |
| Diarrea   | 84  | 8            | 0            | 9                                  | 0.2          | 0            |
| Náusea  | 30  | 0.5          | 0            | 9                                  | <0.1         | 0            |
| Vómito  | 18  | 0.5          | 0            | 4.6                                | 0.1          | 0            |
| Estomatitis <sup>c</sup>  | 14  | 0.1          | 0            | 5                                  | 0            | 0            |
| <b>Infecciones e Infestaciones</b>                                      |   |              |              |                                    |              |              |
| Infecciones <sup>d</sup>  | 51  | 4.9          | 0.6          | 39                                 | 2.7          | 0.1          |
| <b>Trastornos Generales y Condiciones en el Sitio de Administración</b> |   |              |              |                                    |              |              |
| Fatiga <sup>e</sup>   | 41  | 2.9          | 0            | 18                                 | 0.1          | 0            |
| <b>Trastornos del Sistema Nervioso</b>                                  |   |              |              |                                    |              |              |
| Dolor de cabeza   | 20  | 0.3          | 0            | 15                                 | 0.2          | 0            |
| Mareos  | 11  | 0.1          | 0            | 7                                  | <0.1         | 0            |
| <b>Trastornos del Metabolismo y la Nutrición</b>                        |   |              |              |                                    |              |              |
| Disminución del apetito   | 12  | 0.6          | 0            | 2.4                                | <0.1         | 0            |
| <b>Trastornos de la Piel y el Tejido Subcutáneo</b>                     |   |              |              |                                    |              |              |
| Erupciones cutáneas <sup>f</sup>  | 11  | 0.4          | 0            | 4.5                                | 0            | 0            |
| Alopecia  | 11  | 0            | 0            | 2.7                                | 0            | 0            |

<sup>a</sup> Incluye las siguientes reacciones adversas fatales: diarrea (n=1) e infecciones (n=4)

<sup>b</sup> Incluye las siguientes reacciones adversas fatales: infecciones (n=5)

<sup>c</sup> Incluye ulceración bucal, inflamación de la mucosa, dolor orofaríngeo, estomatitis.

<sup>d</sup> Incluye todos los términos preferidos reportados que forman parte de la clase de órganos del sistema de infecciones e infestaciones. Las infecciones más comunes (>5%) incluyen infección del tracto respiratorio superior, infección del tracto urinario y nasofaringitis.

<sup>e</sup> Incluye astenia, fatiga.

<sup>f</sup> Incluye erupción exfoliativa, erupción mucocutánea, erupción cutánea, erupción eritematosa, erupción folicular, erupción generalizada, erupción macular, erupción maculo-papular, erupción morbiliforme, erupción papular, erupción papulosa, erupción pruriginosa, erupción vesicular, erupción vulvovaginal.

**Las reacciones adversas clínicamente relevantes en el <10% de los pacientes que recibieron VERZENIO<sup>®</sup> en combinación con Terapia Endocrina en monarchE, incluyen:**

- prurito 9%
- dispepsia 8%
- trastornos en las uñas 6% (incluye trastorno del lecho ungueal, inflamación del lecho ungueal, decoloración de las uñas, trastorno de las uñas, distrofia de las uñas, pigmentación de las uñas, surcos en las uñas, toxicidad de las uñas, onicalgia, onicoclasia, onicolisis, onicomadesis)
- aumento del lagrimeo 6%
- disgeusia 5,0%
- ILD o neumonitis 3% (incluye neumonitis, neumonitis por radiación, enfermedad pulmonar intersticial, fibrosis pulmonar, neumonía organizada, fibrosis pulmonar por radiación, opacidad pulmonar, sarcoidosis)

- eventos tromboembólicos venosos 3% (incluye trombosis en el sitio del catéter, trombosis venosa cerebral, trombosis venosa profunda, trombosis relacionada con dispositivos, embolia, trombosis venosa hepática, oclusión de la vena yugular, trombosis de la vena yugular, trombosis de la vena ovárica, trombosis de la vena porta, embolia pulmonar, trombosis de la vena subclavia, trombosis venosa de la extremidad).

**Tabla 9. Alteraciones de Laboratorio ( $\geq 10\%$ ) en los Pacientes que Recibieron VERZENIO® más Terapia Endocrina [con una diferencia entre los grupos de  $\geq 2\%$ ] en monarchE**

|  | VERZENIO® más Terapia Endocrina<br>N=2791 |           |           | Terapia Endocrina sola<br>N=2800 |           |           |
|--|---|-----------|-----------|----------------------------------|-----------|-----------|
|  | Todos los Grados %                        | Grado 3 % | Grado 4 % | Todos los Grados %               | Grado 3 % | Grado 4 % |
| Incremento de creatinina               | 99  | 0.5       | 0         | 91                               | <0.1      | 0         |
| Descenso en el recuento de leucocitos  | 89  | 19        | <0.1      | 28                               | 1.1       | 0         |
| Descenso en el recuento de neutrófilos | 84  | 18        | 0.7       | 23                               | 1.6       | 0.3       |
| Anemia                                 | 68  | 1.0       | 0         | 17                               | 0.1       | 0         |
| Descenso en el recuento de linfocitos  | 59  | 13        | 0.2       | 24                               | 2.4       | 0.1       |
| Descenso en el recuento de plaquetas   | 37  | 0.7       | 0.2       | 10                               | 0.1       | 0.1       |
| Incremento de ALT                      | 37  | 2.5       | <0.1      | 24                               | 1.2       | 0         |
| Incremento de AST                      | 31  | 1.5       | <0.1      | 18                               | 0.9       | 0         |
| Hipocalemia                            | 11  | 1.2       | 0.1       | 3.8                              | 0.1       | 0.1       |

### **Cáncer de Mama Avanzado o Metastásico**

#### **MONARCH 3: VERZENIO® en Combinación con un Inhibidor de Aromatasa (Anastrozol o Letrozol) como terapia endocrina inicial**

***Mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama HR+, HER2-, locorregionalmente recurrente o metastásico, sin terapia sistémica previa en esta fase de la enfermedad***

La seguridad de VERZENIO® se evaluó en MONARCH 3, un estudio de 488 mujeres que recibieron VERZENIO® más un inhibidor de aromatasa o placebo más un inhibidor de aromatasa. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir 150 mg de VERZENIO® o placebo por vía oral dos veces al día, más anastrozol o letrozol una vez al día a criterio del médico. La mediana de la duración del tratamiento fue de 15,1 meses en el grupo de VERZENIO® y de 13,9 meses en el grupo de placebo.

Las reacciones adversas de Grado 3 o 4 notificadas con mayor frecuencia ( $\geq 5\%$ ) fueron neutropenia, diarrea, leucopenia, aumento de ALT y anemia.

207

Acta No. 06 de 2025 SEMPB Cuarta parte  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Se reportaron fatalidades durante el tratamiento o durante el seguimiento de 30 días, independientemente de la causalidad, en 11 casos (3%) en los pacientes tratados con VERZENIO® más un inhibidor de aromatasa versus 3 casos (2%) en los pacientes tratados con placebo más un inhibidor de aromatasa. Las causas de muerte en los pacientes que recibieron VERZENIO® más un inhibidor de aromatasa incluyeron: 3 (0,9%) muertes de pacientes a causa de la enfermedad subyacente, 3 (0,9%) debido a infección pulmonar, 3 (0,9%) por evento de VTE, 1 (0,3%) a causa de neumonitis y 1 (0,3%) debido a infarto cerebral.

Se notificó la suspensión permanente del tratamiento debido a un evento adverso en el 13% de los pacientes que recibieron VERZENIO® más un inhibidor de aromatasa y en el 3% de los pacientes que recibieron placebo más un inhibidor de aromatasa. Las reacciones adversas que condujeron la suspensión permanente en los pacientes que recibieron VERZENIO® más un inhibidor de aromatasa fueron diarrea (2%), incremento de ALT (2%), infección (1%), eventos tromboembólicos venosos (1%), neutropenia (0,9%), insuficiencia renal (0,9%), incremento de AST (0,6%), disnea (0,6%), fibrosis pulmonar (0,6%) y anemia, exantema, pérdida de peso y trombocitopenia (cada uno 0,3%).

La interrupción de la dosis de VERZENIO® debido a una reacción adversa ocurrieron en el 56% de los pacientes que recibieron VERZENIO® más anastrozol o letrozol. Las reacciones adversas que condujeron a la interrupción de la dosis de VERZENIO® en el  $\geq 5\%$  de los pacientes fueron neutropenia (16%) y diarrea (15%).

Ocurrieron reducciones de la dosis debido a una reacción adversa en el 43% de los pacientes que recibieron VERZENIO® más anastrozol o letrozol. Las reacciones adversas que ocasionaron reducciones de la dosis en  $\geq 5\%$  de los pacientes fueron diarrea y neutropenia. Ocurrieron reducciones de la dosis de VERZENIO® a causa de diarrea de cualquier grado en el 13% de los pacientes que recibieron VERZENIO® más un inhibidor de aromatasa en comparación con el 2% de los pacientes que recibieron placebo más un inhibidor de aromatasa. Ocurrieron reducciones de la dosis de VERZENIO® a causa de neutropenia de cualquier grado en el 11% de los pacientes que recibieron VERZENIO® más un inhibidor de aromatasa en comparación con el 0,6% de los pacientes que recibieron placebo más un inhibidor de aromatasa.

Las reacciones adversas más frecuentes reportadas ( $\geq 20\%$ ) en el grupo de VERZENIO® y un  $\geq 2\%$  más que en el grupo de placebo fueron: diarrea, neutropenia, fatiga, infecciones, náuseas, dolor abdominal, anemia, vómito, alopecia, pérdida del apetito y leucopenia. Las reacciones adversas se muestran en la Tabla 10 y las alteraciones de laboratorio se muestran en la Tabla 11.

La incidencia de diarrea fue mayor durante el primer mes de administración de VERZENIO®. La mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición del primer evento de diarrea fue de 8 días, y la mediana de duración de la diarrea Grado 2 y Grado 3 fue de 11 días y 8 días, respectivamente. La mayoría de los eventos de diarrea se recuperaron o se resolvieron (88%) con tratamiento de apoyo y/o reducciones de la dosis.

El 19% de los pacientes con diarrea tuvieron que omitir una dosis y el 13% requirieron reducción de la dosis. La mediana del tiempo transcurrido hasta la primera reducción de la dosis a causa de diarrea fue de 38 días.

**Tabla 10: Reacciones Adversas ( $\geq 10\%$ ) en los Pacientes que Recibieron VERZENIO® más Anastrozol o Letrozol [con una diferencia entre los grupos de  $\geq 2\%$ ] en MONARCH 3**

|   | VERZENIO® más Anastrozol o Letrozol<br>N=327 |           |           | Placebo más Anastrozol o Letrozol<br>N=161 |           |           |
|---|--|-----------|-----------|--|-----------|-----------|
|   | Todos los Grados %                           | Grado 3 % | Grado 4 % | Todos los Grados %                         | Grado 3 % | Grado 4 % |
| <b>Trastornos Gastrointestinales</b>                                    |  |           |           |  |           |           |
| Diarrea   | 81   | 9         | 0         | 30   | 1.2       | 0         |
| Náusea  | 39   | 0.9       | 0         | 20   | 1.2       | 0         |
| Dolor abdominal   | 29   | 1.2       | 0         | 12   | 1.2       | 0         |
| Vómito  | 28   | 1.2       | 0         | 12   | 1.9       | 0         |
| Constipación  | 16   | 0.6       | 0         | 12   | 0         | 0         |
| <b>Infecciones e Infestaciones</b>                                      |  |           |           |  |           |           |
| Infecciones <sup>a</sup>  | 39   | 4.0       | 0.9       | 29   | 2.5       | 0.6       |
| <b>Trastornos Generales y Condiciones en el Sitio de Administración</b> |  |           |           |  |           |           |
| Fatiga  | 40   | 1.8       | 0         | 32   | 0         | 0         |
| Enfermedad tipo influenza   | 10   | 0         | 0         | 8  | 0         | 0         |
| <b>Trastornos de la Piel y el Tejido Subcutáneo</b>                     |  |           |           |  |           |           |
| Alopecia  | 27   | 0         | 0         | 11   | 0         | 0         |
| Exantema  | 14   | 0.9       | 0         | 5  | 0         | 0         |
| Prurito   | 13   | 0         | 0         | 9  | 0         | 0         |
| <b>Trastornos del Metabolismo y la Nutrición</b>                        |  |           |           |  |           |           |
| Disminución del apetito   | 24   | 1.2       | 0         | 9  | 0.6       | 0         |
| <b>Análisis</b>   |  |           |           |  |           |           |
| Disminución en el peso  | 10   | 0.6       | 0         | 3.1  | 0.6       | 0         |
| <b>Trastornos Respiratorios, Torácicos y del Mediastino</b>             |  |           |           |  |           |           |
| Tos   | 13   | 0         | 0         | 9  | 0         | 0         |
| Disnea  | 12   | 0.6       | 0.3       | 6  | 0.6       | 0         |
| <b>Trastornos del Sistema Nervioso</b>                                  |  |           |           |  |           |           |
| Mareo   | 11   | 0.3       | 0         | 9  | 0         | 0         |

<sup>a</sup> Incluye todos los términos preferidos reportados que forman parte de la clase de sistema de órganos de Infecciones e Infestaciones. Las infecciones ( $> 1\%$ ) más frecuentes incluyeron infección de vías respiratorias altas, infección pulmonar y faringitis.

Otras reacciones adversas adicionales en MONARCH 3 incluyen eventos tromboembólicos venosos (trombosis venosa profunda, embolia pulmonar y trombosis venosa pélvica), los cuales se reportaron en el 5% de los pacientes tratados con VERZENIO® más anastrozol o letrozol en comparación con el 0,6% de los pacientes tratados con anastrozol o letrozol más placebo.

**Tabla 11: Alteraciones de Laboratorio ( $\geq 10\%$ ) en los Pacientes que Recibieron VERZENIO® más Anastrozol o Letrozol [con una diferencia entre los grupos de  $\geq 2\%$ ] en MONARCH 3**

| Alteración de Laboratorio              | VERZENIO® más Anastrozol o Letrozol<br>N=327 |           |           | Placebo más Anastrozol o Letrozol<br>N=161 |           |           |
|--|--|-----------|-----------|--|-----------|-----------|
|  | Todos los Grados %                           | Grado 3 % | Grado 4 % | Todos los Grados %                         | Grado 3 % | Grado 4 % |
| Incremento de creatinina               | 98   | 2.2       | 0         | 84   | 0         | 0         |
| Descenso en el recuento de leucocitos  | 82   | 13        | 0         | 27   | 0.6       | 0         |
| Anemia                                 | 82   | 1.6       | 0         | 28   | 0         | 0         |
| Descenso en el recuento de neutrófilos | 80   | 19        | 2.9       | 21   | 2.6       | 0         |
| Descenso en el recuento de linfocitos  | 53   | 7         | 0.6       | 26   | 1.9       | 0         |
| Descenso en el recuento de plaquetas   | 36   | 1.3       | 0.6       | 12   | 0.6       | 0         |
| Incremento de ALT                      | 48   | 6         | 0.6       | 25   | 1.9       | 0         |
| Incremento de AST                      | 37   | 3.8       | 0         | 23   | 0.6       | 0         |

### Incremento de la Creatinina

Se ha demostrado que abemaciclib incrementa la creatinina sérica debido a la inhibición de los transportadores de secreción tubular renal, sin afectar la función glomerular. En los estudios clínicos, los incrementos en la creatinina sérica (media de incremento, 0,2-0,3 mg/dL) ocurrieron dentro del primer ciclo de administración de VERZENIO® de 28 días, se mantuvieron elevados, aunque estables a lo largo del periodo de tratamiento, y fueron reversibles con la discontinuación del tratamiento. Podrían considerarse marcadores alternativos tales como BUN, cistatina C o GFR calculada, los cuales no se basan en la creatinina, con el fin de determinar si se deteriora la función renal.

### MONARCH 2: VERZENIO® en Combinación con Fulvestrant

*Mujeres con cáncer de mama avanzado o metastásico HR+, HER2- con progresión de la enfermedad durante o después de terapia endocrina adyuvante o metastásica previa*

Se evaluó la seguridad de VERZENIO® (150 mg dos veces al día) más fulvestrant (500 mg) versus placebo más fulvestrant en MONARCH 2. Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a VERZENIO® en 441 pacientes con cáncer de mama avanzado HR+, HER2- los cuales recibieron al menos una dosis de VERZENIO® más fulvestrant en MONARCH 2.

La mediana de duración del tratamiento fue de 12 meses en los pacientes que recibieron VERZENIO® más fulvestrant y de 8 meses en los pacientes que recibieron placebo más fulvestrant.

Las reacciones adversas de Grado 3 o 4 notificadas con mayor frecuencia ( $\geq 5\%$ ) fueron neutropenia, diarrea, leucopenia, anemia e infecciones.

Se reportaron fatalidades durante el tratamiento o el seguimiento de 30 días, independientemente de la causalidad, en 18 casos (4%) de los pacientes tratados con VERZENIO® más fulvestrant versus 10 casos (5%) de pacientes tratados con placebo más fulvestrant. Las causas de muerte en los pacientes que recibieron VERZENIO® más fulvestrant incluyeron: 7 (2%) muertes de los pacientes a causa de la enfermedad subyacente, 4 (0,9%) debido a sepsis, 2 (0,5%) por neumonitis, 2 (0,5%) a causa de hepatotoxicidad y 1 (0,2%) por infarto cerebral.

Se reportó la suspensión permanente del tratamiento a causa de un evento adverso en el 9% de los pacientes que recibieron VERZENIO® más fulvestrant y en el 3% de los pacientes que recibieron placebo más fulvestrant. Las reacciones adversas que dieron lugar a la suspensión permanente en los pacientes que recibieron VERZENIO® más fulvestrant fueron infección (2%), diarrea (1%), hepatotoxicidad (1%), fatiga (0,7%), náusea (0,2%), dolor abdominal (0,2%), falla renal aguda (0,2%) e infarto cerebral (0,2%).

La interrupción de la dosis de VERZENIO® debido a una reacción adversa ocurrieron en el 52% de los pacientes que recibieron VERZENIO® más fulvestrant. Las reacciones adversas que condujeron a la interrupción de la dosis de VERZENIO® En el  $\geq 5\%$  de los pacientes fueron diarrea (19%) y neutropenia (16%).

Ocurrieron reducciones de la dosis debido a una reacción adversa en el 43% de los pacientes que recibieron VERZENIO® más fulvestrant. Las reacciones adversas que dieron lugar a las reducciones de la dosis en  $\geq 5\%$  de los pacientes fueron diarrea (19%) y neutropenia (16%). Ocurrieron reducciones de la dosis de VERZENIO® a causa de diarrea de cualquier grado en el 19% de los pacientes que recibieron VERZENIO® más fulvestrant en comparación con el 0,4% de los pacientes que recibieron placebo y fulvestrant. Ocurrieron reducciones de la dosis de VERZENIO® a causa de neutropenia de cualquier grado en el 10% de los pacientes que recibieron VERZENIO® más fulvestrant en comparación con ningún paciente con placebo más fulvestrant.

Las reacciones adversas más frecuentemente reportadas ( $\geq 20\%$ ) en el grupo de VERZENIO® fueron: diarrea, fatiga, neutropenia, náusea, infecciones, dolor abdominal, anemia, leucopenia, pérdida del apetito, vómito y cefalea. Las reacciones adversas se muestran en la Tabla 12 y las alteraciones de laboratorio se muestran en la Tabla 13.

**Tabla 12: Reacciones adversas ( $\geq 10\%$ ) en los Pacientes que Recibieron VERZENIO® más Fulvestrant [con una diferencia entre los grupos de  $\geq 2\%$ ] en MONARCH 2**

|   | VERZENIO® más Fulvestrant<br>N=441 |              |              | Placebo más Fulvestrant<br>N=223 |              |              |
|---|------------------------------------|--------------|--------------|----------------------------------|--------------|--------------|
|   | Todos los Grados<br>%              | Grado 3<br>% | Grado 4<br>% | Todos los Grados<br>%            | Grado 3<br>% | Grado 4<br>% |
| <b>Trastornos Gastrointestinales</b>                                    |                                    |              |              |                                  |              |              |
| Diarrea   | 86                                 | 13           | 0            | 25                               | 0.4          | 0            |
| Náusea  | 45                                 | 2.7          | 0            | 23                               | 0.9          | 0            |
| Dolor abdominal <sup>a</sup>  | 35                                 | 2.5          | 0            | 16                               | 0.9          | 0            |
| Vómito  | 26                                 | 0.9          | 0            | 10                               | 1.8          | 0            |
| Estomatitis   | 15                                 | 0.5          | 0            | 10                               | 0            | 0            |
| <b>Infecciones e Infestaciones</b>                                      |                                    |              |              |                                  |              |              |
| Infecciones <sup>b</sup>  | 43                                 | 5            | 0.7          | 25                               | 3.1          | 0.4          |
| <b>Trastornos Generales y Condiciones en el Sitio de Administración</b> |                                    |              |              |                                  |              |              |
| Fatiga <sup>c</sup>   | 46                                 | 2.7          | 0            | 32                               | 0.4          | 0            |
| Edema periférico  | 12                                 | 0            | 0            | 7                                | 0            | 0            |
| Pirexia   | 11                                 | 0.5          | 0.2          | 6                                | 0.4          | 0            |
| <b>Trastornos del Metabolismo y la Nutrición</b>                        |                                    |              |              |                                  |              |              |
| Pérdida del apetito   | 27                                 | 1.1          | 0            | 12                               | 0.4          | 0            |
| <b>Trastornos Respiratorios, Torácicos y del Mediastino</b>             |                                    |              |              |                                  |              |              |
| Tos   | 13                                 | 0            | 0            | 11                               | 0            | 0            |
| <b>Trastornos de la Piel y el Tejido Subcutáneo</b>                     |                                    |              |              |                                  |              |              |
| Alopecia  | 16                                 | 0            | 0            | 1.8                              | 0            | 0            |
| Purito  | 13                                 | 0            | 0            | 6                                | 0            | 0            |
| Exantema  | 11                                 | 1.1          | 0            | 4.5                              | 0            | 0            |
| <b>Trastornos del Sistema Nervioso</b>                                  |                                    |              |              |                                  |              |              |
| Cefalea   | 20                                 | 0.7          | 0            | 15                               | 0.4          | 0            |
| Disgeusia   | 18                                 | 0            | 0            | 2.7                              | 0            | 0            |
| Mareo   | 12                                 | 0.7          | 0            | 6                                | 0            | 0            |
| <b>Análisis</b>   |                                    |              |              |                                  |              |              |
| Pérdida de peso   | 10                                 | 0.2          | 0            | 2.2                              | 0.4          | 0            |

<sup>a</sup> Incluye dolor abdominal, dolor abdominal superior, dolor abdominal inferior, malestar abdominal, sensibilidad abdominal.

<sup>b</sup> Incluye infección de vías respiratorias altas, infección de vías urinarias, infección pulmonar, faringitis, conjuntivitis, sinusitis, infección vaginal, sepsis.

<sup>c</sup> Incluye astenia, fatiga.

Otras reacciones adversas adicionales en MONARCH 2 incluyeron eventos tromboembólicos venosos (trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, trombosis del seno venoso cerebral, trombosis de la vena subclavia, trombosis de la vena axilar y trombosis venosa profunda de la vena cava inferior), los cuales se reportaron en el 5% de los pacientes tratados con VERZENIO® más fulvestrant en comparación con el 0,9% de los pacientes tratados con fulvestrant más placebo.

**Tabla 13: Alteraciones de Laboratorio ( $\geq 10\%$ ) en los Pacientes que Recibieron VERZENIO® más Fulvestrant [con una diferencia entre los grupos de  $\geq 2\%$ ] en MONARCH 2**

|  | VERZENIO® más Fulvestrant<br>N=441 |           |           | Placebo más Fulvestrant<br>N=223 |           |           |
|--|------------------------------------|-----------|-----------|----------------------------------|-----------|-----------|
|  | Todos los grados %                 | Grado 3 % | Grado 4 % | Todos los grados %               | Grado 3 % | Grado 4 % |
| Incremento de creatinina               | 98                                 | 1.2       | 0         | 74                               | 0         | 0         |
| Descenso en leucocitos                 | 90                                 | 23        | 0.7       | 33                               | 0.9       | 0         |
| Descenso en el recuento de neutrófilos | 87                                 | 29        | 3.5       | 30                               | 3.7       | 0.5       |
| Anemia                                 | 84                                 | 2.6       | 0         | 34                               | 0.5       | 0         |
| Descenso en el recuento de linfocitos  | 63                                 | 12        | 0.2       | 32                               | 1.8       | 0         |
| Descenso en el recuento de plaquetas   | 53                                 | 0.9       | 1.2       | 15                               | 0         | 0         |
| Incremento de la ALT                   | 41                                 | 3.9       | 0.7       | 32                               | 1.4       | 0         |
| Incremento de la AST                   | 37                                 | 3.9       | 0         | 25                               | 3.7       | 0.5       |

### **Incremento de la Creatinina**

Se ha demostrado que abemaciclib incrementa la creatinina sérica debido a la inhibición de los transportadores de secreción tubular renal, sin afectar la función glomerular. En los estudios clínicos, los incrementos en la creatinina sérica (media de incremento, 0,2-0,3 mg/dL) ocurrieron dentro del primer ciclo de administración de VERZENIO® de 28 días, se mantuvieron elevados, aunque estables a lo largo del periodo de tratamiento, y fueron reversibles con la discontinuación del tratamiento. Podrían considerarse marcadores alternativos tales como BUN, cistatina C o GFR calculada, los cuales no se basan en la creatinina, con el fin de determinar si se deteriora la función renal.

### **MONARCH 1: VERZENIO® Administrado como Monoterapia en Cáncer de Mama Metastásico**

*Pacientes con cáncer de mama HR+, HER2- que recibieron terapia endocrina previa y 1-2 regímenes de quimioterapia en el ámbito metastásico*

La seguridad de VERZENIO® se evaluó en MONARCH 1, un estudio de un solo brazo, abierto y multicéntrico con 132 mujeres con cáncer de mama metastásico HR+, HER2- y susceptible de medirse. Las pacientes recibieron 200 mg de VERZENIO® por vía oral dos veces al día hasta el desarrollo de enfermedad progresiva o toxicidad no manejable. La mediana de duración del tratamiento fue de 4,5 meses.

Las reacciones adversas de Grado 3 o 4 notificadas con mayor frecuencia ( $\geq 5\%$ ) fueron diarrea, neutropenia, fatiga y leucopenia.

Las fatalidades debidas a reacciones adversas durante el tratamiento o durante el seguimiento de 30 días se notificaron en el 2% de los pacientes. La causa de muerte en dichos pacientes se debió a una infección (2 pacientes) o neumonitis (1 paciente).

**Diez pacientes (8%) discontinuaron el tratamiento en estudio por reacciones adversas a causa de (1 paciente cada uno) de dolor abdominal, trombosis arterial, incremento de AST, incremento de la creatinina sérica, enfermedad renal crónica, diarrea, QT prolongado en el ECG, fatiga, fractura de cadera y linfopenia.**

**La interrupción de la dosis de VERZENIO® debido a una reacción adversa ocurrieron en el 58% de los pacientes que recibieron VERZENIO®. Las reacciones adversas más frecuentes que condujeron a la interrupción de la dosis de VERZENIO® fueron diarrea (24%), neutropenia (16%), fatiga (10%), vómitos (6%) y náuseas (5%).**

**El 49% de los pacientes redujeron la dosis debido a una reacción adversa. Las reacciones adversas que con mayor frecuencia dieron lugar a reducciones de la dosis fueron diarrea (20%), neutropenia (11%) y fatiga (9%).**

**Las reacciones adversas más frecuentemente reportadas ( $\geq 20\%$ ) fueron: diarrea, fatiga, náusea, pérdida del apetito, dolor abdominal, neutropenia, vómito, infecciones, anemia, cefalea y trombocitopenia. Las reacciones adversas se muestran en la Tabla 14 y las alteraciones de laboratorio se muestran en la Tabla 15.**

**Tabla 14: Reacciones Adversas ( $\geq 10\%$ ) en los Pacientes en MONARCH 1**

|   | VERZENIO®<br>N=132    |              |              |
|---|-----------------------|--------------|--------------|
|   | Todos los Grados<br>% | Grado 3<br>% | Grado 4<br>% |
| <b>Trastornos Gastrointestinales</b>                                    |                       |              |              |
| Diarrea   | 90                    | 20           | 0            |
| Nausea  | 64                    | 4.5          | 0            |
| Dolor abdominal   | 39                    | 2.3          | 0            |
| Vómito  | 35                    | 1.5          | 0            |
| Constipación  | 17                    | 0.8          | 0            |
| Boca seca   | 14                    | 0            | 0            |
| Estomatitis   | 14                    | 0            | 0            |
| <b>Infecciones e Infestaciones</b>                                      |                       |              |              |
| Infecciones   | 31                    | 4.5          | 0            |
| <b>Trastornos Generales y Condiciones en el Sitio de Administración</b> |                       |              |              |
| Fatiga <sup>a</sup>   | 65                    | 13           | 0            |
| Pirexia   | 11                    | 0            | 0            |
| <b>Trastornos del Metabolismo y la Nutrición</b>                        |                       |              |              |
| Disminución del apetito   | 45                    | 3            | 0            |
| Deshidratación  | 10                    | 2.3          | 0            |
| <b>Trastornos Respiratorios, Torácicos y del Mediastino</b>             |                       |              |              |
| Tos   | 19                    | 0            | 0            |
| <b>Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo</b>            |                       |              |              |
| Artralgia   | 15                    | 0            | 0            |
| <b>Trastornos del Sistema Nervioso</b>                                  |                       |              |              |
| Cefalea   | 20                    | 0            | 0            |
| Disgeusia   | 12                    | 0            | 0            |
| Mareo   | 11                    | 0            | 0            |
| <b>Trastornos de la Piel y el Tejido Subcutáneo</b>                     |                       |              |              |
| Alopecia  | 12                    | 0            | 0            |
| <b>Análisis</b>   |                       |              |              |
| Pérdida de peso   | 14                    | 0            | 0            |

<sup>a</sup> Incluye astenia, fatiga.

**Tabla 15: Alteraciones de Laboratorio en Pacientes que Recibieron VERZENIO® en MONARCH 1**

|                                      | VERZENIO®<br>N=132    |              |              |
|--------------------------------------|-----------------------|--------------|--------------|
|                                      | Todos los Grados<br>% | Grado 3<br>% | Grado 4<br>% |
| Incremento de creatinina             | 99                    | 0.8          | 0            |
| Descenso de leucocitos               | 91                    | 28           | 0            |
| Descenso del recuento de neutrófilos | 88                    | 22           | 4.6          |
| Anemia                               | 69                    | 0            | 0            |
| Descenso del recuento de linfocitos  | 42                    | 13           | 0.8          |
| Descenso del recuento de plaquetas   | 41                    | 2.3          | 0            |
| Incremento de ALT                    | 31                    | 3.1          | 0            |
| Incremento de AST                    | 30                    | 3.8          | 0            |

## Incremento de la Creatinina

215

Acta No. 06 de 2025 SEMPB Cuarta parte  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Se ha demostrado que abemaciclib incrementa la creatinina sérica debido a la inhibición de los transportadores de secreción tubular renal, sin afectar la función glomerular. En los estudios clínicos, los incrementos en la creatinina sérica (media de incremento, 0,2-0,3 mg/dL) ocurrieron dentro del primer ciclo de administración de VERZENIO® de 28 días, se mantuvieron elevados, aunque estables a lo largo del periodo de tratamiento, y fueron reversibles con la discontinuación del tratamiento. Podrían considerarse marcadores alternativos tales como BUN, cistatina C o GFR calculada, los cuales no se basan en la creatinina, con el fin de determinar si se deteriora la función renal.

#### Experiencia post-comercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el periodo de post-comercialización de VERZENIO®. Como estas reacciones se notifican voluntariamente de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de forma confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición del fármaco.

**Trastornos Respiratorios: ILD/Neumonitis.**

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto Versión CDS20ABR2023 PTC v2.0 (04jun2024) y la información para prescribir Versión CDS20ABR2023 PTC v2.0 (04jun2024) allegado mediante Radicado 20241149486.

#### 3.4.1.2. VERZENIO® 100 mg

Expediente : 20188001  
Radicado : 20231269991 / 20241148080  
Fecha : 18/10/2023  
Interesado : Eli Lilly & Company

**Composición:** Abemaciclib 100 mg

**Forma farmacéutica:** Tableta recubierta

#### Indicaciones:

En combinación con fulvestrant para el tratamiento de mujeres con cáncer de mama avanzado o metastásico positivo para receptores hormonales (HR+), negativo para el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2-), con progresión de la enfermedad después de la terapia endocrina.

En combinación con un inhibidor de aromatasa como tratamiento inicial de base endocrina, para el tratamiento de mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado o metastásico positivo para receptores hormonales (HR+) y negativo para el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2-).

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto Versión CDS20ABR2023 PTC v2.0 (04jun2024) allegado mediante radicado 20241148080
- IPP Versión CDS20ABR2023 PTC v2.0 (04jun2024) allegado mediante radicado 20241148080

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicados 20231269991 / 20241148080 se solicita modificación de indicación para el principio activo abemaciclib tableta 100 mg (Verzenio®). Así mismo, solicita aprobación de modificación de dosificación/grupo etario, reacciones adversas, precauciones o advertencias y aprobación de inserto/IPP CDS20ABR2023 PTC v2.0 (04jun2024) allegado mediante Radicado 20241148080.

El interesado allega un alcance donde indica que Acta No. 12 de 2024 SEMNNIB numeral 3.4.1.1, la indicación solicitada en el Radicado No. 20231269980 ya fue aprobada de la siguiente manera:

***Abemaciclib (Verzenio®) está indicado en combinación con terapia endocrina, para el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con receptor hormonal (HR) positivo, receptor del factor decrecimiento epidérmico humano 2 (HER2) negativo y alto riesgo de recurrencia.***

***Los pacientes con alto riesgo de recurrencia deben tener las siguientes características clínicas y patológicas:***

- ***4 o más metástasis de ganglio linfático axilar o,***
- ***En pacientes con 1-3 ganglio linfático positivos, el tumor debe ser  $\geq 5$  cm o  $Ki-67 \geq 20\%$  o el tumor debe ser de Grado 3.***

***En mujeres premenopáusicas o perimenopáusicas, la terapia endocrina con inhibidores de la aromatasa debe combinarse con un agonista de hormona liberadora de hormona luteinizante.***

***\*No se ha demostrado que la administración de abemaciclib (Verzenio®) en combinación con terapia endocrina, para el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con receptor hormonal (HR) positivo, receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2) negativo y alto riesgo de recurrencia aumente la sobrevida global o mejore la calidad de vida.***

Por lo cual solicita que en este trámite se le sea aprobado el inserto y la Información Para Prescribir (IPP) versión CDS20ABR2023 PTC v2.0(04Jun2024) presentados en el alcance, este solo actualiza la sección de indicaciones para alinearse con la Acta No. 12 de 2024. Además, confirma que las demás secciones del inserto no han sufrido cambios y son consistentes con la información proporcionada previamente en el radicado inicial No. 20231269980 del 18 de octubre de 2023, donde se solicita la aprobación del inserto e IPP por actualización de las secciones de reacciones adversas, precauciones y advertencias.

Por lo anterior, la Sala recomienda aprobar las modificaciones solicitadas por el interesado para el producto de la referencia con la siguiente información:

#### Modificación de indicaciones

##### Cáncer de mama temprano:

**Verzenio® está indicado:**

En combinación con terapia endocrina, para el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con receptor hormonal (HR) positivo, receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2) negativo y alto riesgo de recurrencia.

Los pacientes con alto riesgo de recurrencia deben tener las siguientes características clínicas y patológicas:

- 4 o más metástasis de ganglio linfático axilar o,
- En pacientes con 1-3 ganglio linfático positivos, el tumor debe ser  $\geq 5$  cm o Ki-67  $\geq 20\%$  o el tumor debe ser de Grado 3.

En mujeres premenopáusicas o perimenopáusicas, la terapia endocrina con inhibidores de la aromatasa debe combinarse con un agonista de hormona liberadora de hormona luteinizante.

\*No se ha demostrado que la administración de abemaciclib (Verzenio®) en combinación con terapia endocrina, para el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con receptor hormonal (HR) positivo, receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2) negativo y alto riesgo de recurrencia aumente la sobrevida global o mejore la calidad de vida.

##### Cáncer de Mama Avanzado o Metastásico

**Verzenio® está indicado:**

- En combinación con fulvestrant para el tratamiento de mujeres con cáncer de mama avanzado o metastásico positivo para receptores hormonales (HR+), negativo para el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2-), con progresión de la enfermedad después de la terapia endocrina.

- En combinación con un inhibidor de aromatasa como tratamiento inicial de base endocrina, para el tratamiento de mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado o metastásico positivo para receptores hormonales (HR+) y negativo para el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2-).

#### Modificación de dosificación / grupo etario

##### Dosis y Esquemas Recomendados

- Cuando se utilice en combinación con terapia endocrina, la dosis recomendada de VERZENIO® es 150 mg por vía oral dos veces al día. Consulte la Información para el Médico (para prescribir) para conocer la dosis recomendada de la terapia endocrina que se esté utilizando.
- Las mujeres y hombres pre/perí menopáusicos tratadas con la combinación de VERZENIO® más fulvestrant o un inhibidor de la aromatasa deberán ser tratadas con un agonista de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH, por sus siglas en inglés) de acuerdo con las normas vigentes en la práctica clínica.
- Para el cáncer de mama temprano, continuar con VERZENIO® hasta completar 2 años de tratamiento o hasta que la enfermedad recidive o se produzca toxicidad inaceptable.
- Para el cáncer de mama avanzado o metastásico, continuar el tratamiento hasta observar progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

VERZENIO® puede tomarse con o sin alimentos.

Indicar a los pacientes que tomen la dosis de VERZENIO® aproximadamente a la misma hora todos los días.

En caso de que el paciente vomite u omita una dosis de VERZENIO®, indicarle al paciente que tome la siguiente dosis a la hora programada. Indicar a los pacientes que traguen los comprimidos recubiertos de VERZENIO® enteros y que no mastiquen, trituren o partan los comprimidos recubiertos antes de tragarlos. Indicar a los pacientes que no ingieran los comprimidos recubiertos de VERZENIO® que estén rotos, agrietados o que de alguna manera no se encuentren intactos.

#### Modificación de la Dosis

##### Modificaciones de la dosis por Eventos Adversos

Las Tablas 1 a 7 proporcionan las recomendaciones de modificaciones de dosis de VERZENIO® por reacciones adversas. Suspender la administración de VERZENIO® en los pacientes incapaces de tolerar 50 mg dos veces al día.

Tabla 1: Modificación de la Dosis de VERZENIO® - Reacciones Adversas

| Nivel de Dosis                | Dosis de VERZENIO® en Combinación con Terapia Endocrina |
|-------------------------------|---|
| Dosis inicial recomendada     | 150 mg dos veces al día                                 |
| Primera reducción de la dosis | 100 mg dos veces al día                                 |

|                               |                        |
|-------------------------------|------------------------|
| Segunda reducción de la dosis | 50 mg dos veces al día |
| Tercera reducción de la dosis | No aplica              |

Tabla 2: Modificación y Manejo de la Dosis de VERZENIO® - Toxicidades Hematológicas<sup>a</sup>

| Vigilar los recuentos sanguíneos antes del comienzo de la terapia con Verzenio, cada dos semanas durante los primeros dos meses, mensualmente durante los dos meses siguientes, y cuando esté clínicamente indicado. |  |
|--|--|
| Grado CTCAE  | Modificaciones de la Dosis de Verzenio   |
| Grado 1 o 2  | No se requiere modificación de la dosis.   |
| Grado 3  | Suspender la administración hasta que la toxicidad se resuelva a Grado $\leq 2$ .<br>No se requiere reducción de dosis.              |
| Grado 3 recurrente, o grado 4  | Suspender la administración hasta que la toxicidad se resuelva a Grado $\leq 2$ .<br>Reanudar a la <i>siguiente dosis más baja</i> . |

Abreviaturas: CTCAE = Criterios frecuentes de terminología para eventos adversos.

<sup>a</sup> En caso de requerir factores de crecimiento de células sanguíneas, suspender la administración de Verzenio durante al menos 48 horas después de la última administración del factor de crecimiento de células sanguíneas y hasta que la toxicidad se resuelva a Grado  $\leq 2$ . Reanudar a la *siguiente dosis más baja*, a menos que ya se haya hecho por la toxicidad que dio lugar al uso del factor de crecimiento. Use el factor de crecimiento de acuerdo con las guías terapéuticas vigentes

Tabla 3: Modificación y Manejo de la Dosis de VERZENIO® - Diarrea

| Al primer signo de evacuaciones sueltas, comenzar el tratamiento con agentes antidiarreicos y aumentar la ingesta de líquidos orales. |  |
|---|--|
| Grado CTCAE   | Modificaciones de la Dosis de Verzenio   |
| Grado 1   | No se requiere modificación de la dosis.   |
| Grado 2   | Si la toxicidad no se resuelve al cabo de 24 horas a Grado $\leq 1$ , suspender la administración hasta la resolución.<br>No se requiere reducción de dosis. |
| Grado 2 que persiste o recurre después de reanudar a la misma dosis a pesar de aplicar las máximas medidas de apoyo                   | Suspender la administración hasta que la toxicidad se resuelva a $\leq$ Grado 1.<br>Reanudar a la <i>siguiente dosis más baja</i> .                          |
| Grado 3 o 4 o requiere hospitalización  | Suspender la administración hasta que la toxicidad se resuelva a Grado $\leq 1$ .<br>Reanudar a la <i>siguiente dosis más baja</i> .                         |

Tabla 4: Modificación y Manejo de la Dosis de VERZENIO® - Hepatototoxicidad

|  |   |
|--|---|
| <b>Vigilar ALT, AST y bilirrubina sérica antes de iniciar la terapia con VERZENIO<sup>®</sup>, cadados semanas durante los primeros dos meses, mensualmente durante los dos meses siguientes, y cuando esté clínicamente indicado.</b> |   |
| <b>Grado CTCAE para ALT y AST</b>  | <b>Modificaciones de la Dosis de VERZENIO<sup>®</sup></b>   |
| <b>Grado 1 (&gt;LSN-3,0 x LSN)<br/>Grado 2 (&gt;3,0-5,0 x LSN),<br/>SIN incremento en bilirrubina total arriba de 2 x LSN</b>  | <b>No se requiere modificación de la dosis.</b>   |
| <b>Grado 2 Persistente o Recurrente, o<br/>Grado 3 (&gt;5,0-20,0 x LSN),<br/>SIN incremento en bilirrubina total arriba de 2 x LSN</b>   | <b>Suspender la administración hasta que la toxicidad se resuelva a basal o Grado 1.<br/>Reanudar a la <i>siguiente dosis más baja</i>.</b> |
| <b>Elevación en AST y/o ALT &gt; 3 x LSN CON bilirrubina total &gt; 2 x LSN, en ausencia de colestasis</b>   | <b>Discontinuar VERZENIO<sup>®</sup></b>  |
| <b>Grado 4 (&gt;20,0 x LSN)</b>  | <b>Discontinuar VERZENIO<sup>®</sup></b>  |

Abreviaturas: ALT = aminotransferasa de alanina, AST = aminotransferasa de aspartato, LSN = límite superior normal.

**Tabla 5. Modificación y Manejo de la Dosis de VERZENIO<sup>®</sup> - Enfermedad Pulmonar Intersticial/Neumonitis**

|   |   |
|---|---|
| <b>Grado CTCAE</b>  | <b>Modificaciones de la Dosis de VERZENIO<sup>®</sup></b>   |
| <b>Grado 1 o 2</b>  | <b>No se requiere modificación de la dosis.</b>   |
| <b>Toxicidad Grado 2 persistente o recurrente la cual no se resuelve o disminuye a Grado 1 o basal con las máximas medidas de apoyo dentro de 7 días.</b> | <b>Suspender la administración hasta que la toxicidad se resuelva a basal o Grado 1.<br/>Reanudar a la <i>siguiente dosis más baja</i>.</b> |
| <b>Grado 3 o 4</b>  | <b>Descontinuar VERZENIO<sup>®</sup></b>  |

**Tabla 6. Modificación y Manejo de la Dosis de VERZENIO<sup>®</sup> - Eventos Tromboembólicos Venosos (ETVs)**

|                                |   |
|--------------------------------|---|
| <b>Grado CTCAE</b>             | <b>Modificación de la Dosis de VERZENIO<sup>®</sup></b>   |
| <b>Cáncer de Mama Temprano</b> |   |
| <b>Cualquier Grado</b>         | <b>Suspender la administración y tratar según indicación clínica.<br/>Reanudar VERZENIO<sup>®</sup> cuando el paciente se encuentre clínicamente estable.</b> |

| Grado CTCAE                                  | Modificación de la Dosis de VERZENIO®   |
|--|---|
| <b>Cáncer de Mama Avanzado o Metastásico</b> |   |
| Grado 1 o 2                                  | No se requiere modificación de la dosis.  |
| Grado 3 o 4                                  | Suspender la administración y tratar según indicación clínica.<br>Reanudar VERZENIO® cuando el paciente se encuentre clínicamente estable |

**Tabla 7: Modificación y Manejo de la dosis de VERZENIO® - Otras Toxicidades<sup>a</sup>**

| Grado CTCAE   | Modificación de la Dosis de Verzenio   |
|---|--|
| Grado 1 o 2   | No se requiere modificación de la dosis.   |
| Toxicidad Grado 2 persistente a recurrente la cual no se resuelve o disminuye a Grado 1 o basal con las máximas medidas de apoyo dentro de 7 días | Suspender la administración hasta que la toxicidad se resuelva a basal o a Grado $\leq 1$ .<br>Reanudar a la <i>siguiente dosis más baja</i> . |
| Grado 3 o 4   | Suspender la administración hasta que la toxicidad se resuelva a basal o Grado $\leq 1$ .<br>Reanudar a la <i>siguiente dosis más baja</i> .   |

<sup>a</sup> Excluyendo diarrea, toxicidad hematológica, hepatotoxicidad, enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis y ETVs.

Consultar la Información para Prescribir para las modificaciones de la dosis y otra información relevante sobre seguridad cuando se administre concomitantemente a una terapia endocrina.

**Modificación de la Dosis para Uso con Inhibidores Potentes y Moderados del CYP3A**  
Evite el uso concomitante con el ketoconazol, un potente inhibidor del CYP3A.

Con el uso concomitante de inhibidores potentes del CYP3A distintos del ketoconazol, en pacientes con dosis iniciales recomendadas de 200 mg dos veces al día o 150 mg dos veces al día, reducir la dosis de VERZENIO® a 100 mg dos veces al día. En pacientes que hayan tenido una reducción de la dosis a 100 mg dos veces al día a causa de eventos adversos, reducir todavía más la dosis de VERZENIO® a 50 mg dos veces al día. Si un paciente que está recibiendo VERZENIO® suspende un inhibidor potente del CYP3A, incrementar la dosis de VERZENIO® (después de 3-5 vidas medias del inhibidor) a la dosis que se utilizaba antes de haber iniciado la administración del inhibidor potente.

222

Acta No. 06 de 2025 SEMPB Cuarta parte  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Con el uso concomitante de inhibidores moderados de CYP3A, monitoree las reacciones adversas y considere reducir la dosis de VERZENIO® en decrementos de 50 mg como se demuestra en la Tabla 1, si es necesario.

#### **Modificación de la Dosis en Pacientes con Insuficiencia Hepática Grave**

En el caso de pacientes con insuficiencia hepática grave (Child Pugh-C), reducir la frecuencia de administración de VERZENIO® a una vez al día.

Consulte los requisitos para la modificación de la dosis por insuficiencia hepática grave en la Información para el Médico de la terapia endocrina cuando se coadministre.

#### **Modificación de precauciones o advertencias**

#### **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO**

##### **Diarrea**

En cuatro estudios clínicos con 3691 pacientes, la diarrea se presentó en el 81% al 90% de los pacientes que recibieron VERZENIO®. La diarrea de Grado 3 se presentó en el 8% al 20% de los pacientes que recibieron VERZENIO®.

La mayoría de los pacientes experimentaron diarrea durante el primer mes de administración de VERZENIO®. La mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición del primer evento de diarrea varió entre 6 y 8 días, y la mediana de la duración de la diarrea para los Grados 2 y 3 osciló entre 6 y 11 días y entre 5 y 8 días, respectivamente. En todos los estudios, entre el 19% y el 26% de los pacientes con diarrea requirieron suspender VERZENIO® y entre el 13% y el 23% requirieron una reducción de la dosis.

Se debe indicar a los pacientes que al primer signo de evacuaciones sueltas deberán iniciar terapia antidiarreica, como loperamida, incrementar los líquidos orales y notificar a su profesional médico a fin de recibir instrucciones adicionales y un seguimiento apropiado. En el caso de diarrea Grado 3 o 4, o diarrea que requiera de hospitalización, se debe suspender VERZENIO® hasta que la toxicidad se resuelva a Grado  $\leq 1$ , y entonces reanudar la administración de VERZENIO® a la siguiente dosis más baja.

##### **Neutropenia**

En cuatro estudios clínicos con 3691 pacientes, la neutropenia se presentó en el 37% al 46% de los pacientes que recibieron VERZENIO®. Ocurrió un descenso Grado  $\geq 3$  en el recuento de neutrófilos (con base en los hallazgos de laboratorio) en el 19% al 32% de los pacientes que recibieron VERZENIO®. La mediana del tiempo transcurrido hasta el primer episodio de neutropenia Grado  $\geq 3$  osciló entre 29 y 33 días, y la mediana de duración de la neutropenia Grado  $\geq 3$  osciló entre 11 y 16 días.

Se ha reportado neutropenia febril en  $<1\%$  de los pacientes expuestos a VERZENIO® en todos los estudios. Se observaron dos muertes debido a sepsis neutropénica en MONARCH 2. Se debe informar a los pacientes que reporten de inmediato cualquier episodio de fiebre a su médico.

Vigile los recuentos sanguíneos completos antes del comienzo de la terapia con VERZENIO®, cada dos semanas durante los primeros dos meses, mensualmente durante los siguientes dos meses, y cuando estén clínicamente indicadas. Se recomienda interrumpir la administración, reducir la dosis o demorar el inicio de los ciclos de tratamiento en los pacientes que desarrollan neutropenia Grado 3 o 4.

#### **Enfermedad Pulmonar Intersticial (ILD, por sus siglas en inglés) o Neumonitis**

Se puede presentar ILD o neumonitis en los pacientes tratados con VERZENIO® y otros inhibidores de la CDK4/6.

En los pacientes tratados con VERZENIO® en cáncer de mama temprano (monarchE, N=2791), el 3% de los pacientes presentaron ILD o neumonitis de cualquier Grado: el 0,4% tenían de Grado 3 o 4, y hubo una fatalidad (0,1%).

En los pacientes tratados con VERZENIO® en cáncer de mama avanzado o metastásico (MONARCH 1, MONARCH 2 y MONARCH 3, N=900), el 3,3% de los pacientes presentaron ILD o neumonitis de cualquier Grado: 0,6% tenían de Grado 3 o 4, y el 0,4% tuvieron resultados fatales. Se han observado casos adicionales de ILD o neumonitis durante el periodo de post-comercialización, en los que se notificaron fatalidades.

Supervise a los pacientes para los síntomas pulmonares indicativos de ILD o neumonitis. Los síntomas pueden incluir hipoxia, tos, disnea o infiltrados intersticiales en los exámenes radiológicos. Se deben excluir las causas infecciosas, neoplásicas y de otro tipo para estos síntomas por medio de investigaciones apropiadas.

Se recomienda suspender o reducir la dosis en los pacientes que desarrollen ILD o neumonitis persistente o recurrente de Grado 2. Discontinuar de forma permanente el tratamiento con VERZENIO® en todos los pacientes con Grado 3 o 4 de ILD o neumonitis.

#### **Hepatotoxicidad**

Se notificaron ALT de Grado  $\geq 3$  (2 a 6%) y AST (2 a 3%) en pacientes tratados con VERZENIO®

En tres estudios clínicos con 3559 pacientes (monarchE, MONARCH 2, MONARCH 3) la mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio de los incrementos de ALT de Grado  $\geq 3$  osciló entre 57 y 87 días y la mediana del tiempo transcurrido hasta su resolución a un Grado  $< 3$  fue de 13 a 14 días. La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio de los incrementos de AST de Grado  $\geq 3$  osciló entre 71 y 185 días y la mediana del tiempo hasta su resolución a un Grado  $< 3$  fue de 11 y 15 días.

Vigile las pruebas de función hepática (PFH) antes del comienzo de la terapia con VERZENIO®, cada dos semanas durante los primeros dos meses, mensualmente durante los dos meses siguientes, y cuando esté clínicamente indicado. Se recomienda interrumpir la administración, reducir la dosis, suspender la administración o demorar el comienzo de los ciclos terapéuticos en los pacientes que desarrollen elevación de las transaminasas hepáticas persistentes o recurrentes de Grado 2, o cualquier elevación de las transaminasas hepáticas de Grados 3 o 4

### **Tromboembolismo Venoso**

En tres estudios clínicos con 3559 pacientes (monarchE, MONARCH 2, MONARCH 3) se han reportado eventos tromboembólicos venosos en el 2% al 5% de los pacientes tratados con VERZENIO®.

Los eventos tromboembólicos venosos incluyeron trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, trombosis venosa pélvica, trombosis del seno venoso cerebral, trombosis de la vena subclavia y axilar y trombosis de la vena cava inferior.

En todo el programa de desarrollo clínico se han reportado muertes a causa de tromboembolia venosa en pacientes tratados con VERZENIO®.

VERZENIO® no se ha estudiado en pacientes con cáncer de mama temprano que tenían antecedentes de tromboembolismo venoso. Vigile a los pacientes para detectar signos y síntomas de trombosis venosa y embolia pulmonar y tratar según resulte médicamente apropiado. Se recomienda la interrupción de la dosis para pacientes con cáncer de mama temprano con un evento tromboembólico venoso de cualquier Grado y para pacientes con cáncer de mama avanzado o metastásico con un evento tromboembólico venoso de Grado 3 o 4.

### **Eventos tromboembólicos arteriales**

Los eventos tromboembólicos arteriales (ETA) graves, incluidos el accidente cerebrovascular isquémico y el infarto de miocardio, se han notificado con mayor frecuencia en los grupos de tratamiento con abemaciclib en estudios de cáncer de mama metastásico cuando se administran en combinación con terapias endocrinas. No se ha establecido una asociación causal. Se deben considerar los beneficios y los riesgos de continuar con abemaciclib en pacientes que experimentan un ETA grave.

### **Toxicidad Embrio-Fetal**

Con base en los hallazgos de los estudios en animales y el mecanismo de acción, VERZENIO® puede ocasionar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. En los estudios de reproducción en animales, la administración de abemaciclib a ratas en gestación durante el periodo de organogénesis ocasionó teratogenicidad y disminución del peso fetal a exposiciones maternas que fueron similares a la exposición clínica en humanos con base en el área bajo la curva (AUC) a la dosis máxima recomendada en humanos.

Informar a las mujeres embarazadas del potencial riesgo para un feto. Informar a las mujeres con potencial reproductivo que utilicen anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con VERZENIO® y durante al menos tres semanas después de la última dosis.

### **Modificación de reacciones adversas**

#### **REACCIONES ADVERSAS**

Las siguientes reacciones adversas se comentan con mayor detalle en otras secciones de la información sobre el producto:

- Diarrea (ver sección Advertencias y Precauciones Especiales de Uso).

- Neutropenia (ver sección Advertencias y Precauciones Especiales de Uso).
- ILD o Neumonitis (ver sección Advertencias y Precauciones Especiales de Uso).
- Hepatotoxicidad (ver sección Advertencias y Precauciones Especiales de Uso).
- Tromboembolia Venosa (ver sección Advertencias y Precauciones Especiales de Uso).

#### Experiencia en los estudios clínicos

Debido a que los estudios clínicos se llevan a cabo bajo condiciones ampliamente variables, no es posible comparar de manera directa las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un fármaco con las tasas de los estudios clínicos de otro fármaco y puede ser que no reflejen las tasas observadas en la práctica.

La población de seguridad descrita en la sección de Advertencias y Precauciones refleja la exposición a VERZENIO® en 3691 pacientes de cuatro estudios clínicos: monarchE, MONARCH 1, MONARCH 2 y MONARCH 3. La población de seguridad incluye la exposición a VERZENIO® como agente único a dosis de 200 mg dos veces al día en 132 pacientes con MONARCH 1 y a VERZENIO® a dosis de 150 mg dos veces al día en 3559 pacientes administrados en combinación con terapia endocrina en monarchE, MONARCH 2 y MONARCH 3. La mediana de duración de la exposición osciló entre 4,5 meses en MONARCH 1 y 24 meses en monarchE. Las reacciones adversas más comunes (incidencia  $\geq 20\%$ ) en los estudios clínicos, fueron: diarrea, neutropenia, náuseas, dolor abdominal, infecciones, fatiga, anemia, leucopenia, disminución del apetito, vómitos, dolor de cabeza, alopecia y trombocitopenia.

#### Cáncer de Mama Temprano

##### monarchE: VERZENIO® en Combinación con Terapia Endocrina como Tratamiento Adyuvante

*Pacientes adultos con cáncer de mama temprano HR+, HER2-, ganglio positivo con alto riesgo de recurrencia.*

La seguridad de VERZENIO® se evaluó en monarchE, un estudio con 5591 pacientes adultos que recibieron VERZENIO® más terapia endocrina o terapia endocrina sola (ver sección Estudios Clínicos). Los pacientes fueron aleatorizados para recibir 150 mg de VERZENIO® por vía oral, dos veces al día, más terapia endocrina o terapia endocrina sola, durante el período de dos años o hasta que se cumplieran los criterios de interrupción. La mediana de duración del tratamiento con VERZENIO® fue de 24 meses.

Las reacciones adversas de grado 3 o 4 notificadas con mayor frecuencia ( $\geq 5\%$ ) fueron neutropenia, leucopenia, diarrea y linfopenia.

Se produjeron reacciones adversas fatales en el 0,8% de los pacientes que recibieron VERZENIO® más tratamiento endocrino, incluyendo: insuficiencia cardíaca (0,1%), paro cardíaco, infarto de miocardio, fibrilación ventricular, hemorragia cerebral, accidente cerebrovascular, neumonitis, hipoxia, diarrea y trombosis de la arteria mesentérica (0,03% cada uno).

Se notificó la suspensión permanente del tratamiento con VERZENIO® debido a una reacción adversa en el 19% de los pacientes, además de la terapia endocrina. De los pacientes que recibieron terapia endocrina sola, el 1% suspendió permanentemente el tratamiento debido a una reacción adversa. Las reacciones adversas más frecuentes que condujeron a la suspensión de VERZENIO® fueron diarrea (5%), fatiga (2%) y neutropenia (0,9%).

La interrupción de la dosis de VERZENIO® debido a una reacción adversa ocurrieron en el 62% de los pacientes que recibieron VERZENIO® más terapia endocrina. Las reacciones adversas que condujeron a la interrupción de la dosis de VERZENIO® en el  $\geq 5\%$  de los pacientes fueron diarrea (20%), neutropenia (16%), leucopenia (7%) y fatiga (5%).

Las reducciones de la dosis de VERZENIO® debidas a una reacción adversa ocurrieron en el 44% de los pacientes que recibieron VERZENIO® más tratamiento endocrino. Las reacciones adversas que condujeron a reducciones de las dosis de VERZENIO® en un  $\geq 5\%$  fueron diarrea (17%), neutropenia (8%) y fatiga (5%).

Las reacciones adversas más frecuentes ( $\geq 20\%$ ) notificadas en el grupo de VERZENIO® más terapia endocrina, y un  $\geq 2\%$  más que el grupo de terapia endocrina sola, fueron: diarrea, infecciones, neutropenia, fatiga, leucopenia, náuseas, anemia y cefalea. Las reacciones adversas se muestran en la Tabla 8 y las alteraciones de laboratorio se muestran en la Tabla 9.

**Tabla 8. Reacciones Adversas ( $\geq 10\%$ ) en los Pacientes que Recibieron VERZENIO® más Terapia Endocrina [con una diferencia entre los grupos de  $\geq 2\%$ ] en monarchE**

|   | VERZENIO® más Terapia Endocrina<br>N=2791 |              |              | Terapia Endocrina sola<br>N=2800   |              |              |
|---|---|--------------|--------------|------------------------------------|--------------|--------------|
|   | Todos los Grados <sup>a</sup><br>%        | Grado 3<br>% | Grado 4<br>% | Todos los Grados <sup>b</sup><br>% | Grado 3<br>% | Grado 4<br>% |
| <b>Trastornos Gastrointestinales</b>                                    |   |              |              |                                    |              |              |
| Diarrea   | 84  | 8            | 0            | 9                                  | 0.2          | 0            |
| Náusea  | 30  | 0.5          | 0            | 9                                  | <0.1         | 0            |
| Vómito  | 18  | 0.5          | 0            | 4.6                                | 0.1          | 0            |
| Estomatitis <sup>c</sup>  | 14  | 0.1          | 0            | 5                                  | 0            | 0            |
| <b>Infecciones e Infestaciones</b>                                      |   |              |              |                                    |              |              |
| Infecciones <sup>d</sup>  | 51  | 4.9          | 0.6          | 39                                 | 2.7          | 0.1          |
| <b>Trastornos Generales y Condiciones en el Sitio de Administración</b> |   |              |              |                                    |              |              |
| Fatiga <sup>e</sup>   | 41  | 2.9          | 0            | 18                                 | 0.1          | 0            |
| <b>Trastornos del Sistema Nervioso</b>                                  |   |              |              |                                    |              |              |
| Dolor de cabeza   | 20  | 0.3          | 0            | 15                                 | 0.2          | 0            |
| Mareos  | 11  | 0.1          | 0            | 7                                  | <0.1         | 0            |
| <b>Trastornos del Metabolismo y la Nutrición</b>                        |   |              |              |                                    |              |              |
| Disminución del apetito   | 12  | 0.6          | 0            | 2.4                                | <0.1         | 0            |
| <b>Trastornos de la Piel y el Tejido Subcutáneo</b>                     |   |              |              |                                    |              |              |
| Erupciones cutáneas <sup>f</sup>  | 11  | 0.4          | 0            | 4.5                                | 0            | 0            |
| Alopecia  | 11  | 0            | 0            | 2.7                                | 0            | 0            |

<sup>a</sup> Incluye las siguientes reacciones adversas fatales: diarrea (n=1) e infecciones (n=4)

<sup>b</sup> Incluye las siguientes reacciones adversas fatales: infecciones (n=5)

<sup>c</sup> Incluye ulceración bucal, inflamación de la mucosa, dolor orofaríngeo, estomatitis.

<sup>d</sup> Incluye todos los términos preferidos reportados que forman parte de la clase de órganos del sistema de infecciones e infestaciones. Las infecciones más comunes (>5%) incluyen infección del tracto respiratorio superior, infección del tracto urinario y nasofaringitis.

<sup>e</sup> Incluye astenia, fatiga.

<sup>f</sup> Incluye erupción exfoliativa, erupción mucocutánea, erupción cutánea, erupción eritematosa, erupción folicular, erupción generalizada, erupción macular, erupción maculo-papular, erupción morbiliforme, erupción papular, erupción papulosa, erupción pruriginosa, erupción vesicular, erupción vulvovaginal.

**Las reacciones adversas clínicamente relevantes en el <10% de los pacientes que recibieron VERZENIO® en combinación con Terapia Endocrina en monarchE, incluyen:**

- prurito 9%
- dispepsia 8%
- trastornos en las uñas 6% (incluye trastorno del lecho ungueal, inflamación del lecho ungueal, decoloración de las uñas, trastorno de las uñas, distrofia de las uñas, pigmentación de las uñas, surcos en las uñas, toxicidad de las uñas, onicalgia, onicoclasia, onicolisis, onicomadesis)
- aumento del lagrimeo 6%
- disgeusia 5,0%
- ILD o neumonitis 3% (incluye neumonitis, neumonitis por radiación, enfermedad pulmonar intersticial, fibrosis pulmonar, neumonía organizada, fibrosis pulmonar por radiación, opacidad pulmonar, sarcoidosis)

- eventos tromboembólicos venosos 3% (incluye trombosis en el sitio del catéter, trombosis venosa cerebral, trombosis venosa profunda, trombosis relacionada con dispositivos, embolia, trombosis venosa hepática, oclusión de la vena yugular, trombosis de la vena yugular, trombosis de la vena ovárica, trombosis de la vena porta, embolia pulmonar, trombosis de la vena subclavia, trombosis venosa de la extremidad).

**Tabla 9. Alteraciones de Laboratorio ( $\geq 10\%$ ) en los Pacientes que Recibieron VERZENIO® más Terapia Endocrina [con una diferencia entre los grupos de  $\geq 2\%$ ] en monarchE**

|  | VERZENIO® más Terapia Endocrina<br>N=2791 |           |           | Terapia Endocrina sola<br>N=2800 |           |           |
|--|---|-----------|-----------|----------------------------------|-----------|-----------|
|  | Todos los Grados %                        | Grado 3 % | Grado 4 % | Todos los Grados %               | Grado 3 % | Grado 4 % |
| Incremento de creatinina               | 99  | 0.5       | 0         | 91                               | <0.1      | 0         |
| Descenso en el recuento de leucocitos  | 89  | 19        | <0.1      | 28                               | 1.1       | 0         |
| Descenso en el recuento de neutrófilos | 84  | 18        | 0.7       | 23                               | 1.6       | 0.3       |
| Anemia                                 | 68  | 1.0       | 0         | 17                               | 0.1       | 0         |
| Descenso en el recuento de linfocitos  | 59  | 13        | 0.2       | 24                               | 2.4       | 0.1       |
| Descenso en el recuento de plaquetas   | 37  | 0.7       | 0.2       | 10                               | 0.1       | 0.1       |
| Incremento de ALT                      | 37  | 2.5       | <0.1      | 24                               | 1.2       | 0         |
| Incremento de AST                      | 31  | 1.5       | <0.1      | 18                               | 0.9       | 0         |
| Hipocalemia                            | 11  | 1.2       | 0.1       | 3.8                              | 0.1       | 0.1       |

### **Cáncer de Mama Avanzado o Metastásico**

#### **MONARCH 3: VERZENIO® en Combinación con un Inhibidor de Aromatasa (Anastrozol o Letrozol) como terapia endocrina inicial**

*Mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama HR+, HER2-, locorregionalmente recurrente o metastásico, sin terapia sistémica previa en esta fase de la enfermedad*

La seguridad de VERZENIO® se evaluó en MONARCH 3, un estudio de 488 mujeres que recibieron VERZENIO® más un inhibidor de aromatasa o placebo más un inhibidor de aromatasa. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir 150 mg de VERZENIO® o placebo por vía oral dos veces al día, más anastrozol o letrozol una vez al día a criterio del médico. La mediana de la duración del tratamiento fue de 15,1 meses en el grupo de VERZENIO® y de 13,9 meses en el grupo de placebo.

Las reacciones adversas de Grado 3 o 4 notificadas con mayor frecuencia ( $\geq 5\%$ ) fueron neutropenia, diarrea, leucopenia, aumento de ALT y anemia.

Se reportaron fatalidades durante el tratamiento o durante el seguimiento de 30 días, independientemente de la causalidad, en 11 casos (3%) en los pacientes tratados con VERZENIO® más un inhibidor de aromatasa versus 3 casos (2%) en los pacientes tratados con placebo más un inhibidor de aromatasa. Las causas de muerte en los pacientes que recibieron VERZENIO® más un inhibidor de aromatasa incluyeron: 3 (0,9%) muertes de pacientes a causa de la enfermedad subyacente, 3 (0,9%) debido a infección pulmonar, 3 (0,9%) por evento de VTE, 1 (0,3%) a causa de neumonitis y 1 (0,3%) debido a infarto cerebral.

Se notificó la suspensión permanente del tratamiento debido a un evento adverso en el 13% de los pacientes que recibieron VERZENIO® más un inhibidor de aromatasa y en el 3% de los pacientes que recibieron placebo más un inhibidor de aromatasa. Las reacciones adversas que condujeron la suspensión permanente en los pacientes que recibieron VERZENIO® más un inhibidor de aromatasa fueron diarrea (2%), incremento de ALT (2%), infección (1%), eventos tromboembólicos venosos (1%), neutropenia (0,9%), insuficiencia renal (0,9%), incremento de AST (0,6%), disnea (0,6%), fibrosis pulmonar (0,6%) y anemia, exantema, pérdida de peso y trombocitopenia (cada uno 0,3%).

La interrupción de la dosis de VERZENIO® debido a una reacción adversa ocurrieron en el 56% de los pacientes que recibieron VERZENIO® más anastrozol o letrozol. Las reacciones adversas que condujeron a la interrupción de la dosis de VERZENIO® en el  $\geq 5\%$  de los pacientes fueron neutropenia (16%) y diarrea (15%).

Ocurrieron reducciones de la dosis debido a una reacción adversa en el 43% de los pacientes que recibieron VERZENIO® más anastrozol o letrozol. Las reacciones adversas que ocasionaron reducciones de la dosis en  $\geq 5\%$  de los pacientes fueron diarrea y neutropenia. Ocurrieron reducciones de la dosis de VERZENIO® a causa de diarrea de cualquier grado en el 13% de los pacientes que recibieron VERZENIO® más un inhibidor de aromatasa en comparación con el 2% de los pacientes que recibieron placebo más un inhibidor de aromatasa. Ocurrieron reducciones de la dosis de VERZENIO® a causa de neutropenia de cualquier grado en el 11% de los pacientes que recibieron VERZENIO® más un inhibidor de aromatasa en comparación con el 0,6% de los pacientes que recibieron placebo más un inhibidor de aromatasa.

Las reacciones adversas más frecuentes reportadas ( $\geq 20\%$ ) en el grupo de VERZENIO® y un  $\geq 2\%$  más que en el grupo de placebo fueron: diarrea, neutropenia, fatiga, infecciones, náuseas, dolor abdominal, anemia, vómito, alopecia, pérdida del apetito y leucopenia. Las reacciones adversas se muestran en la Tabla 10 y las alteraciones de laboratorio se muestran en la Tabla 11.

La incidencia de diarrea fue mayor durante el primer mes de administración de VERZENIO®. La mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición del primer evento de diarrea fue de 8 días, y la mediana de duración de la diarrea Grado 2 y Grado 3 fue de 11 días y 8 días, respectivamente. La mayoría de los eventos de diarrea se recuperaron o se resolvieron (88%) con tratamiento de apoyo y/o reducciones de la dosis.

El 19% de los pacientes con diarrea tuvieron que omitir una dosis y el 13% requirieron reducción de la dosis. La mediana del tiempo transcurrido hasta la primera reducción de la dosis a causa de diarrea fue de 38 días.

**Tabla 10: Reacciones Adversas ( $\geq 10\%$ ) en los Pacientes que Recibieron VERZENIO® más Anastrozol o Letrozol [con una diferencia entre los grupos de  $\geq 2\%$ ] en MONARCH 3**

|   | VERZENIO® más Anastrozol o Letrozol<br>N=327 |           |           | Placebo más Anastrozol o Letrozol<br>N=161 |           |           |
|---|--|-----------|-----------|--|-----------|-----------|
|   | Todos los Grados %                           | Grado 3 % | Grado 4 % | Todos los Grados %                         | Grado 3 % | Grado 4 % |
| <b>Trastornos Gastrointestinales</b>                                    |  |           |           |  |           |           |
| Diarrea   | 81   | 9         | 0         | 30   | 1.2       | 0         |
| Náusea  | 39   | 0.9       | 0         | 20   | 1.2       | 0         |
| Dolor abdominal   | 29   | 1.2       | 0         | 12   | 1.2       | 0         |
| Vómito  | 28   | 1.2       | 0         | 12   | 1.9       | 0         |
| Constipación  | 16   | 0.6       | 0         | 12   | 0         | 0         |
| <b>Infecciones e Infestaciones</b>                                      |  |           |           |  |           |           |
| Infecciones <sup>a</sup>  | 39   | 4.0       | 0.9       | 29   | 2.5       | 0.6       |
| <b>Trastornos Generales y Condiciones en el Sitio de Administración</b> |  |           |           |  |           |           |
| Fatiga  | 40   | 1.8       | 0         | 32   | 0         | 0         |
| Enfermedad tipo influenza   | 10   | 0         | 0         | 8  | 0         | 0         |
| <b>Trastornos de la Piel y el Tejido Subcutáneo</b>                     |  |           |           |  |           |           |
| Alopecia  | 27   | 0         | 0         | 11   | 0         | 0         |
| Exantema  | 14   | 0.9       | 0         | 5  | 0         | 0         |
| Prurito   | 13   | 0         | 0         | 9  | 0         | 0         |
| <b>Trastornos del Metabolismo y la Nutrición</b>                        |  |           |           |  |           |           |
| Disminución del apetito   | 24   | 1.2       | 0         | 9  | 0.6       | 0         |
| <b>Análisis</b>   |  |           |           |  |           |           |
| Disminución en el peso  | 10   | 0.6       | 0         | 3.1  | 0.6       | 0         |
| <b>Trastornos Respiratorios, Torácicos y del Mediastino</b>             |  |           |           |  |           |           |
| Tos   | 13   | 0         | 0         | 9  | 0         | 0         |
| Disnea  | 12   | 0.6       | 0.3       | 6  | 0.6       | 0         |
| <b>Trastornos del Sistema Nervioso</b>                                  |  |           |           |  |           |           |
| Mareo   | 11   | 0.3       | 0         | 9  | 0         | 0         |

<sup>a</sup> Incluye todos los términos preferidos reportados que forman parte de la clase de sistema de órganos de Infecciones e Infestaciones. Las infecciones ( $> 1\%$ ) más frecuentes incluyeron infección de vías respiratorias altas, infección pulmonar y faringitis.

Otras reacciones adversas adicionales en MONARCH 3 incluyen eventos tromboembólicos venosos (trombosis venosa profunda, embolia pulmonar y trombosis venosa pélvica), los cuales se reportaron en el 5% de los pacientes tratados con VERZENIO® más anastrozol o letrozol en comparación con el 0,6% de los pacientes tratados con anastrozol o letrozol más placebo.

**Tabla 11: Alteraciones de Laboratorio ( $\geq 10\%$ ) en los Pacientes que Recibieron VERZENIO® más Anastrozol o Letrozol [con una diferencia entre los grupos de  $\geq 2\%$ ] en MONARCH 3**

| Alteración de Laboratorio              | VERZENIO® más Anastrozol o Letrozol<br>N=327 |           |           | Placebo más Anastrozol o Letrozol<br>N=161 |           |           |
|--|--|-----------|-----------|--|-----------|-----------|
|  | Todos los Grados %                           | Grado 3 % | Grado 4 % | Todos los Grados %                         | Grado 3 % | Grado 4 % |
| Incremento de creatinina               | 98   | 2.2       | 0         | 84   | 0         | 0         |
| Descenso en el recuento de leucocitos  | 82   | 13        | 0         | 27   | 0.6       | 0         |
| Anemia                                 | 82   | 1.6       | 0         | 28   | 0         | 0         |
| Descenso en el recuento de neutrófilos | 80   | 19        | 2.9       | 21   | 2.6       | 0         |
| Descenso en el recuento de linfocitos  | 53   | 7         | 0.6       | 26   | 1.9       | 0         |
| Descenso en el recuento de plaquetas   | 36   | 1.3       | 0.6       | 12   | 0.6       | 0         |
| Incremento de ALT                      | 48   | 6         | 0.6       | 25   | 1.9       | 0         |
| Incremento de AST                      | 37   | 3.8       | 0         | 23   | 0.6       | 0         |

### **Incremento de la Creatinina**

Se ha demostrado que abemaciclib incrementa la creatinina sérica debido a la inhibición de los transportadores de secreción tubular renal, sin afectar la función glomerular. En los estudios clínicos, los incrementos en la creatinina sérica (media de incremento, 0,2-0,3 mg/dL) ocurrieron dentro del primer ciclo de administración de VERZENIO® de 28 días, se mantuvieron elevados, aunque estables a lo largo del periodo de tratamiento, y fueron reversibles con la discontinuación del tratamiento. Podrían considerarse marcadores alternativos tales como BUN, cistatina C o GFR calculada, los cuales no se basan en la creatinina, con el fin de determinar si se deteriora la función renal.

### **MONARCH 2: VERZENIO® en Combinación con Fulvestrant**

*Mujeres con cáncer de mama avanzado o metastásico HR+, HER2- con progresión de la enfermedad durante o después de terapia endocrina adyuvante o metastásica previa*

Se evaluó la seguridad de VERZENIO® (150 mg dos veces al día) más fulvestrant (500 mg) versus placebo más fulvestrant en MONARCH 2. Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a VERZENIO® en 441 pacientes con cáncer de mama avanzado HR+, HER2- los cuales recibieron al menos una dosis de VERZENIO® más fulvestrant en MONARCH 2.

La mediana de duración del tratamiento fue de 12 meses en los pacientes que recibieron VERZENIO® más fulvestrant y de 8 meses en los pacientes que recibieron placebo más fulvestrant.

Las reacciones adversas de Grado 3 o 4 notificadas con mayor frecuencia ( $\geq 5\%$ ) fueron neutropenia, diarrea, leucopenia, anemia e infecciones.

Se reportaron fatalidades durante el tratamiento o el seguimiento de 30 días, independientemente de la causalidad, en 18 casos (4%) de los pacientes tratados con VERZENIO® más fulvestrant versus 10 casos (5%) de pacientes tratados con placebo más fulvestrant. Las causas de muerte en los pacientes que recibieron VERZENIO® más fulvestrant incluyeron: 7 (2%) muertes de los pacientes a causa de la enfermedad subyacente, 4 (0,9%) debido a sepsis, 2 (0,5%) por neumonitis, 2 (0,5%) a causa de hepatotoxicidad y 1 (0,2%) por infarto cerebral.

Se reportó la suspensión permanente del tratamiento a causa de un evento adverso en el 9% de los pacientes que recibieron VERZENIO® más fulvestrant y en el 3% de los pacientes que recibieron placebo más fulvestrant. Las reacciones adversas que dieron lugar a la suspensión permanente en los pacientes que recibieron VERZENIO® más fulvestrant fueron infección (2%), diarrea (1%), hepatotoxicidad (1%), fatiga (0,7%), náusea (0,2%), dolor abdominal (0,2%), falla renal aguda (0,2%) e infarto cerebral (0,2%).

La interrupción de la dosis de VERZENIO® debido a una reacción adversa ocurrieron en el 52% de los pacientes que recibieron VERZENIO® más fulvestrant. Las reacciones adversas que condujeron a la interrupción de la dosis de VERZENIO® En el  $\geq 5\%$  de los pacientes fueron diarrea (19%) y neutropenia (16%).

Ocurrieron reducciones de la dosis debido a una reacción adversa en el 43% de los pacientes que recibieron VERZENIO® más fulvestrant. Las reacciones adversas que dieron lugar a las reducciones de la dosis en  $\geq 5\%$  de los pacientes fueron diarrea (19%) y neutropenia (16%). Ocurrieron reducciones de la dosis de VERZENIO® a causa de diarrea de cualquier grado en el 19% de los pacientes que recibieron VERZENIO® más fulvestrant en comparación con el 0,4% de los pacientes que recibieron placebo y fulvestrant. Ocurrieron reducciones de la dosis de VERZENIO® a causa de neutropenia de cualquier grado en el 10% de los pacientes que recibieron VERZENIO® más fulvestrant en comparación con ningún paciente con placebo más fulvestrant.

Las reacciones adversas más frecuentemente reportadas ( $\geq 20\%$ ) en el grupo de VERZENIO® fueron: diarrea, fatiga, neutropenia, náusea, infecciones, dolor abdominal, anemia, leucopenia, pérdida del apetito, vómito y cefalea. Las reacciones adversas se muestran en la Tabla 12 y las alteraciones de laboratorio se muestran en la Tabla 13.

**Tabla 12: Reacciones adversas ( $\geq 10\%$ ) en los Pacientes que Recibieron VERZENIO® más Fulvestrant [con una diferencia entre los grupos de  $\geq 2\%$ ] en MONARCH 2**

|   | VERZENIO® más Fulvestrant<br>N=441 |           |           | Placebo más Fulvestrant<br>N=223 |           |           |
|---|------------------------------------|-----------|-----------|----------------------------------|-----------|-----------|
|   | Todos los Grados %                 | Grado 3 % | Grado 4 % | Todos los Grados %               | Grado 3 % | Grado 4 % |
| <b>Trastornos Gastrointestinales</b>                                    |                                    |           |           |                                  |           |           |
| Diarrea   | 86                                 | 13        | 0         | 25                               | 0.4       | 0         |
| Náusea  | 45                                 | 2.7       | 0         | 23                               | 0.9       | 0         |
| Dolor abdominal <sup>a</sup>  | 35                                 | 2.5       | 0         | 16                               | 0.9       | 0         |
| Vómito  | 26                                 | 0.9       | 0         | 10                               | 1.8       | 0         |
| Estomatitis   | 15                                 | 0.5       | 0         | 10                               | 0         | 0         |
| <b>Infecciones e Infestaciones</b>                                      |                                    |           |           |                                  |           |           |
| Infecciones <sup>b</sup>  | 43                                 | 5         | 0.7       | 25                               | 3.1       | 0.4       |
| <b>Trastornos Generales y Condiciones en el Sitio de Administración</b> |                                    |           |           |                                  |           |           |
| Fatiga <sup>c</sup>   | 46                                 | 2.7       | 0         | 32                               | 0.4       | 0         |
| Edema periférico  | 12                                 | 0         | 0         | 7                                | 0         | 0         |
| Pirexia   | 11                                 | 0.5       | 0.2       | 6                                | 0.4       | 0         |
| <b>Trastornos del Metabolismo y la Nutrición</b>                        |                                    |           |           |                                  |           |           |
| Pérdida del apetito   | 27                                 | 1.1       | 0         | 12                               | 0.4       | 0         |
| <b>Trastornos Respiratorios, Torácicos y del Mediastino</b>             |                                    |           |           |                                  |           |           |
| Tos   | 13                                 | 0         | 0         | 11                               | 0         | 0         |
| <b>Trastornos de la Piel y el Tejido Subcutáneo</b>                     |                                    |           |           |                                  |           |           |
| Alopecia  | 16                                 | 0         | 0         | 1.8                              | 0         | 0         |
| Purito  | 13                                 | 0         | 0         | 6                                | 0         | 0         |
| Exantema  | 11                                 | 1.1       | 0         | 4.5                              | 0         | 0         |
| <b>Trastornos del Sistema Nervioso</b>                                  |                                    |           |           |                                  |           |           |
| Cefalea   | 20                                 | 0.7       | 0         | 15                               | 0.4       | 0         |
| Disgeusia   | 18                                 | 0         | 0         | 2.7                              | 0         | 0         |
| Mareo   | 12                                 | 0.7       | 0         | 6                                | 0         | 0         |
| <b>Análisis</b>   |                                    |           |           |                                  |           |           |
| Pérdida de peso   | 10                                 | 0.2       | 0         | 2.2                              | 0.4       | 0         |

<sup>a</sup> Incluye dolor abdominal, dolor abdominal superior, dolor abdominal inferior, malestar abdominal, sensibilidad abdominal.

<sup>b</sup> Incluye infección de vías respiratorias altas, infección de vías urinarias, infección pulmonar, faringitis, conjuntivitis, sinusitis, infección vaginal, sepsis.

<sup>c</sup> Incluye astenia, fatiga.

Otras reacciones adversas adicionales en MONARCH 2 incluyeron eventos tromboembólicos venosos (trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, trombosis del seno venoso cerebral, trombosis de la vena subclavia, trombosis de la vena axilar y trombosis venosa profunda de la vena cava inferior), los cuales se reportaron en el 5% de los pacientes tratados con VERZENIO® más fulvestrant en comparación con el 0,9% de los pacientes tratados con fulvestrant más placebo.

**Tabla 13: Alteraciones de Laboratorio ( $\geq 10\%$ ) en los Pacientes que Recibieron VERZENIO® más Fulvestrant [con una diferencia entre los grupos de  $\geq 2\%$ ] en MONARCH 2**

|  | VERZENIO® más Fulvestrant<br>N=441 |           |           | Placebo más Fulvestrant<br>N=223 |           |           |
|--|------------------------------------|-----------|-----------|----------------------------------|-----------|-----------|
|  | Todos los grados %                 | Grado 3 % | Grado 4 % | Todos los grados %               | Grado 3 % | Grado 4 % |
| Incremento de creatinina               | 98                                 | 1.2       | 0         | 74                               | 0         | 0         |
| Descenso en leucocitos                 | 90                                 | 23        | 0.7       | 33                               | 0.9       | 0         |
| Descenso en el recuento de neutrófilos | 87                                 | 29        | 3.5       | 30                               | 3.7       | 0.5       |
| Anemia                                 | 84                                 | 2.6       | 0         | 34                               | 0.5       | 0         |
| Descenso en el recuento de linfocitos  | 63                                 | 12        | 0.2       | 32                               | 1.8       | 0         |
| Descenso en el recuento de plaquetas   | 53                                 | 0.9       | 1.2       | 15                               | 0         | 0         |
| Incremento de la ALT                   | 41                                 | 3.9       | 0.7       | 32                               | 1.4       | 0         |
| Incremento de la AST                   | 37                                 | 3.9       | 0         | 25                               | 3.7       | 0.5       |

### **Incremento de la Creatinina**

Se ha demostrado que abemaciclib incrementa la creatinina sérica debido a la inhibición de los transportadores de secreción tubular renal, sin afectar la función glomerular. En los estudios clínicos, los incrementos en la creatinina sérica (media de incremento, 0,2-0,3 mg/dL) ocurrieron dentro del primer ciclo de administración de VERZENIO® de 28 días, se mantuvieron elevados, aunque estables a lo largo del periodo de tratamiento, y fueron reversibles con la discontinuación del tratamiento. Podrían considerarse marcadores alternativos tales como BUN, cistatina C o GFR calculada, los cuales no se basan en la creatinina, con el fin de determinar si se deteriora la función renal.

### **MONARCH 1: VERZENIO® Administrado como Monoterapia en Cáncer de Mama Metastásico**

*Pacientes con cáncer de mama HR+, HER2- que recibieron terapia endocrina previa y 1-2 regímenes de quimioterapia en el ámbito metastásico*

La seguridad de VERZENIO® se evaluó en MONARCH 1, un estudio de un solo brazo, abierto y multicéntrico con 132 mujeres con cáncer de mama metastásico HR+, HER2- y susceptible de medirse. Las pacientes recibieron 200 mg de VERZENIO® por vía oral dos veces al día hasta el desarrollo de enfermedad progresiva o toxicidad no manejable. La mediana de duración del tratamiento fue de 4,5 meses.

Las reacciones adversas de Grado 3 o 4 notificadas con mayor frecuencia ( $\geq 5\%$ ) fueron diarrea, neutropenia, fatiga y leucopenia.

Las fatalidades debidas a reacciones adversas durante el tratamiento o durante el seguimiento de 30 días se notificaron en el 2% de los pacientes. La causa de muerte en dichos pacientes se debió a una infección (2 pacientes) o neumonitis (1 paciente).

**Diez pacientes (8%) discontinuaron el tratamiento en estudio por reacciones adversas a causa de (1 paciente cada uno) de dolor abdominal, trombosis arterial, incremento de AST, incremento de la creatinina sérica, enfermedad renal crónica, diarrea, QT prolongado en el ECG, fatiga, fractura de cadera y linfopenia.**

**La interrupción de la dosis de VERZENIO® debido a una reacción adversa ocurrieron en el 58% de los pacientes que recibieron VERZENIO®. Las reacciones adversas más frecuentes que condujeron a la interrupción de la dosis de VERZENIO® fueron diarrea (24%), neutropenia (16%), fatiga (10%), vómitos (6%) y náuseas (5%).**

**El 49% de los pacientes redujeron la dosis debido a una reacción adversa. Las reacciones adversas que con mayor frecuencia dieron lugar a reducciones de la dosis fueron diarrea (20%), neutropenia (11%) y fatiga (9%).**

**Las reacciones adversas más frecuentemente reportadas ( $\geq 20\%$ ) fueron: diarrea, fatiga, náusea, pérdida del apetito, dolor abdominal, neutropenia, vómito, infecciones, anemia, cefalea y trombocitopenia. Las reacciones adversas se muestran en la Tabla 14 y las alteraciones de laboratorio se muestran en la Tabla 15.**

**Tabla 14: Reacciones Adversas ( $\geq 10\%$ ) en los Pacientes en MONARCH 1**

|   | VERZENIO®<br>N=132    |              |              |
|---|-----------------------|--------------|--------------|
|   | Todos los Grados<br>% | Grado 3<br>% | Grado 4<br>% |
| <b>Trastornos Gastrointestinales</b>                                    |                       |              |              |
| Diarrea   | 90                    | 20           | 0            |
| Nausea  | 64                    | 4.5          | 0            |
| Dolor abdominal   | 39                    | 2.3          | 0            |
| Vómito  | 35                    | 1.5          | 0            |
| Constipación  | 17                    | 0.8          | 0            |
| Boca seca   | 14                    | 0            | 0            |
| Estomatitis   | 14                    | 0            | 0            |
| <b>Infecciones e Infestaciones</b>                                      |                       |              |              |
| Infecciones   | 31                    | 4.5          | 0            |
| <b>Trastornos Generales y Condiciones en el Sitio de Administración</b> |                       |              |              |
| Fatiga <sup>a</sup>   | 65                    | 13           | 0            |
| Pirexia   | 11                    | 0            | 0            |
| <b>Trastornos del Metabolismo y la Nutrición</b>                        |                       |              |              |
| Disminución del apetito   | 45                    | 3            | 0            |
| Deshidratación  | 10                    | 2.3          | 0            |
| <b>Trastornos Respiratorios, Torácicos y del Mediastino</b>             |                       |              |              |
| Tos   | 19                    | 0            | 0            |
| <b>Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo</b>            |                       |              |              |
| Artralgia   | 15                    | 0            | 0            |
| <b>Trastornos del Sistema Nervioso</b>                                  |                       |              |              |
| Cefalea   | 20                    | 0            | 0            |
| Disgeusia   | 12                    | 0            | 0            |
| Mareo   | 11                    | 0            | 0            |
| <b>Trastornos de la Piel y el Tejido Subcutáneo</b>                     |                       |              |              |
| Alopecia  | 12                    | 0            | 0            |
| <b>Análisis</b>   |                       |              |              |
| Pérdida de peso   | 14                    | 0            | 0            |

<sup>a</sup> Incluye astenia, fatiga.

**Tabla 15: Alteraciones de Laboratorio en Pacientes que Recibieron VERZENIO® en MONARCH 1**

|                                      | VERZENIO®<br>N=132    |              |              |
|--------------------------------------|-----------------------|--------------|--------------|
|                                      | Todos los Grados<br>% | Grado 3<br>% | Grado 4<br>% |
| Incremento de creatinina             | 99                    | 0.8          | 0            |
| Descenso de leucocitos               | 91                    | 28           | 0            |
| Descenso del recuento de neutrófilos | 88                    | 22           | 4.6          |
| Anemia                               | 69                    | 0            | 0            |
| Descenso del recuento de linfocitos  | 42                    | 13           | 0.8          |
| Descenso del recuento de plaquetas   | 41                    | 2.3          | 0            |
| Incremento de ALT                    | 31                    | 3.1          | 0            |
| Incremento de AST                    | 30                    | 3.8          | 0            |

## Incremento de la Creatinina

237

Acta No. 06 de 2025 SEMPB Cuarta parte  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Se ha demostrado que abemaciclib incrementa la creatinina sérica debido a la inhibición de los transportadores de secreción tubular renal, sin afectar la función glomerular. En los estudios clínicos, los incrementos en la creatinina sérica (media de incremento, 0,2-0,3 mg/dL) ocurrieron dentro del primer ciclo de administración de VERZENIO® de 28 días, se mantuvieron elevados, aunque estables a lo largo del periodo de tratamiento, y fueron reversibles con la discontinuación del tratamiento. Podrían considerarse marcadores alternativos tales como BUN, cistatina C o GFR calculada, los cuales no se basan en la creatinina, con el fin de determinar si se deteriora la función renal.

#### Experiencia post-comercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el periodo de post-comercialización de VERZENIO®. Como estas reacciones se notifican voluntariamente de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de forma confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición del fármaco.

**Trastornos Respiratorios: ILD/Neumonitis.**

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto Versión CDS20ABR2023 PTC v2.0 (04jun2024) y la información para prescribir Versión CDS20ABR2023 PTC v2.0 (04jun2024) allegados mediante Radicado 20241148080.

#### 3.4.1.3 VERZENIO® 150 mg

Expediente : 20187776  
Radicado : 20231269996 / 20241146721  
Fecha : 18/10/2023  
Interesado : Eli Lilly & Company

**Composición:** Abemaciclib 100 mg

**Forma farmacéutica:** Tableta recubierta

#### Indicaciones:

En combinación con fulvestrant para el tratamiento de mujeres con cáncer de mama avanzado o metastásico positivo para receptores hormonales (HR+), negativo para el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2-), con progresión de la enfermedad después de la terapia endocrina.

En combinación con un inhibidor de aromatasa como tratamiento inicial de base endocrina, para el tratamiento de mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado o metastásico positivo para receptores hormonales (HR+) y negativo para el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2-).

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto Versión CDS20ABR2023 PTC v2.0 (04jun2024) allegado mediante radicado 20241146721
- IPP Versión CDS20ABR2023 PTC v2.0 (04jun2024) allegado mediante radicado 20241146721

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicados 20231269996 / 20241146721 se solicita modificación de indicación para el principio activo abemaciclib tableta 150 mg (verzenio®). Así mismo, solicita aprobación de modificación de dosificación/grupo etario, reacciones adversas, precauciones o advertencias y aprobación de inserto/IPP CDS20ABR2023 PTC v2.0 (04jun2024) allegado mediante Radicado 20241146721.

El interesado allega un alcance donde indica que Acta No. 12 de 2024 SEMNNIB numeral 3.4.1.1, la indicación solicitada en el Radicado No. 20231269980 ya fue aprobada de la siguiente manera:

***Abemaciclib (Verzenio®) está indicado en combinación con terapia endocrina, para el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con receptor hormonal (HR) positivo, receptor del factor decrecimiento epidérmico humano 2 (HER2) negativo y alto riesgo de recurrencia.***

***Los pacientes con alto riesgo de recurrencia deben tener las siguientes características clínicas y patológicas:***

- ***4 o más metástasis de ganglio linfático axilar o,***
- ***En pacientes con 1-3 ganglio linfático positivos, el tumor debe ser  $\geq 5$  cm o  $Ki-67 \geq 20\%$  o el tumor debe ser de Grado 3.***

***En mujeres premenopáusicas o perimenopáusicas, la terapia endocrina con inhibidores de la aromatasa debe combinarse con un agonista de hormona liberadora de hormona luteinizante.***

***\*No se ha demostrado que la administración de abemaciclib (Verzenio®) en combinación con terapia endocrina, para el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con receptor hormonal (HR) positivo, receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2) negativo y alto riesgo de recurrencia aumente la sobrevida global o mejore la calidad de vida.***

Por lo cual solicita que en este trámite se le sea aprobado el inserto y la Información Para Prescribir (IPP) versión CDS20ABR2023 PTC v2.0(04Jun2024) presentados en el alcance, este solo actualiza la sección de indicaciones para alinearse con la Acta No. 12 de 2024. Además, confirma que las demás secciones del inserto no han sufrido cambios y son consistentes con la información proporcionada previamente en el radicado inicial No. 20231269980 del 18 de octubre de 2023, donde se solicita la aprobación del inserto e IPP por actualización de las secciones de reacciones adversas, precauciones y advertencias.

Por lo anterior, la Sala recomienda aprobar las modificaciones solicitadas por el interesado para el producto de la referencia con la siguiente información:

#### Modificación de indicaciones

##### Cáncer de mama temprano:

Verzenio® está indicado:

En combinación con terapia endocrina, para el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con receptor hormonal (HR) positivo, receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2) negativo y alto riesgo de recurrencia.

Los pacientes con alto riesgo de recurrencia deben tener las siguientes características clínicas y patológicas:

- 4 o más metástasis de ganglio linfático axilar o,
- En pacientes con 1-3 ganglio linfático positivos, el tumor debe ser  $\geq 5$  cm o Ki-67  $\geq 20\%$  o el tumor debe ser de Grado 3.

En mujeres premenopáusicas o perimenopáusicas, la terapia endocrina con inhibidores de la aromatasa debe combinarse con un agonista de hormona liberadora de hormona luteinizante.

\*No se ha demostrado que la administración de abemaciclib (Verzenio®) en combinación con terapia endocrina, para el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con receptor hormonal (HR) positivo, receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2) negativo y alto riesgo de recurrencia aumente la sobrevida global o mejore la calidad de vida.

##### Cáncer de Mama Avanzado o Metastásico

Verzenio® está indicado:

- En combinación con fulvestrant para el tratamiento de mujeres con cáncer de mama avanzado o metastásico positivo para receptores hormonales (HR+), negativo para el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2-), con progresión de la enfermedad después de la terapia endocrina.

- En combinación con un inhibidor de aromatasa como tratamiento inicial de base endocrina, para el tratamiento de mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado o metastásico positivo para receptores hormonales (HR+) y negativo para el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2-).

#### Modificación de dosificación / grupo etario

##### Dosis y Esquemas Recomendados

- Cuando se utilice en combinación con terapia endocrina, la dosis recomendada de VERZENIO® es 150 mg por vía oral dos veces al día. Consulte la Información para el Médico (para prescribir) para conocer la dosis recomendada de la terapia endocrina que se esté utilizando.
- Las mujeres y hombres pre/perí menopáusicos tratadas con la combinación de VERZENIO® más fulvestrant o un inhibidor de la aromatasa deberán ser tratadas con un agonista de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH, por sus siglas en inglés) de acuerdo con las normas vigentes en la práctica clínica.
- Para el cáncer de mama temprano, continuar con VERZENIO® hasta completar 2 años de tratamiento o hasta que la enfermedad recidive o se produzca toxicidad inaceptable.
- Para el cáncer de mama avanzado o metastásico, continuar el tratamiento hasta observar progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

VERZENIO® puede tomarse con o sin alimentos.

Indicar a los pacientes que tomen la dosis de VERZENIO® aproximadamente a la misma hora todos los días.

En caso de que el paciente vomite u omita una dosis de VERZENIO®, indicarle al paciente que tome la siguiente dosis a la hora programada. Indicar a los pacientes que traguen los comprimidos recubiertos de VERZENIO® enteros y que no mastiquen, trituren o partan los comprimidos recubiertos antes de tragarlos. Indicar a los pacientes que no ingieran los comprimidos recubiertos de VERZENIO® que estén rotos, agrietados o que de alguna manera no se encuentren intactos.

#### Modificación de la Dosis

##### Modificaciones de la dosis por Eventos Adversos

Las Tablas 1 a 7 proporcionan las recomendaciones de modificaciones de dosis de VERZENIO® por reacciones adversas. Suspender la administración de VERZENIO® en los pacientes incapaces de tolerar 50 mg dos veces al día.

Tabla 1: Modificación de la Dosis de VERZENIO® - Reacciones Adversas

| Nivel de Dosis                | Dosis de VERZENIO® en Combinación con Terapia Endocrina |
|-------------------------------|---|
| Dosis inicial recomendada     | 150 mg dos veces al día                                 |
| Primera reducción de la dosis | 100 mg dos veces al día                                 |

|                               |                        |
|-------------------------------|------------------------|
| Segunda reducción de la dosis | 50 mg dos veces al día |
| Tercera reducción de la dosis | No aplica              |

Tabla 2: Modificación y Manejo de la Dosis de VERZENIO® - Toxicidades Hematológicas<sup>a</sup>

| Vigilar los recuentos sanguíneos antes del comienzo de la terapia con Verzenio, cada dos semanas durante los primeros dos meses, mensualmente durante los dos meses siguientes, y cuando esté clínicamente indicado. |  |
|--|--|
| Grado CTCAE  | Modificaciones de la Dosis de Verzenio   |
| Grado 1 o 2  | No se requiere modificación de la dosis.   |
| Grado 3  | Suspender la administración hasta que la toxicidad se resuelva a Grado $\leq 2$ .<br>No se requiere reducción de dosis.              |
| Grado 3 recurrente, o grado 4  | Suspender la administración hasta que la toxicidad se resuelva a Grado $\leq 2$ .<br>Reanudar a la <i>siguiente dosis más baja</i> . |

Abreviaturas: CTCAE = Criterios frecuentes de terminología para eventos adversos.

<sup>a</sup> En caso de requerir factores de crecimiento de células sanguíneas, suspender la administración de Verzenio durante al menos 48 horas después de la última administración del factor de crecimiento de células sanguíneas y hasta que la toxicidad se resuelva a Grado  $\leq 2$ . Reanudar a la *siguiente dosis más baja*, a menos que ya se haya hecho por la toxicidad que dio lugar al uso del factor de crecimiento. Use el factor de crecimiento de acuerdo con las guías terapéuticas vigentes

Tabla 3: Modificación y Manejo de la Dosis de VERZENIO® - Diarrea

| Al primer signo de evacuaciones sueltas, comenzar el tratamiento con agentes antidiarreicos y aumentar la ingesta de líquidos orales. |  |
|---|--|
| Grado CTCAE   | Modificaciones de la Dosis de Verzenio   |
| Grado 1   | No se requiere modificación de la dosis.   |
| Grado 2   | Si la toxicidad no se resuelve al cabo de 24 horas a Grado $\leq 1$ , suspender la administración hasta la resolución.<br>No se requiere reducción de dosis. |
| Grado 2 que persiste o recurre después de reanudar a la misma dosis a pesar de aplicar las máximas medidas de apoyo                   | Suspender la administración hasta que la toxicidad se resuelva a $\leq$ Grado 1.<br>Reanudar a la <i>siguiente dosis más baja</i> .                          |
| Grado 3 o 4 o requiere hospitalización  | Suspender la administración hasta que la toxicidad se resuelva a Grado $\leq 1$ .<br>Reanudar a la <i>siguiente dosis más baja</i> .                         |

Tabla 4: Modificación y Manejo de la Dosis de VERZENIO® - Hepatototoxicidad

|  |   |
|--|---|
| <b>Vigilar ALT, AST y bilirrubina sérica antes de iniciar la terapia con VERZENIO<sup>®</sup>, cadados semanas durante los primeros dos meses, mensualmente durante los dos meses siguientes, y cuando esté clínicamente indicado.</b> |   |
| <b>Grado CTCAE para ALT y AST</b>  | <b>Modificaciones de la Dosis de VERZENIO<sup>®</sup></b>   |
| <b>Grado 1 (&gt;LSN-3,0 x LSN)<br/>Grado 2 (&gt;3,0-5,0 x LSN),<br/>SIN incremento en bilirrubina total arriba de 2 x LSN</b>  | <b>No se requiere modificación de la dosis.</b>   |
| <b>Grado 2 Persistente o Recurrente, o<br/>Grado 3 (&gt;5,0-20,0 x LSN),<br/>SIN incremento en bilirrubina total arriba de 2 x LSN</b>   | <b>Suspender la administración hasta que la toxicidad se resuelva a basal o Grado 1.<br/>Reanudar a la <i>siguiente dosis más baja</i>.</b> |
| <b>Elevación en AST y/o ALT &gt; 3 x LSN CON bilirrubina total &gt; 2 x LSN, en ausencia de colestasis</b>   | <b>Discontinuar VERZENIO<sup>®</sup></b>  |
| <b>Grado 4 (&gt;20,0 x LSN)</b>  | <b>Discontinuar VERZENIO<sup>®</sup></b>  |

Abreviaturas: ALT = aminotransferasa de alanina, AST = aminotransferasa de aspartato, LSN = límite superior normal.

**Tabla 5. Modificación y Manejo de la Dosis de VERZENIO<sup>®</sup> - Enfermedad Pulmonar Intersticial/Neumonitis**

|   |   |
|---|---|
| <b>Grado CTCAE</b>  | <b>Modificaciones de la Dosis de VERZENIO<sup>®</sup></b>   |
| <b>Grado 1 o 2</b>  | <b>No se requiere modificación de la dosis.</b>   |
| <b>Toxicidad Grado 2 persistente o recurrente la cual no se resuelve o disminuye a Grado 1 o basal con las máximas medidas de apoyo dentro de 7 días.</b> | <b>Suspender la administración hasta que la toxicidad se resuelva a basal o Grado 1.<br/>Reanudar a la <i>siguiente dosis más baja</i>.</b> |
| <b>Grado 3 o 4</b>  | <b>Descontinuar VERZENIO<sup>®</sup></b>  |

**Tabla 6. Modificación y Manejo de la Dosis de VERZENIO<sup>®</sup> - Eventos Tromboembólicos Venosos (ETVs)**

|                                |   |
|--------------------------------|---|
| <b>Grado CTCAE</b>             | <b>Modificación de la Dosis de VERZENIO<sup>®</sup></b>   |
| <b>Cáncer de Mama Temprano</b> |   |
| <b>Cualquier Grado</b>         | <b>Suspender la administración y tratar según indicación clínica.<br/>Reanudar VERZENIO<sup>®</sup> cuando el paciente se encuentre clínicamente estable.</b> |

| Grado CTCAE                                  | Modificación de la Dosis de VERZENIO®   |
|--|---|
| <b>Cáncer de Mama Avanzado o Metastásico</b> |   |
| <b>Grado 1 o 2</b>                           | <b>No se requiere modificación de la dosis.</b>   |
| <b>Grado 3 o 4</b>                           | <b>Suspender la administración y tratar según indicación clínica.<br/>Reanudar VERZENIO® cuando el paciente se encuentre clínicamente estable</b> |

**Tabla 7: Modificación y Manejo de la dosis de VERZENIO® - Otras Toxicidades<sup>a</sup>**

| Grado CTCAE  | Modificación de la Dosis de Verzenio  |
|--|---|
| <b>Grado 1 o 2</b>   | <b>No se requiere modificación de la dosis.</b>   |
| <b>Toxicidad Grado 2 persistente a recurrente la cual no se resuelve o disminuye a Grado 1 o basal con las máximas medidas de apoyo dentro de 7 días</b> | <b>Suspender la administración hasta que la toxicidad se resuelva a basal o a Grado <math>\leq 1</math>.<br/>Reanudar a la <i>siguiente dosis más baja</i>.</b> |
| <b>Grado 3 o 4</b>   | <b>Suspender la administración hasta que la toxicidad se resuelva a basal o Grado <math>\leq 1</math>.<br/>Reanudar a la <i>siguiente dosis más baja</i>.</b>   |

<sup>a</sup> Excluyendo diarrea, toxicidad hematológica, hepatotoxicidad, enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis y ETVs.

**Consultar la Información para Prescribir para las modificaciones de la dosis y otra información relevante sobre seguridad cuando se administre concomitantemente a una terapia endocrina.**

**Modificación de la Dosis para Uso con Inhibidores Potentes y Moderados del CYP3A**  
**Evite el uso concomitante con el ketoconazol, un potente inhibidor del CYP3A.**

**Con el uso concomitante de inhibidores potentes del CYP3A distintos del ketoconazol, en pacientes con dosis iniciales recomendadas de 200 mg dos veces al día o 150 mg dos veces al día, reducir la dosis de VERZENIO® a 100 mg dos veces al día. En pacientes que hayan tenido una reducción de la dosis a 100 mg dos veces al día a causa de eventos adversos, reducir todavía más la dosis de VERZENIO® a 50 mg dos veces al día. Si un paciente que está recibiendo VERZENIO® suspende un inhibidor potente del CYP3A, incrementar la dosis de VERZENIO® (después de 3-5 vidas medias del inhibidor) a la dosis que se utilizaba antes de haber iniciado la administración del inhibidor potente.**

244

Acta No. 06 de 2025 SEMPB Cuarta parte  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Con el uso concomitante de inhibidores moderados de CYP3A, monitoree las reacciones adversas y considere reducir la dosis de VERZENIO® en decrementos de 50 mg como se demuestra en la Tabla 1, si es necesario.

#### **Modificación de la Dosis en Pacientes con Insuficiencia Hepática Grave**

En el caso de pacientes con insuficiencia hepática grave (Child Pugh-C), reducir la frecuencia de administración de VERZENIO® a una vez al día.

Consulte los requisitos para la modificación de la dosis por insuficiencia hepática grave en la Información para el Médico de la terapia endocrina cuando se coadministre.

#### **Modificación de precauciones o advertencias**

#### **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO**

##### **Diarrea**

En cuatro estudios clínicos con 3691 pacientes, la diarrea se presentó en el 81% al 90% de los pacientes que recibieron VERZENIO®. La diarrea de Grado 3 se presentó en el 8% al 20% de los pacientes que recibieron VERZENIO®.

La mayoría de los pacientes experimentaron diarrea durante el primer mes de administración de VERZENIO®. La mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición del primer evento de diarrea varió entre 6 y 8 días, y la mediana de la duración de la diarrea para los Grados 2 y 3 osciló entre 6 y 11 días y entre 5 y 8 días, respectivamente. En todos los estudios, entre el 19% y el 26% de los pacientes con diarrea requirieron suspender VERZENIO® y entre el 13% y el 23% requirieron una reducción de la dosis.

Se debe indicar a los pacientes que al primer signo de evacuaciones sueltas deberán iniciar terapia antidiarreica, como loperamida, incrementar los líquidos orales y notificar a su profesional médico a fin de recibir instrucciones adicionales y un seguimiento apropiado. En el caso de diarrea Grado 3 o 4, o diarrea que requiera de hospitalización, se debe suspender VERZENIO® hasta que la toxicidad se resuelva a Grado  $\leq 1$ , y entonces reanudar la administración de VERZENIO® a la siguiente dosis más baja.

##### **Neutropenia**

En cuatro estudios clínicos con 3691 pacientes, la neutropenia se presentó en el 37% al 46% de los pacientes que recibieron VERZENIO®. Ocurrió un descenso Grado  $\geq 3$  en el recuento de neutrófilos (con base en los hallazgos de laboratorio) en el 19% al 32% de los pacientes que recibieron VERZENIO®. La mediana del tiempo transcurrido hasta el primer episodio de neutropenia Grado  $\geq 3$  osciló entre 29 y 33 días, y la mediana de duración de la neutropenia Grado  $\geq 3$  osciló entre 11 y 16 días.

Se ha reportado neutropenia febril en  $<1\%$  de los pacientes expuestos a VERZENIO® en todos los estudios. Se observaron dos muertes debido a sepsis neutropénica en MONARCH 2. Se debe informar a los pacientes que reporten de inmediato cualquier episodio de fiebre a su médico.

Vigile los recuentos sanguíneos completos antes del comienzo de la terapia con VERZENIO®, cada dos semanas durante los primeros dos meses, mensualmente durante los siguientes dos meses, y cuando estén clínicamente indicadas. Se recomienda interrumpir la administración, reducir la dosis o demorar el inicio de los ciclos de tratamiento en los pacientes que desarrollan neutropenia Grado 3 o 4.

#### **Enfermedad Pulmonar Intersticial (ILD, por sus siglas en inglés) o Neumonitis**

Se puede presentar ILD o neumonitis en los pacientes tratados con VERZENIO® y otros inhibidores de la CDK4/6.

En los pacientes tratados con VERZENIO® en cáncer de mama temprano (monarchE, N=2791), el 3% de los pacientes presentaron ILD o neumonitis de cualquier Grado: el 0,4% tenían de Grado 3 o 4, y hubo una fatalidad (0,1%).

En los pacientes tratados con VERZENIO® en cáncer de mama avanzado o metastásico (MONARCH 1, MONARCH 2 y MONARCH 3, N=900), el 3,3% de los pacientes presentaron ILD o neumonitis de cualquier Grado: 0,6% tenían de Grado 3 o 4, y el 0,4% tuvieron resultados fatales. Se han observado casos adicionales de ILD o neumonitis durante el periodo de post-comercialización, en los que se notificaron fatalidades.

Supervise a los pacientes para los síntomas pulmonares indicativos de ILD o neumonitis. Los síntomas pueden incluir hipoxia, tos, disnea o infiltrados intersticiales en los exámenes radiológicos. Se deben excluir las causas infecciosas, neoplásicas y de otro tipo para estos síntomas por medio de investigaciones apropiadas.

Se recomienda suspender o reducir la dosis en los pacientes que desarrollen ILD o neumonitis persistente o recurrente de Grado 2. Discontinuar de forma permanente el tratamiento con VERZENIO® en todos los pacientes con Grado 3 o 4 de ILD o neumonitis.

#### **Hepatotoxicidad**

Se notificaron ALT de Grado  $\geq 3$  (2 a 6%) y AST (2 a 3%) en pacientes tratados con VERZENIO®

En tres estudios clínicos con 3559 pacientes (monarchE, MONARCH 2, MONARCH 3) la mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio de los incrementos de ALT de Grado  $\geq 3$  osciló entre 57 y 87 días y la mediana del tiempo transcurrido hasta su resolución a un Grado  $< 3$  fue de 13 a 14 días. La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio de los incrementos de AST de Grado  $\geq 3$  osciló entre 71 y 185 días y la mediana del tiempo hasta su resolución a un Grado  $< 3$  fue de 11 y 15 días.

Vigile las pruebas de función hepática (PFH) antes del comienzo de la terapia con VERZENIO®, cada dos semanas durante los primeros dos meses, mensualmente durante los dos meses siguientes, y cuando esté clínicamente indicado. Se recomienda interrumpir la administración, reducir la dosis, suspender la administración o demorar el comienzo de los ciclos terapéuticos en los pacientes que desarrollen elevación de las transaminasas hepáticas persistentes o recurrentes de Grado 2, o cualquier elevación de las transaminasas hepáticas de Grados 3 o 4.

### **Tromboembolismo Venoso**

En tres estudios clínicos con 3559 pacientes (monarchE, MONARCH 2, MONARCH 3) se han reportado eventos tromboembólicos venosos en el 2% al 5% de los pacientes tratados con VERZENIO®.

Los eventos tromboembólicos venosos incluyeron trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, trombosis venosa pélvica, trombosis del seno venoso cerebral, trombosis de la vena subclavia y axilar y trombosis de la vena cava inferior.

En todo el programa de desarrollo clínico se han reportado muertes a causa de tromboembolia venosa en pacientes tratados con VERZENIO®.

VERZENIO® no se ha estudiado en pacientes con cáncer de mama temprano que tenían antecedentes de tromboembolismo venoso. Vigile a los pacientes para detectar signos y síntomas de trombosis venosa y embolia pulmonar y tratar según resulte médicamente apropiado. Se recomienda la interrupción de la dosis para pacientes con cáncer de mama temprano con un evento tromboembólico venoso de cualquier Grado y para pacientes con cáncer de mama avanzado o metastásico con un evento tromboembólico venoso de Grado 3 o 4.

### **Eventos tromboembólicos arteriales**

Los eventos tromboembólicos arteriales (ETA) graves, incluidos el accidente cerebrovascular isquémico y el infarto de miocardio, se han notificado con mayor frecuencia en los grupos de tratamiento con abemaciclib en estudios de cáncer de mama metastásico cuando se administran en combinación con terapias endocrinas. No se ha establecido una asociación causal. Se deben considerar los beneficios y los riesgos de continuar con abemaciclib en pacientes que experimentan un ETA grave.

### **Toxicidad Embrio-Fetal**

Con base en los hallazgos de los estudios en animales y el mecanismo de acción, VERZENIO® puede ocasionar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. En los estudios de reproducción en animales, la administración de abemaciclib a ratas en gestación durante el periodo de organogénesis ocasionó teratogenicidad y disminución del peso fetal a exposiciones maternas que fueron similares a la exposición clínica en humanos con base en el área bajo la curva (AUC) a la dosis máxima recomendada en humanos.

Informar a las mujeres embarazadas del potencial riesgo para un feto. Informar a las mujeres con potencial reproductivo que utilicen anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con VERZENIO® y durante al menos tres semanas después de la última dosis.

### **Modificación de reacciones adversas**

#### **REACCIONES ADVERSAS**

Las siguientes reacciones adversas se comentan con mayor detalle en otras secciones de la información sobre el producto:

- Diarrea (ver sección Advertencias y Precauciones Especiales de Uso).

- Neutropenia (ver sección Advertencias y Precauciones Especiales de Uso).
- ILD o Neumonitis (ver sección Advertencias y Precauciones Especiales de Uso).
- Hepatotoxicidad (ver sección Advertencias y Precauciones Especiales de Uso).
- Tromboembolia Venosa (ver sección Advertencias y Precauciones Especiales de Uso).

#### Experiencia en los estudios clínicos

Debido a que los estudios clínicos se llevan a cabo bajo condiciones ampliamente variables, no es posible comparar de manera directa las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un fármaco con las tasas de los estudios clínicos de otro fármaco y puede ser que no reflejen las tasas observadas en la práctica.

La población de seguridad descrita en la sección de Advertencias y Precauciones refleja la exposición a VERZENIO® en 3691 pacientes de cuatro estudios clínicos: monarchE, MONARCH 1, MONARCH 2 y MONARCH 3. La población de seguridad incluye la exposición a VERZENIO® como agente único a dosis de 200 mg dos veces al día en 132 pacientes con MONARCH 1 y a VERZENIO® a dosis de 150 mg dos veces al día en 3559 pacientes administrados en combinación con terapia endocrina en monarchE, MONARCH 2 y MONARCH 3. La mediana de duración de la exposición osciló entre 4,5 meses en MONARCH 1 y 24 meses en monarchE. Las reacciones adversas más comunes (incidencia  $\geq 20\%$ ) en los estudios clínicos, fueron: diarrea, neutropenia, náuseas, dolor abdominal, infecciones, fatiga, anemia, leucopenia, disminución del apetito, vómitos, dolor de cabeza, alopecia y trombocitopenia.

#### Cáncer de Mama Temprano

##### monarchE: VERZENIO® en Combinación con Terapia Endocrina como Tratamiento Adyuvante

*Pacientes adultos con cáncer de mama temprano HR+, HER2-, ganglio positivo con alto riesgo de recurrencia.*

La seguridad de VERZENIO® se evaluó en monarchE, un estudio con 5591 pacientes adultos que recibieron VERZENIO® más terapia endocrina o terapia endocrina sola (ver sección Estudios Clínicos). Los pacientes fueron aleatorizados para recibir 150 mg de VERZENIO® por vía oral, dos veces al día, más terapia endocrina o terapia endocrina sola, durante el período de dos años o hasta que se cumplieran los criterios de interrupción. La mediana de duración del tratamiento con VERZENIO® fue de 24 meses.

Las reacciones adversas de grado 3 o 4 notificadas con mayor frecuencia ( $\geq 5\%$ ) fueron neutropenia, leucopenia, diarrea y linfopenia.

Se produjeron reacciones adversas fatales en el 0,8% de los pacientes que recibieron VERZENIO® más tratamiento endocrino, incluyendo: insuficiencia cardíaca (0,1%), paro cardíaco, infarto de miocardio, fibrilación ventricular, hemorragia cerebral, accidente cerebrovascular, neumonitis, hipoxia, diarrea y trombosis de la arteria mesentérica (0,03% cada uno).

Se notificó la suspensión permanente del tratamiento con VERZENIO® debido a una reacción adversa en el 19% de los pacientes, además de la terapia endocrina. De los pacientes que recibieron terapia endocrina sola, el 1% suspendió permanentemente el tratamiento debido a una reacción adversa. Las reacciones adversas más frecuentes que condujeron a la suspensión de VERZENIO® fueron diarrea (5%), fatiga (2%) y neutropenia (0,9%).

La interrupción de la dosis de VERZENIO® debido a una reacción adversa ocurrieron en el 62% de los pacientes que recibieron VERZENIO® más terapia endocrina. Las reacciones adversas que condujeron a la interrupción de la dosis de VERZENIO® en el  $\geq 5\%$  de los pacientes fueron diarrea (20%), neutropenia (16%), leucopenia (7%) y fatiga (5%).

Las reducciones de la dosis de VERZENIO® debidas a una reacción adversa ocurrieron en el 44% de los pacientes que recibieron VERZENIO® más tratamiento endocrino. Las reacciones adversas que condujeron a reducciones de las dosis de VERZENIO® en un  $\geq 5\%$  fueron diarrea (17%), neutropenia (8%) y fatiga (5%).

Las reacciones adversas más frecuentes ( $\geq 20\%$ ) notificadas en el grupo de VERZENIO® más terapia endocrina, y un  $\geq 2\%$  más que el grupo de terapia endocrina sola, fueron: diarrea, infecciones, neutropenia, fatiga, leucopenia, náuseas, anemia y cefalea. Las reacciones adversas se muestran en la Tabla 8 y las alteraciones de laboratorio se muestran en la Tabla 9.

**Tabla 8. Reacciones Adversas ( $\geq 10\%$ ) en los Pacientes que Recibieron VERZENIO<sup>®</sup> más Terapia Endocrina [con una diferencia entre los grupos de  $\geq 2\%$ ] en monarchE**

|   | VERZENIO <sup>®</sup> más Terapia Endocrina<br>N=2791 |              |              | Terapia Endocrina sola<br>N=2800   |              |              |
|---|---|--------------|--------------|------------------------------------|--------------|--------------|
|   | Todos los Grados <sup>a</sup><br>%                    | Grado 3<br>% | Grado 4<br>% | Todos los Grados <sup>b</sup><br>% | Grado 3<br>% | Grado 4<br>% |
| <b>Trastornos Gastrointestinales</b>                                    |   |              |              |                                    |              |              |
| Diarrea   | 84  | 8            | 0            | 9                                  | 0.2          | 0            |
| Náusea  | 30  | 0.5          | 0            | 9                                  | <0.1         | 0            |
| Vómito  | 18  | 0.5          | 0            | 4.6                                | 0.1          | 0            |
| Estomatitis <sup>c</sup>  | 14  | 0.1          | 0            | 5                                  | 0            | 0            |
| <b>Infecciones e Infestaciones</b>                                      |   |              |              |                                    |              |              |
| Infecciones <sup>d</sup>  | 51  | 4.9          | 0.6          | 39                                 | 2.7          | 0.1          |
| <b>Trastornos Generales y Condiciones en el Sitio de Administración</b> |   |              |              |                                    |              |              |
| Fatiga <sup>e</sup>   | 41  | 2.9          | 0            | 18                                 | 0.1          | 0            |
| <b>Trastornos del Sistema Nervioso</b>                                  |   |              |              |                                    |              |              |
| Dolor de cabeza   | 20  | 0.3          | 0            | 15                                 | 0.2          | 0            |
| Mareos  | 11  | 0.1          | 0            | 7                                  | <0.1         | 0            |
| <b>Trastornos del Metabolismo y la Nutrición</b>                        |   |              |              |                                    |              |              |
| Disminución del apetito   | 12  | 0.6          | 0            | 2.4                                | <0.1         | 0            |
| <b>Trastornos de la Piel y el Tejido Subcutáneo</b>                     |   |              |              |                                    |              |              |
| Erupciones cutáneas <sup>f</sup>  | 11  | 0.4          | 0            | 4.5                                | 0            | 0            |
| Alopecia  | 11  | 0            | 0            | 2.7                                | 0            | 0            |

<sup>a</sup> Incluye las siguientes reacciones adversas fatales: diarrea (n=1) e infecciones (n=4)

<sup>b</sup> Incluye las siguientes reacciones adversas fatales: infecciones (n=5)

<sup>c</sup> Incluye ulceración bucal, inflamación de la mucosa, dolor orofaríngeo, estomatitis.

<sup>d</sup> Incluye todos los términos preferidos reportados que forman parte de la clase de órganos del sistema de infecciones e infestaciones. Las infecciones más comunes (>5%) incluyen infección del tracto respiratorio superior, infección del tracto urinario y nasofaringitis.

<sup>e</sup> Incluye astenia, fatiga.

<sup>f</sup> Incluye erupción exfoliativa, erupción mucocutánea, erupción cutánea, erupción eritematosa, erupción folicular, erupción generalizada, erupción macular, erupción maculo-papular, erupción morbiliforme, erupción papular, erupción papulosa, erupción pruriginosa, erupción vesicular, erupción vulvovaginal.

**Las reacciones adversas clínicamente relevantes en el <10% de los pacientes que recibieron VERZENIO<sup>®</sup> en combinación con Terapia Endocrina en monarchE, incluyen:**

- prurito 9%
- dispepsia 8%
- trastornos en las uñas 6% (incluye trastorno del lecho ungueal, inflamación del lecho ungueal, decoloración de las uñas, trastorno de las uñas, distrofia de las uñas, pigmentación de las uñas, surcos en las uñas, toxicidad de las uñas, onicalgia, onicoclasia, onicolisis, onicomadesis)
- aumento del lagrimeo 6%
- disgeusia 5,0%
- ILD o neumonitis 3% (incluye neumonitis, neumonitis por radiación, enfermedad pulmonar intersticial, fibrosis pulmonar, neumonía organizada, fibrosis pulmonar por radiación, opacidad pulmonar, sarcoidosis)

- eventos tromboembólicos venosos 3% (incluye trombosis en el sitio del catéter, trombosis venosa cerebral, trombosis venosa profunda, trombosis relacionada con dispositivos, embolia, trombosis venosa hepática, oclusión de la vena yugular, trombosis de la vena yugular, trombosis de la vena ovárica, trombosis de la vena porta, embolia pulmonar, trombosis de la vena subclavia, trombosis venosa de la extremidad).

**Tabla 9. Alteraciones de Laboratorio ( $\geq 10\%$ ) en los Pacientes que Recibieron VERZENIO® más Terapia Endocrina [con una diferencia entre los grupos de  $\geq 2\%$ ] en monarchE**

|  | VERZENIO® más Terapia Endocrina<br>N=2791 |           |           | Terapia Endocrina sola<br>N=2800 |           |           |
|--|---|-----------|-----------|----------------------------------|-----------|-----------|
|  | Todos los Grados %                        | Grado 3 % | Grado 4 % | Todos los Grados %               | Grado 3 % | Grado 4 % |
| Incremento de creatinina               | 99  | 0.5       | 0         | 91                               | <0.1      | 0         |
| Descenso en el recuento de leucocitos  | 89  | 19        | <0.1      | 28                               | 1.1       | 0         |
| Descenso en el recuento de neutrófilos | 84  | 18        | 0.7       | 23                               | 1.6       | 0.3       |
| Anemia                                 | 68  | 1.0       | 0         | 17                               | 0.1       | 0         |
| Descenso en el recuento de linfocitos  | 59  | 13        | 0.2       | 24                               | 2.4       | 0.1       |
| Descenso en el recuento de plaquetas   | 37  | 0.7       | 0.2       | 10                               | 0.1       | 0.1       |
| Incremento de ALT                      | 37  | 2.5       | <0.1      | 24                               | 1.2       | 0         |
| Incremento de AST                      | 31  | 1.5       | <0.1      | 18                               | 0.9       | 0         |
| Hipocalemia                            | 11  | 1.2       | 0.1       | 3.8                              | 0.1       | 0.1       |

### **Cáncer de Mama Avanzado o Metastásico**

#### **MONARCH 3: VERZENIO® en Combinación con un Inhibidor de Aromatasa (Anastrozol o Letrozol) como terapia endocrina inicial**

***Mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama HR+, HER2-, locorregionalmente recurrente o metastásico, sin terapia sistémica previa en esta fase de la enfermedad***

La seguridad de VERZENIO® se evaluó en MONARCH 3, un estudio de 488 mujeres que recibieron VERZENIO® más un inhibidor de aromatasa o placebo más un inhibidor de aromatasa. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir 150 mg de VERZENIO® o placebo por vía oral dos veces al día, más anastrozol o letrozol una vez al día a criterio del médico. La mediana de la duración del tratamiento fue de 15,1 meses en el grupo de VERZENIO® y de 13,9 meses en el grupo de placebo.

Las reacciones adversas de Grado 3 o 4 notificadas con mayor frecuencia ( $\geq 5\%$ ) fueron neutropenia, diarrea, leucopenia, aumento de ALT y anemia.

251

Acta No. 06 de 2025 SEMPB Cuarta parte  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Se reportaron fatalidades durante el tratamiento o durante el seguimiento de 30 días, independientemente de la causalidad, en 11 casos (3%) en los pacientes tratados con VERZENIO® más un inhibidor de aromatasa versus 3 casos (2%) en los pacientes tratados con placebo más un inhibidor de aromatasa. Las causas de muerte en los pacientes que recibieron VERZENIO® más un inhibidor de aromatasa incluyeron: 3 (0,9%) muertes de pacientes a causa de la enfermedad subyacente, 3 (0,9%) debido a infección pulmonar, 3 (0,9%) por evento de VTE, 1 (0,3%) a causa de neumonitis y 1 (0,3%) debido a infarto cerebral.

Se notificó la suspensión permanente del tratamiento debido a un evento adverso en el 13% de los pacientes que recibieron VERZENIO® más un inhibidor de aromatasa y en el 3% de los pacientes que recibieron placebo más un inhibidor de aromatasa. Las reacciones adversas que condujeron la suspensión permanente en los pacientes que recibieron VERZENIO® más un inhibidor de aromatasa fueron diarrea (2%), incremento de ALT (2%), infección (1%), eventos tromboembólicos venosos (1%), neutropenia (0,9%), insuficiencia renal (0,9%), incremento de AST (0,6%), disnea (0,6%), fibrosis pulmonar (0,6%) y anemia, exantema, pérdida de peso y trombocitopenia (cada uno 0,3%).

La interrupción de la dosis de VERZENIO® debido a una reacción adversa ocurrieron en el 56% de los pacientes que recibieron VERZENIO® más anastrozol o letrozol. Las reacciones adversas que condujeron a la interrupción de la dosis de VERZENIO® en el  $\geq 5\%$  de los pacientes fueron neutropenia (16%) y diarrea (15%).

Ocurrieron reducciones de la dosis debido a una reacción adversa en el 43% de los pacientes que recibieron VERZENIO® más anastrozol o letrozol. Las reacciones adversas que ocasionaron reducciones de la dosis en  $\geq 5\%$  de los pacientes fueron diarrea y neutropenia. Ocurrieron reducciones de la dosis de VERZENIO® a causa de diarrea de cualquier grado en el 13% de los pacientes que recibieron VERZENIO® más un inhibidor de aromatasa en comparación con el 2% de los pacientes que recibieron placebo más un inhibidor de aromatasa. Ocurrieron reducciones de la dosis de VERZENIO® a causa de neutropenia de cualquier grado en el 11% de los pacientes que recibieron VERZENIO® más un inhibidor de aromatasa en comparación con el 0,6% de los pacientes que recibieron placebo más un inhibidor de aromatasa.

Las reacciones adversas más frecuentes reportadas ( $\geq 20\%$ ) en el grupo de VERZENIO® y un  $\geq 2\%$  más que en el grupo de placebo fueron: diarrea, neutropenia, fatiga, infecciones, náuseas, dolor abdominal, anemia, vómito, alopecia, pérdida del apetito y leucopenia. Las reacciones adversas se muestran en la Tabla 10 y las alteraciones de laboratorio se muestran en la Tabla 11.

La incidencia de diarrea fue mayor durante el primer mes de administración de VERZENIO®. La mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición del primer evento de diarrea fue de 8 días, y la mediana de duración de la diarrea Grado 2 y Grado 3 fue de 11 días y 8 días, respectivamente. La mayoría de los eventos de diarrea se recuperaron o se resolvieron (88%) con tratamiento de apoyo y/o reducciones de la dosis.

El 19% de los pacientes con diarrea tuvieron que omitir una dosis y el 13% requirieron reducción de la dosis. La mediana del tiempo transcurrido hasta la primera reducción de la dosis a causa de diarrea fue de 38 días.

**Tabla 10: Reacciones Adversas ( $\geq 10\%$ ) en los Pacientes que Recibieron VERZENIO® más Anastrozol o Letrozol [con una diferencia entre los grupos de  $\geq 2\%$ ] en MONARCH 3**

|   | VERZENIO® más Anastrozol o Letrozol<br>N=327 |           |           | Placebo más Anastrozol o Letrozol<br>N=161 |           |           |
|---|--|-----------|-----------|--|-----------|-----------|
|   | Todos los Grados %                           | Grado 3 % | Grado 4 % | Todos los Grados %                         | Grado 3 % | Grado 4 % |
| <b>Trastornos Gastrointestinales</b>                                    |  |           |           |  |           |           |
| Diarrea   | 81   | 9         | 0         | 30   | 1.2       | 0         |
| Náusea  | 39   | 0.9       | 0         | 20   | 1.2       | 0         |
| Dolor abdominal   | 29   | 1.2       | 0         | 12   | 1.2       | 0         |
| Vómito  | 28   | 1.2       | 0         | 12   | 1.9       | 0         |
| Constipación  | 16   | 0.6       | 0         | 12   | 0         | 0         |
| <b>Infecciones e Infestaciones</b>                                      |  |           |           |  |           |           |
| Infecciones <sup>a</sup>  | 39   | 4.0       | 0.9       | 29   | 2.5       | 0.6       |
| <b>Trastornos Generales y Condiciones en el Sitio de Administración</b> |  |           |           |  |           |           |
| Fatiga  | 40   | 1.8       | 0         | 32   | 0         | 0         |
| Enfermedad tipo influenza   | 10   | 0         | 0         | 8  | 0         | 0         |
| <b>Trastornos de la Piel y el Tejido Subcutáneo</b>                     |  |           |           |  |           |           |
| Alopecia  | 27   | 0         | 0         | 11   | 0         | 0         |
| Exantema  | 14   | 0.9       | 0         | 5  | 0         | 0         |
| Prurito   | 13   | 0         | 0         | 9  | 0         | 0         |
| <b>Trastornos del Metabolismo y la Nutrición</b>                        |  |           |           |  |           |           |
| Disminución del apetito   | 24   | 1.2       | 0         | 9  | 0.6       | 0         |
| <b>Análisis</b>   |  |           |           |  |           |           |
| Disminución en el peso  | 10   | 0.6       | 0         | 3.1  | 0.6       | 0         |
| <b>Trastornos Respiratorios, Torácicos y del Mediastino</b>             |  |           |           |  |           |           |
| Tos   | 13   | 0         | 0         | 9  | 0         | 0         |
| Disnea  | 12   | 0.6       | 0.3       | 6  | 0.6       | 0         |
| <b>Trastornos del Sistema Nervioso</b>                                  |  |           |           |  |           |           |
| Mareo   | 11   | 0.3       | 0         | 9  | 0         | 0         |

<sup>a</sup> Incluye todos los términos preferidos reportados que forman parte de la clase de sistema de órganos de Infecciones e Infestaciones. Las infecciones ( $> 1\%$ ) más frecuentes incluyeron infección de vías respiratorias altas, infección pulmonar y faringitis.

Otras reacciones adversas adicionales en MONARCH 3 incluyen eventos tromboembólicos venosos (trombosis venosa profunda, embolia pulmonar y trombosis venosa pélvica), los cuales se reportaron en el 5% de los pacientes tratados con VERZENIO® más anastrozol o letrozol en comparación con el 0,6% de los pacientes tratados con anastrozol o letrozol más placebo.

**Tabla 11: Alteraciones de Laboratorio ( $\geq 10\%$ ) en los Pacientes que Recibieron VERZENIO® más Anastrozol o Letrozol [con una diferencia entre los grupos de  $\geq 2\%$ ] en MONARCH 3**

| Alteración de Laboratorio              | VERZENIO® más Anastrozol o Letrozol<br>N=327 |           |           | Placebo más Anastrozol o Letrozol<br>N=161 |           |           |
|--|--|-----------|-----------|--|-----------|-----------|
|  | Todos los Grados %                           | Grado 3 % | Grado 4 % | Todos los Grados %                         | Grado 3 % | Grado 4 % |
| Incremento de creatinina               | 98   | 2.2       | 0         | 84   | 0         | 0         |
| Descenso en el recuento de leucocitos  | 82   | 13        | 0         | 27   | 0.6       | 0         |
| Anemia                                 | 82   | 1.6       | 0         | 28   | 0         | 0         |
| Descenso en el recuento de neutrófilos | 80   | 19        | 2.9       | 21   | 2.6       | 0         |
| Descenso en el recuento de linfocitos  | 53   | 7         | 0.6       | 26   | 1.9       | 0         |
| Descenso en el recuento de plaquetas   | 36   | 1.3       | 0.6       | 12   | 0.6       | 0         |
| Incremento de ALT                      | 48   | 6         | 0.6       | 25   | 1.9       | 0         |
| Incremento de AST                      | 37   | 3.8       | 0         | 23   | 0.6       | 0         |

### **Incremento de la Creatinina**

Se ha demostrado que abemaciclib incrementa la creatinina sérica debido a la inhibición de los transportadores de secreción tubular renal, sin afectar la función glomerular. En los estudios clínicos, los incrementos en la creatinina sérica (media de incremento, 0,2-0,3 mg/dL) ocurrieron dentro del primer ciclo de administración de VERZENIO® de 28 días, se mantuvieron elevados, aunque estables a lo largo del periodo de tratamiento, y fueron reversibles con la discontinuación del tratamiento. Podrían considerarse marcadores alternativos tales como BUN, cistatina C o GFR calculada, los cuales no se basan en la creatinina, con el fin de determinar si se deteriora la función renal.

### **MONARCH 2: VERZENIO® en Combinación con Fulvestrant**

*Mujeres con cáncer de mama avanzado o metastásico HR+, HER2- con progresión de la enfermedad durante o después de terapia endocrina adyuvante o metastásica previa*

Se evaluó la seguridad de VERZENIO® (150 mg dos veces al día) más fulvestrant (500 mg) versus placebo más fulvestrant en MONARCH 2. Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a VERZENIO® en 441 pacientes con cáncer de mama avanzado HR+, HER2- los cuales recibieron al menos una dosis de VERZENIO® más fulvestrant en MONARCH 2.

La mediana de duración del tratamiento fue de 12 meses en los pacientes que recibieron VERZENIO® más fulvestrant y de 8 meses en los pacientes que recibieron placebo más fulvestrant.

Las reacciones adversas de Grado 3 o 4 notificadas con mayor frecuencia ( $\geq 5\%$ ) fueron neutropenia, diarrea, leucopenia, anemia e infecciones.

Se reportaron fatalidades durante el tratamiento o el seguimiento de 30 días, independientemente de la causalidad, en 18 casos (4%) de los pacientes tratados con VERZENIO® más fulvestrant versus 10 casos (5%) de pacientes tratados con placebo más fulvestrant. Las causas de muerte en los pacientes que recibieron VERZENIO® más fulvestrant incluyeron: 7 (2%) muertes de los pacientes a causa de la enfermedad subyacente, 4 (0,9%) debido a sepsis, 2 (0,5%) por neumonitis, 2 (0,5%) a causa de hepatotoxicidad y 1 (0,2%) por infarto cerebral.

Se reportó la suspensión permanente del tratamiento a causa de un evento adverso en el 9% de los pacientes que recibieron VERZENIO® más fulvestrant y en el 3% de los pacientes que recibieron placebo más fulvestrant. Las reacciones adversas que dieron lugar a la suspensión permanente en los pacientes que recibieron VERZENIO® más fulvestrant fueron infección (2%), diarrea (1%), hepatotoxicidad (1%), fatiga (0,7%), náusea (0,2%), dolor abdominal (0,2%), falla renal aguda (0,2%) e infarto cerebral (0,2%).

La interrupción de la dosis de VERZENIO® debido a una reacción adversa ocurrieron en el 52% de los pacientes que recibieron VERZENIO® más fulvestrant. Las reacciones adversas que condujeron a la interrupción de la dosis de VERZENIO® En el  $\geq 5\%$  de los pacientes fueron diarrea (19%) y neutropenia (16%).

Ocurrieron reducciones de la dosis debido a una reacción adversa en el 43% de los pacientes que recibieron VERZENIO® más fulvestrant. Las reacciones adversas que dieron lugar a las reducciones de la dosis en  $\geq 5\%$  de los pacientes fueron diarrea (19%) y neutropenia (16%). Ocurrieron reducciones de la dosis de VERZENIO® a causa de diarrea de cualquier grado en el 19% de los pacientes que recibieron VERZENIO® más fulvestrant en comparación con el 0,4% de los pacientes que recibieron placebo y fulvestrant. Ocurrieron reducciones de la dosis de VERZENIO® a causa de neutropenia de cualquier grado en el 10% de los pacientes que recibieron VERZENIO® más fulvestrant en comparación con ningún paciente con placebo más fulvestrant.

Las reacciones adversas más frecuentemente reportadas ( $\geq 20\%$ ) en el grupo de VERZENIO® fueron: diarrea, fatiga, neutropenia, náusea, infecciones, dolor abdominal, anemia, leucopenia, pérdida del apetito, vómito y cefalea. Las reacciones adversas se muestran en la Tabla 12 y las alteraciones de laboratorio se muestran en la Tabla 13.

**Tabla 12: Reacciones adversas ( $\geq 10\%$ ) en los Pacientes que Recibieron VERZENIO® más Fulvestrant [con una diferencia entre los grupos de  $\geq 2\%$ ] en MONARCH 2**

|   | VERZENIO® más Fulvestrant<br>N=441 |           |           | Placebo más Fulvestrant<br>N=223 |           |           |
|---|------------------------------------|-----------|-----------|----------------------------------|-----------|-----------|
|   | Todos los Grados %                 | Grado 3 % | Grado 4 % | Todos los Grados %               | Grado 3 % | Grado 4 % |
| <b>Trastornos Gastrointestinales</b>                                    |                                    |           |           |                                  |           |           |
| Diarrea   | 86                                 | 13        | 0         | 25                               | 0.4       | 0         |
| Náusea  | 45                                 | 2.7       | 0         | 23                               | 0.9       | 0         |
| Dolor abdominal <sup>a</sup>  | 35                                 | 2.5       | 0         | 16                               | 0.9       | 0         |
| Vómito  | 26                                 | 0.9       | 0         | 10                               | 1.8       | 0         |
| Estomatitis   | 15                                 | 0.5       | 0         | 10                               | 0         | 0         |
| <b>Infecciones e Infestaciones</b>                                      |                                    |           |           |                                  |           |           |
| Infecciones <sup>b</sup>  | 43                                 | 5         | 0.7       | 25                               | 3.1       | 0.4       |
| <b>Trastornos Generales y Condiciones en el Sitio de Administración</b> |                                    |           |           |                                  |           |           |
| Fatiga <sup>c</sup>   | 46                                 | 2.7       | 0         | 32                               | 0.4       | 0         |
| Edema periférico  | 12                                 | 0         | 0         | 7                                | 0         | 0         |
| Pirexia   | 11                                 | 0.5       | 0.2       | 6                                | 0.4       | 0         |
| <b>Trastornos del Metabolismo y la Nutrición</b>                        |                                    |           |           |                                  |           |           |
| Pérdida del apetito   | 27                                 | 1.1       | 0         | 12                               | 0.4       | 0         |
| <b>Trastornos Respiratorios, Torácicos y del Mediastino</b>             |                                    |           |           |                                  |           |           |
| Tos   | 13                                 | 0         | 0         | 11                               | 0         | 0         |
| <b>Trastornos de la Piel y el Tejido Subcutáneo</b>                     |                                    |           |           |                                  |           |           |
| Alopecia  | 16                                 | 0         | 0         | 1.8                              | 0         | 0         |
| Purito  | 13                                 | 0         | 0         | 6                                | 0         | 0         |
| Exantema  | 11                                 | 1.1       | 0         | 4.5                              | 0         | 0         |
| <b>Trastornos del Sistema Nervioso</b>                                  |                                    |           |           |                                  |           |           |
| Cefalea   | 20                                 | 0.7       | 0         | 15                               | 0.4       | 0         |
| Disgeusia   | 18                                 | 0         | 0         | 2.7                              | 0         | 0         |
| Mareo   | 12                                 | 0.7       | 0         | 6                                | 0         | 0         |
| <b>Análisis</b>   |                                    |           |           |                                  |           |           |
| Pérdida de peso   | 10                                 | 0.2       | 0         | 2.2                              | 0.4       | 0         |

<sup>a</sup> Incluye dolor abdominal, dolor abdominal superior, dolor abdominal inferior, malestar abdominal, sensibilidad abdominal.

<sup>b</sup> Incluye infección de vías respiratorias altas, infección de vías urinarias, infección pulmonar, faringitis, conjuntivitis, sinusitis, infección vaginal, sepsis.

<sup>c</sup> Incluye astenia, fatiga.

Otras reacciones adversas adicionales en MONARCH 2 incluyeron eventos tromboembólicos venosos (trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, trombosis del seno venoso cerebral, trombosis de la vena subclavia, trombosis de la vena axilar y trombosis venosa profunda de la vena cava inferior), los cuales se reportaron en el 5% de los pacientes tratados con VERZENIO® más fulvestrant en comparación con el 0,9% de los pacientes tratados con fulvestrant más placebo.

**Tabla 13: Alteraciones de Laboratorio ( $\geq 10\%$ ) en los Pacientes que Recibieron VERZENIO® más Fulvestrant [con una diferencia entre los grupos de  $\geq 2\%$ ] en MONARCH 2**

|  | VERZENIO® más Fulvestrant<br>N=441 |              |              | Placebo más Fulvestrant<br>N=223 |              |              |
|--|------------------------------------|--------------|--------------|----------------------------------|--------------|--------------|
|  | Todos los<br>grados<br>%           | Grado 3<br>% | Grado 4<br>% | Todos los<br>grados<br>%         | Grado 3<br>% | Grado 4<br>% |
| Incremento de creatinina               | 98                                 | 1.2          | 0            | 74                               | 0            | 0            |
| Descenso en leucocitos                 | 90                                 | 23           | 0.7          | 33                               | 0.9          | 0            |
| Descenso en el recuento de neutrófilos | 87                                 | 29           | 3.5          | 30                               | 3.7          | 0.5          |
| Anemia                                 | 84                                 | 2.6          | 0            | 34                               | 0.5          | 0            |
| Descenso en el recuento de linfocitos  | 63                                 | 12           | 0.2          | 32                               | 1.8          | 0            |
| Descenso en el recuento de plaquetas   | 53                                 | 0.9          | 1.2          | 15                               | 0            | 0            |
| Incremento de la ALT                   | 41                                 | 3.9          | 0.7          | 32                               | 1.4          | 0            |
| Incremento de la AST                   | 37                                 | 3.9          | 0            | 25                               | 3.7          | 0.5          |

### Incremento de la Creatinina

Se ha demostrado que abemaciclib incrementa la creatinina sérica debido a la inhibición de los transportadores de secreción tubular renal, sin afectar la función glomerular. En los estudios clínicos, los incrementos en la creatinina sérica (media de incremento, 0,2-0,3 mg/dL) ocurrieron dentro del primer ciclo de administración de VERZENIO® de 28 días, se mantuvieron elevados, aunque estables a lo largo del periodo de tratamiento, y fueron reversibles con la discontinuación del tratamiento. Podrían considerarse marcadores alternativos tales como BUN, cistatina C o GFR calculada, los cuales no se basan en la creatinina, con el fin de determinar si se deteriora la función renal.

### MONARCH 1: VERZENIO® Administrado como Monoterapia en Cáncer de Mama Metastásico

*Pacientes con cáncer de mama HR+, HER2- que recibieron terapia endocrina previa y 1-2 regímenes de quimioterapia en el ámbito metastásico*

La seguridad de VERZENIO® se evaluó en MONARCH 1, un estudio de un solo brazo, abierto y multicéntrico con 132 mujeres con cáncer de mama metastásico HR+, HER2- y susceptible de medirse. Las pacientes recibieron 200 mg de VERZENIO® por vía oral dos veces al día hasta el desarrollo de enfermedad progresiva o toxicidad no manejable. La mediana de duración del tratamiento fue de 4,5 meses.

Las reacciones adversas de Grado 3 o 4 notificadas con mayor frecuencia ( $\geq 5\%$ ) fueron diarrea, neutropenia, fatiga y leucopenia.

Las fatalidades debidas a reacciones adversas durante el tratamiento o durante el seguimiento de 30 días se notificaron en el 2% de los pacientes. La causa de muerte en dichos pacientes se debió a una infección (2 pacientes) o neumonitis (1 paciente).

**Diez pacientes (8%) discontinuaron el tratamiento en estudio por reacciones adversas a causa de (1 paciente cada uno) de dolor abdominal, trombosis arterial, incremento de AST, incremento de la creatinina sérica, enfermedad renal crónica, diarrea, QT prolongado en el ECG, fatiga, fractura de cadera y linfopenia.**

**La interrupción de la dosis de VERZENIO® debido a una reacción adversa ocurrieron en el 58% de los pacientes que recibieron VERZENIO®. Las reacciones adversas más frecuentes que condujeron a la interrupción de la dosis de VERZENIO® fueron diarrea (24%), neutropenia (16%), fatiga (10%), vómitos (6%) y náuseas (5%).**

**El 49% de los pacientes redujeron la dosis debido a una reacción adversa. Las reacciones adversas que con mayor frecuencia dieron lugar a reducciones de la dosis fueron diarrea (20%), neutropenia (11%) y fatiga (9%).**

**Las reacciones adversas más frecuentemente reportadas ( $\geq 20\%$ ) fueron: diarrea, fatiga, náusea, pérdida del apetito, dolor abdominal, neutropenia, vómito, infecciones, anemia, cefalea y trombocitopenia. Las reacciones adversas se muestran en la Tabla 14 y las alteraciones de laboratorio se muestran en la Tabla 15.**

**Tabla 14: Reacciones Adversas ( $\geq 10\%$ ) en los Pacientes en MONARCH 1**

|   | VERZENIO®<br>N=132    |              |              |
|---|-----------------------|--------------|--------------|
|   | Todos los Grados<br>% | Grado 3<br>% | Grado 4<br>% |
| <b>Trastornos Gastrointestinales</b>                                    |                       |              |              |
| Diarrea   | 90                    | 20           | 0            |
| Nausea  | 64                    | 4.5          | 0            |
| Dolor abdominal   | 39                    | 2.3          | 0            |
| Vómito  | 35                    | 1.5          | 0            |
| Constipación  | 17                    | 0.8          | 0            |
| Boca seca   | 14                    | 0            | 0            |
| Estomatitis   | 14                    | 0            | 0            |
| <b>Infecciones e Infestaciones</b>                                      |                       |              |              |
| Infecciones   | 31                    | 4.5          | 0            |
| <b>Trastornos Generales y Condiciones en el Sitio de Administración</b> |                       |              |              |
| Fatiga <sup>a</sup>   | 65                    | 13           | 0            |
| Pirexia   | 11                    | 0            | 0            |
| <b>Trastornos del Metabolismo y la Nutrición</b>                        |                       |              |              |
| Disminución del apetito   | 45                    | 3            | 0            |
| Deshidratación  | 10                    | 2.3          | 0            |
| <b>Trastornos Respiratorios, Torácicos y del Mediastino</b>             |                       |              |              |
| Tos   | 19                    | 0            | 0            |
| <b>Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo</b>            |                       |              |              |
| Artralgia   | 15                    | 0            | 0            |
| <b>Trastornos del Sistema Nervioso</b>                                  |                       |              |              |
| Cefalea   | 20                    | 0            | 0            |
| Disgeusia   | 12                    | 0            | 0            |
| Mareo   | 11                    | 0            | 0            |
| <b>Trastornos de la Piel y el Tejido Subcutáneo</b>                     |                       |              |              |
| Alopecia  | 12                    | 0            | 0            |
| <b>Análisis</b>   |                       |              |              |
| Pérdida de peso   | 14                    | 0            | 0            |

<sup>a</sup> Incluye astenia, fatiga.

**Tabla 15: Alteraciones de Laboratorio en Pacientes que Recibieron VERZENIO® en MONARCH 1**

|                                      | VERZENIO®<br>N=132    |              |              |
|--------------------------------------|-----------------------|--------------|--------------|
|                                      | Todos los Grados<br>% | Grado 3<br>% | Grado 4<br>% |
| Incremento de creatinina             | 99                    | 0.8          | 0            |
| Descenso de leucocitos               | 91                    | 28           | 0            |
| Descenso del recuento de neutrófilos | 88                    | 22           | 4.6          |
| Anemia                               | 69                    | 0            | 0            |
| Descenso del recuento de linfocitos  | 42                    | 13           | 0.8          |
| Descenso del recuento de plaquetas   | 41                    | 2.3          | 0            |
| Incremento de ALT                    | 31                    | 3.1          | 0            |
| Incremento de AST                    | 30                    | 3.8          | 0            |

## Incremento de la Creatinina

259

Acta No. 06 de 2025 SEMPB Cuarta parte  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Se ha demostrado que abemaciclib incrementa la creatinina sérica debido a la inhibición de los transportadores de secreción tubular renal, sin afectar la función glomerular. En los estudios clínicos, los incrementos en la creatinina sérica (media de incremento, 0,2-0,3 mg/dL) ocurrieron dentro del primer ciclo de administración de VERZENIO® de 28 días, se mantuvieron elevados, aunque estables a lo largo del periodo de tratamiento, y fueron reversibles con la discontinuación del tratamiento. Podrían considerarse marcadores alternativos tales como BUN, cistatina C o GFR calculada, los cuales no se basan en la creatinina, con el fin de determinar si se deteriora la función renal.

#### Experiencia post-comercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el periodo de post-comercialización de VERZENIO®. Como estas reacciones se notifican voluntariamente de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de forma confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición del fármaco.

**Trastornos Respiratorios:** ILD/Neumonitis.

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto Versión CDS20ABR2023 PTC v2.0 (04jun2024) y la información para prescribir Versión CDS20ABR2023 PTC v2.0 (04jun2024) allegados mediante Radicado 20241146721.

#### 3.4.1.4. FLUIMUCIL ® 600 mg

Expediente : 19939035  
Radicado : 20231271579  
Fecha : 20/10/2023  
Interesado : Zambon Colombia S.A

**Composición:** N-Acetilcisteína sobre x por 600mg.

**Forma farmacéutica:** Granulado.

#### Indicaciones:

- Mucolítico.
- La N-acetilcisteína está indicada junto con un esquema de hidratación a altas dosis como medida nefroprotectora, en pacientes que requieran el uso de medios de contraste intravenosa y se encuentra en riesgo de desarrollar nefropatía.

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

- Modificación de indicaciones

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20231271579 se solicita modificación de indicaciones para Fluimucil® N-Acetilcisteína sobre x por 600 mg.

El interesado allega como soporte los estudios Murray (2020), Cazzola (2015) y Poole (2019), correspondientes a resúmenes de metaanálisis. Los estudios mencionados no abordan infecciones virales agudas ni sugiere un efecto antiviral o coadyuvante en infecciones por coronavirus o influenza, No se enfoca en infecciones respiratorias virales ni en el uso de NAC como coadyuvante antiviral.

La Sala considera que la información aportada es insuficiente. Aunque se evidencian posibles beneficios en la prevención de exacerbaciones en pacientes con EPOC y bronquitis crónica, la evidencia disponible es modesta y se limita a un subgrupo específico de la población. Además, no se aporta evidencia clínica directa sobre su eficacia como coadyuvante en infecciones virales agudas, incluyendo Covid-19 e influenza.

Por lo anterior, la Sala recomienda requerir al interesado para que allegue información clínica más robusta, que permita despejar las incertidumbres planteadas.

Asimismo, la Sala le recuerda al interesado que en el Acta No. 14 de 2023 SEM numeral 3.1.9.8 y 3.1.9.9 se unificaron las indicaciones para Fluimucil® N-Acetilcisteína.

#### 3.4.1.5. KISQALI 200 mg TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20115059  
Radicado : 20231271602  
Fecha : 20/10/2023  
Interesado : Novartis de Colombia S.A.

**Composición:** Ribociclib 200 mg

**Forma farmacéutica:** Tabletas recubiertas

#### **Indicaciones:**

Ribociclib (un inhibidor de cinasas dependientes de ciclinas, CDKi), está indicado para el tratamiento de mujeres con cáncer de mama avanzado o metastásico con positividad de receptores hormonales (RH) y negatividad de receptores 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) como:

Terapia endocrina inicial:

- En mujeres postmenopáusicas en combinación con letrozol o fulvestrant
- En mujeres pre o peri menopáusicas en combinación con un inhibidor de aromatasa

En mujeres pre o perimenopáusicas, la hormonoterapia debe combinarse con un agonista de la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH, por sus siglas en inglés).

Terapia endocrina después de progresión a hormonoterapia:

- En mujeres postmenopáusicas en combinación con fulvestrant

Los inhibidores de cinasas dependientes de ciclinas CDKi a la fecha no han demostrado incremento en la sobrevida global ni diferencias en los resultados de la calidad de vida frente al tratamiento estándar.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto Versión 15 de septiembre de 2023 allegado mediante radicado 20231271602
- IPP Versión 15 de septiembre de 2023 allegado mediante radicado 20231271602

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20231271602 el interesado solicita modificación de indicaciones, dosificación / grupo etario, precauciones y advertencias, reacciones adversas e interacciones y aprobación de inserto e IPP Versión 15 de septiembre de 2023 allegados mediante Radicado 20231271602, para el medicamento Kisqali® 200 mg tabletas recubiertas, principio activo ribociclib, en la nueva indicación: *“Cáncer de mama temprano: Ribociclib (un inhibidor de cinasas dependientes de ciclinas, CDKi) está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de mama temprano en estadio II o III con positividad para receptores hormonales (RH+) y negatividad para receptores 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2-), independientemente del estado ganglionar, como:*

*Terapia endocrina inicial en mujeres posmenopáusicas, pre o perimenopáusicas, o en hombres, en combinación con un inhibidor de la aromatasa.*

*En mujeres pre- o perimenopáusicas, o en hombres, el inhibidor de la aromatasa debe combinarse con un agonista de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH)”.*

Y modificación de la indicación ya aprobada en cáncer de mama avanzado o metastásico: *“Terapia endocrina después de progresión a hormonoterapia: • En mujeres postmenopáusicas en combinación con fulvestrant. Ribociclib (un inhibidor de cinasas dependientes de ciclinas, CDKi) ha demostrado incremento clínica y estadísticamente significativo en sobrevida global sin el deterioro o afectación de la calidad de vida de los pacientes”.*

Como evidencia de eficacia y seguridad, el interesado allega el Estudio NCT03701334 (NATALEE o CLEE011012301C): Estudio en curso fase III, multicéntrico, aleatorizado y sin enmascaramiento que evaluó la adición de ribociclib (400 mg dos veces al día los días 1 al 21 de cada ciclo de 28 días, durante 36 meses de tratamiento) a terapia endocrina (TE) con letrozol 2.5 mg día o anastrozol 1 mg día, como tratamiento adyuvante en pacientes adultos (mujeres premenopáusicas o posmenopáusicas y hombres) con *cáncer de mama temprano* (CMT) RH+ y HER2- en estadio II (IIA o IIB) o III (en mujeres premenopáusicas y hombres incluyó goserelina 3.6 mg SC día 1 ± 3 de cada ciclo de 28 días). Los pacientes en estadio IIA sin afectación ganglionar debían tener un tumor de grado 3 o un tumor de grado 2 con un perfil genómico de alto riesgo o un valor de Ki67  $\geq 20\%$ . El criterio principal de valoración de la eficacia fue la supervivencia sin enfermedad invasiva (SSEI). La población de análisis de la eficacia estuvo integrada por 5101 pacientes aleatorizados: 2549 aleatorizados a recibir ribociclib más TE y 2552 aleatorizados a recibir solo TE.

Los resultados de eficacia corresponden al 11 de enero de 2023 (tercer análisis intermedio). Al corte de datos se habían producido 426 eventos en el período de SSEI: Ribociclib + TE 189/2549 (7.4%) frente a TE sola 237/2552 (9.3%). La mediana de la duración del seguimiento para la SSEI fue de 27.7 meses (intervalo: de 0 a 45 meses). Estadístico Z = -2.9847 y prueba de rango logarítmico (valor de p) = 0.0014. Con una reducción relativa del 25.2% en el riesgo de eventos en el período de SSEI en los pacientes del grupo del ribociclib más TE (HR = 0.748; IC del 95%: 0.618 – 0.906). Según el análisis de Kaplan-Meier, las tasas de SSEI a 3 años fueron del 90.4% (IC del 95%: 88.6 – 91.9) en el grupo del ribociclib más TE y del 87.1% (IC del 95%: 85.3 – 88.8) en el grupo de TE sola, que refleja un beneficio absoluto del 3.3% a favor del ribociclib más TE.

A la fecha de corte, la mediana de la duración del seguimiento de la supervivencia global (SG) fue de 30.4 meses (intervalo: 0 a 47) y los datos aún no son definitivos, con un total de 61 (2.4%) eventos en el grupo del ribociclib más TE y 73 (2.9%) en el grupo de TE sola (prueba de rango logarítmico (valor de p) = 0.0563). En este análisis, la tasa de eventos en el período de SG fue menor de lo previsto (134 muertes observadas frente a 225 muertes previstas según el protocolo en el tercer análisis intermedio de la SSEI). Con un HR = 0.759 (IC del 95%: 0.539 – 1.068) en el grupo del ribociclib más TE en comparación con el de TE sola y las tasas de SG estimadas a 3 años fueron del 97.2% (IC del 95%: 96.3 – 97.9) en el grupo del ribociclib más TE y del 95.8% (IC del 95%: 94.5 – 96.7) en el grupo de TE sola, que refleja un posible beneficio absoluto del 1.4% a favor del ribociclib más TE, sin que la diferencia sea estadísticamente significativa.

También allega evaluación de calidad de vida basados en los Resultados Percibidos por los Pacientes (RPP) (PRO por sus siglas en inglés) en los dos grupos de tratamiento, mediante el cambio en la puntuación de la subescala de funcionamiento físico del EORTC QLQ-C30. Las puntuaciones de la función física fueron, en general, similares en los dos grupos durante todo el estudio, sin diferencias significativas hasta el final del tratamiento; después del inicio se observó un leve descenso de las puntuaciones en ambos grupos, es decir, deterioro de la función física.

Con respecto a la seguridad, los eventos adversos (EA) de todos los grados ocurrieron en una mayor proporción de pacientes tratados con ribociclib más TE, los que se presentaron con una diferencia  $\geq 10\%$  en relación con el grupo de TE sola incluyeron: neutropenia (ribociclib más TE 41.0% frente a TE sola 2.9%), disminución del recuento de neutrófilos (24.0% frente a 1.6%), náuseas (23.0 % frente a 7.5 %), aumento de ALT (18.9% frente a 5.2%), leucopenia (13.0% frente a 2.0%), alopecia (14.8% frente a 4.0%) y aumento de AST (16.2% frente a 5.2%). La proporción de pacientes con EA de grado  $\geq 3$  fue más frecuente con ribociclib más TE (62.6%) frente a TE sola (17.8%).

Se observaron EA que llevaron a la interrupción permanente del fármaco del estudio en el grupo ribociclib más TE (20.7%) versus TE sola (5.3%). Los EA notificados con más frecuencia (en  $\geq 2\%$  de los pacientes) que llevaron a la interrupción permanente del fármaco del estudio en el grupo de ribociclib más TE fueron: aumento de ALT (7.0%) y aumento de AST (2.8%). Se produjeron reducciones de dosis de ribociclib en el 25.9% de los pacientes y fueron atribuibles principalmente a EA (21.9%), siendo los EA notificados con más frecuencia (en  $\geq 2\%$  de los pacientes): neutropenia (7.3%) y disminución del recuento de neutrófilos (5.2%). Se produjeron interrupciones temporales de la dosis de ribociclib en el 85.1% de los pacientes y también fueron atribuibles principalmente a EA (64.9%). Los EA más frecuentes ( $\geq 10\%$ ) que llevaron a la interrupción de la dosis de ribociclib más TE fueron: neutropenia (26.7% vs.  $< 0.1\%$ ), disminución del recuento de neutrófilos (17.1% vs.  $0.1\%$ ) y aumento de ALT (10.0% vs.  $0.2\%$ ); ribociclib más TE versus TE sola, respectivamente.

Se informaron muertes durante el tratamiento en 17 pacientes (0.7%) en el grupo de ribociclib más TE frente a 9 pacientes (0.4%) en el grupo de TE sola dentro de los 36 meses de tratamiento más 30 días de seguimiento de seguridad. Entre estos, se informó muerte por EA en 10 pacientes (0.4%) en el grupo de ribociclib más TE frente a 4 (0.2%) en el grupo de TE sola. Al evaluar la muerte durante el tratamiento debido a EA dentro de los 30 días posteriores a la última dosis de ribociclib, hubo 6 pacientes (0.2%) en el grupo de ribociclib más TE frente a 4 (0.2%) en el grupo de TE sola. Entre estos, 4 (0.2%) se debieron a eventos de COVID-19 dentro de los 30 días posteriores a la última dosis de ribociclib.

Para la modificación de la indicación ya aprobada, el interesado allega los resultados del análisis final de supervivencia global (SG) (fecha límite del 10 de junio de 2021) del Estudio NCT01958021 (MONALEESA-2 o CLEE011A2301): Estudio clínico fase III, multicéntrico, aleatorizado, con doble enmascaramiento, que evaluó la eficacia y seguridad de ribociclib (600 mg/día durante 21 días consecutivos, seguidos de 7 días sin tratamiento) en combinación con letrozol (2.5 mg/día durante 28 días), frente al letrozol solo, en el tratamiento de mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama avanzado RH+ y HER2- sin tratamiento previo contra el cáncer avanzado.

A la fecha de corte de los datos, con un número de eventos de 181 (54.2%) en el grupo de ribociclib más letrozol y de 219 (65.6%) en el grupo de letrozol, la tasa de supervivencia a los 6 años fue del 44.2% (38.5 – 49.8) en el grupo de ribociclib más letrozol frente al 32.0% (26.8 – 37.3) en el de letrozol. La mediana de SG fue de 63.9 meses (IC del 95%: 52.4 – 71.0)

en el grupo de ribociclib más letrozol y de 51.4 meses (IC del 95%: 47.2 – 59.7) en el grupo de letrozol. Se obtuvo una reducción relativa del riesgo de muerte del 23.5% (HR = 0.765 [IC del 95%: 0.628 – 0.932]; prueba de rango logarítmico (valor de p) = 0.004.

Adicionalmente, el interesado allega datos de seguridad sobre el uso a largo plazo de ribociclib (> 60 meses) en el escenario de enfermedad avanzada, en 1065 pacientes de los estudios LEE011A2301, LEE011E2301 (excluidos los pacientes tratados con tamoxifeno) y LEE011F2301, con una exposición total de 2262 años-paciente.

La Sala encuentra que dado que los datos actualizados del estudio NCT01958021 evidencian un efecto estadísticamente significativo en sobrevida global en pacientes en el escenario de la enfermedad avanzada la Sala recomienda retirar el siguiente texto de la indicación “...Los inhibidores de cinasas dependientes de ciclinas CDKi a la fecha no han demostrado incremento en la sobrevida global ni diferencias en los resultados de la calidad de vida frente al tratamiento estándar”. Adicionalmente, la Sala considera inconveniente la inclusión del texto “Ribociclib (un inhibidor de cinasas dependientes de ciclinas, CDKi) ha demostrado incremento clínica y estadísticamente significativo en sobrevida global sin el deterioro o afectación de la calidad de vida de los pacientes”; debido a que presenta información desbalanceada y se presta a interpretaciones equivocadas en el balance beneficio-riesgo; la información sobre resultados de beneficios y riesgos de los estudios clínicos se puede presentar en un apartado sobre información clínica.

Adicionalmente, el interesado allega datos más maduros

Por lo anterior, la Sala recomienda:

1. Requerir al interesado para que presente resultados con mayor tiempo de seguimiento que permita disminuir la incertidumbre relacionada con el balance beneficio-riesgo, particularmente en lo relacionado con el beneficio absoluto de ribociclib tanto en la supervivencia sin enfermedad invasiva (SSEI) como en la supervivencia global en cáncer de mama temprano en estadio II o III RH+ y HER2-.
2. Modificar la indicación en cáncer de mama avanzado o metastásico así:

Indicaciones:

#### Cáncer de mama avanzado o metastásico

Ribociclib (un inhibidor de cinasas dependientes de ciclinas, CDKi), está indicado para el tratamiento de mujeres con cáncer de mama avanzado o metastásico con positividad de receptores hormonales (RH+) y negatividad de receptores 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2-) como:

*Terapia endocrina inicial:*

- En mujeres postmenopáusicas en combinación con letrozol o fulvestrant
  - En mujeres pre o peri menopáusicas en combinación con un inhibidor de aromataasa
- En mujeres pre o perimenopáusicas, la hormonoterapia debe combinarse con un agonista de la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH, por sus siglas en inglés).

**Terapia endocrina después de progresión a hormonoterapia:**

- En mujeres postmenopáusicas en combinación con fulvestrant.

3. La Sala recomienda retirar los textos atinentes a cáncer de mama temprano en estadio II o III RH+ y HER2-, en los ítems de dosificación / grupo etario, precauciones o advertencias, reacciones adversas e interacciones.

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

**3.4.1.6 STAQUIS® 2% UNGUENTO**

Expediente : 20151614  
Radicado : 20231275745  
Fecha : 25/10/2023  
Interesado : Pfizer S.A.S

**Composición:** Crisaborol al 2% (p/p)

**Forma farmacéutica:** Ungüento

**Indicaciones:**

Staquis® está indicado para el tratamiento tópico de dermatitis atópicas de leves a moderadas en pacientes de 2 años en adelante cuando no sean suficientes las medidas no farmacológicas, corticoides y otras terapias tópicas establecidas.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones advertencias
- Modificación de interacciones
- Inserto Versión \_CDSv4.0\_5.0\_6.0\_7.0\_26May2022\_v1 allegado mediante radicado 20231275745
- IPP Versión CDSv4.0\_5.0\_6.0\_7.0\_26May2022\_v1 allegado mediante radicado 20231275745

266

Acta No. 06 de 2025 SEMPB Cuarta parte  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

**CONCEPTO:** Revisada la información allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20231275745 el interesado presenta solicitud modificaciones de indicaciones, dosificación / grupo etario, precauciones y advertencias, reacciones advertencias e interacciones, para el producto Staquis® 2% ungüento (Crisaborol al 2% (p/p)) en la indicación “*para el tratamiento tópico de dermatitis atópicas de leves a moderadas en pacientes de 2 años en adelante cuando no sean suficientes las medidas no farmacológicas, corticoides y otras terapias tópicas establecidas*”; asimismo, solicita aprobación de inserto e información para prescribir Versión \_CDSv4.0\_5.0\_6.0\_7.0\_26May2022\_v1 allegados mediante Radicado 20231275745.

La solicitud específica es para ampliar el uso a partir de los 3 meses de edad.

Como soporte allega dos estudios:

Estudio NCT04040192 (C3291035) de fase 3, aleatorizado, doble ciego y controlado por un vehículo para evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento de mantenimiento y la reducción de los brotes con ungüento de crisaborol al 2 %, una vez al día durante 52 semanas en participantes pediátricos y adultos (edades de 3 meses y mayores) con dermatitis atópica de leve a moderada, que respondieron al tratamiento con ungüento de crisaborol al 2% dos veces al día.

497 participantes recibieron crisaborol dos veces al día durante el período de pre-inclusión. De estos, 227 (45,7%) participantes no fueron asignados al azar al período DB, 152 (30,6%) debido a que no cumplieron con los criterios de aleatorización. Un total de 270 (54,3%) participantes fueron asignados aleatoriamente al período DB. De estos, 135 participantes recibieron crisaborol QD y 135 recibieron vehículo QD en el período DB.

Este estudio evaluó específicamente si el régimen QD de ungüento de crisaborol al 2% era seguro y eficaz para la terapia de mantenimiento y la reducción de los brotes durante el tratamiento a largo plazo durante 52 semanas.

Se demostró un mantenimiento sin brotes hasta el día 365 (semana 52) en el 31,4 % (IC del 95 %: 22,9, 40,2) de los participantes en el grupo QD con crisaborol, en comparación con el 19,9 % (IC del 95 %: 13,1, 27,6) de los participantes en el grupo QD con vehículo. No se identificaron señales de efectos adversos nuevos.

Estudio NCT03356977 (C3291002) de seguridad abierto, multicéntrico y de fase 4 del ungüento de crisaborol al 2% en niños de 3 meses a menos de 24 meses con dermatitis atópica de leve a moderada.

Este fue un estudio de seguridad de fase 4, multicéntrico, abierto, para evaluar la seguridad del ungüento de crisaborol al 2% en aproximadamente 125 participantes que tenían entre 3 y <24 meses de edad, con Dermatitis atópica (DA) leve a moderada que involucraba al menos el 5% del área de superficie corporal tratable (BSA). Además, se incluyó una cohorte de al menos 16 de los aproximadamente 125 participantes inscritos en un subgrupo para

267

Acta No. 06 de 2025 SEMPB Cuarta parte  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

la evaluación farmacocinética exploratoria (PK). Estos participantes deben haber tenido DA moderada con un mínimo de 35 % de % de BSA tratable, excluyendo el cuero cabelludo, y deben haber completado todas las evaluaciones farmacocinéticas para haber sido incluidos en el análisis farmacocinético.

De estos participantes, se debían inscribir al menos 3 participantes que tuvieran menos de 9 meses de edad.

La exposición sistémica (área bajo la curva de concentración plasmática en función del tiempo desde el momento cero hasta el momento tau [AUCtau] y concentración plasmática máxima observada [Cmáx]) fue variable. Las estimaciones del IC del 80 % bilateral (equivalente al IC del 90 % unilateral) del AUCtau y la Cmáx transformadas logarítmicamente se calcularon utilizando la distribución t para el crisaborol y los metabolitos AN7602 y AN8323.

Como conclusión se tiene que la exposición sistémica en los participantes de 3 a <24 meses se encontraba dentro del rango de exposiciones sistémicas observado en los participantes  $\geq 2$  años.

La Sala considera un balance beneficio-riesgo favorable para la ampliación del grupo etario y recomienda aprobar el producto de la referencia con la siguiente información así:

Indicaciones:

**Staquis® está indicado para el tratamiento tópico de dermatitis atópicas de leves a moderadas en pacientes de 3 meses en adelante cuando no sean suficientes las medidas no farmacológicas, emolientes, corticoides y otras terapias tópicas establecidas.**

Modificación de dosificación / grupo etario

**Adultos**

Se debe aplicar una capa de ungüento dos veces al día en las áreas afectadas para el tratamiento de la enfermedad activa.

Para el mantenimiento, una vez que las áreas afectadas estén limpias o casi limpias, se debe aplicar una capa de ungüento una vez al día en las áreas más comúnmente afectadas. Si los signos y síntomas de la enfermedad empeoran, se debe aplicar una capa de ungüento dos veces al día en las áreas afectadas.

Se puede utilizar STAQUIS® en todas las zonas de la piel, incluida la cara, el cuello y las áreas intertriginosas. No se ha estudiado la administración de STAQUIS® en el cuero cabelludo.

**Población pediátrica**

268

Acta No. 06 de 2025 SEMPB Cuarta parte  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

La posología para niños y adolescentes (de 3 meses a 17 años) es la misma que para adultos.

### **Poblaciones especiales**

No se han realizado ensayos clínicos con sujetos que tienen deterioro renal o deterioro hepático. Sin embargo, no se espera que sea necesario el ajuste de la dosis en los sujetos con deterioro hepático de leve a moderado o en los sujetos con deterioro renal.

Los estudios clínicos de STAQUIS® no incluyeron un número suficiente de sujetos de 65 años y mayores para determinar si responden de forma diferente que los sujetos más jóvenes. Sin embargo, no se espera que sea necesario el ajuste de la dosis en esta población de pacientes.

### **Modificación de precauciones y advertencias**

STAQUIS® no está indicado para la administración oral, oftálmica o intravaginal. En casos de exposición accidental a estas áreas, el ungüento se debe retirar y/o enjuagar completamente con agua.

### **Hipersensibilidad**

Se ha presentado hipersensibilidad, incluida dermatitis de contacto, en pacientes tratados con STAQUIS®. Se debe sospechar de hipersensibilidad en el evento de prurito severo, hinchazón y eritema en el lugar de la aplicación o en un lugar distante. Si ocurren signos o síntomas de hipersensibilidad, suspenda la aplicación de STAQUIS® inmediatamente y comience un tratamiento apropiado.

### **Modificación de reacciones adversas**

Las reacciones adversas al medicamento más comunes derivadas de los ensayos clínicos completados de STAQUIS® (Ensayos 1 y 2) fueron las reacciones en el lugar de la aplicación (5,6% y 3,6% para los grupos con STAQUIS® y con el vehículo, respectivamente) y la mayoría se clasificaron como leves. De estas reacciones en el lugar de la aplicación relacionadas con el medicamento, el dolor en el lugar de la aplicación (p. ej., sensación de quemadura o picazón) fue la única reacción adversa al medicamento que mostró una diferencia de relevancia clínica entre las tasas de los grupos de tratamiento (4,4% y 1,2% para los grupos con STAQUIS® y con el vehículo, respectivamente). En general, el dolor en el lugar de la aplicación se observó al principio del período de tratamiento y su naturaleza fue transitoria, resolviéndose espontáneamente.

**Tabla 1: Reacciones Adversas al Medicamento**

| <b>Clasificación por Órganos y Sistemas</b>                                 | <b>Reacciones Adversas al Medicamento</b>   |
|---|---|
| <b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración</b> | <b>Reacciones en el lugar de la aplicación (p. ej., dolor en aplicación*, prurito en el lugar de la aplicación)</b> |

\* Se refiere a sensaciones de la piel como ardor o picazón.

En el Ensayo 3, las reacciones adversas al medicamento observadas durante el periodo abierto de tratamiento dos veces al día durante un máximo de 8 semanas fueron consistentes con el perfil de seguridad conocido de STAQUIS® dos veces al día. Durante el periodo de mantenimiento doble ciego en el Ensayo 3 hasta la Semana 52, no se informaron casos de dolor en el lugar de aplicación en el grupo tratado con STAQUIS® una vez al día, en comparación con el 1,5% (2/135 sujetos) en el grupo tratado con el vehículo una vez al día.

#### Ensayo clínico pediátrico

En un ensayo multicéntrico, abierto, no controlado, 137 sujetos pediátricos de 3 meses a menos de 2 años fueron tratados con STAQUIS® dos veces al día durante 4 semanas. En general, el perfil de seguridad de STAQUIS® en este grupo etario fue consistente con el de los Ensayos 1 y 2 en sujetos de 2 años y mayores.

#### Sobredosis

No se han presentado casos de sobredosis con STAQUIS®. Es improbable que se produzca una sobredosis tras la administración tópica. Si se ha aplicado demasiado STAQUIS®, se puede retirar el exceso.

#### Modificación de interacciones

##### Potencial de crisaborol de influir en la farmacocinética de otros medicamentos

Estudios in vitro que utilizaron microsomas de hígado humano indicaron que, en condiciones de uso clínico, no se espera que crisaborol ni el metabolito 1 inhiban los citocromos CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 y 3A4.

Los estudios in vitro en microsomas de hígado humano para el metabolito 2 demostraron que este no inhibe las actividades del CYP2C19, 2D6 y 3A4; y que fue un inhibidor débil del CYP1A2 y el 2B6; y un inhibidor moderado del CYP2C8 y 2C9.

La enzima más sensible, la CYP2C9, se investigó más a fondo en un ensayo clínico con warfarina como un sustrato del CYP2C9. Los resultados de este estudio demostraron que no hay un potencial de interacción entre los medicamentos.

Los estudios in vitro demostraron que, en condiciones de uso clínico, no se espera que crisaborol y los metabolitos 1 y 2 induzcan las enzimas CYP.

Los estudios in vitro demostraron que crisaborol y el metabolito 1 no inhiben las actividades de UGT1A1, 1A4, 1A6, 1A9, 2B7 y 2B15. El metabolito 2 no inhibe UGT1A4, 1A6, 2B7 y 2B15. El metabolito 2 demostró una inhibición débil de UGT1A1; no obstante, no se esperan interacciones medicamentosas de significancia clínica entre crisaborol (y sus metabolitos) y sustratos de UGT1A1 a concentraciones terapéuticas. El metabolito 2 demostró inhibición moderada de UGT1A9 y puede resultar en un aumento moderado de las concentraciones de sustratos sensibles a UGT1A9.

Los estudios in vitro indican que, en condiciones de uso clínico, no se espera que crisaborol y los metabolitos 1 y 2 causen interacciones de significancia clínica con

sustratos de transportadores tales como la glucoproteína P, la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP) y transportadores orgánicos de aniones o cationes.

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

#### 3.4.1.7 ZERBAXA® 1 g/0,5 g

Expediente : 20104180  
Radicado : 20231280614  
Fecha : 01/11/2023  
Interesado : MERCK SHARP & DOHME COLOMBIA SAS

**Composición:** Ceftolozano 1 G / Tazobactam 0,5 G

**Forma farmacéutica:** Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

#### **Indicaciones:**

Zerbaxa® (Ceftolozano y Tazobactam) para inyección está indicado para el tratamiento de pacientes de 18 años de edad o mayores con las siguientes infecciones causadas por microorganismos designados susceptibles:

#### **Infecciones intraabdominales complicadas**

Zerbaxa® utilizado en combinación con metronidazol está indicado para el tratamiento de infecciones intraabdominales complicadas (cIAI por sus siglas en inglés) causadas por los siguientes microorganismos Gram negativos y Gram positivos: *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacteroides fragilis*, *Streptococcus anginosus*, *Streptococcus constellatus*, y *Streptococcus salivarius*.

#### **Infecciones del tracto urinario complicadas, incluyendo pielonefritis.**

Zerbaxa® está indicado para el tratamiento de infecciones del tracto urinario complicadas (cUTI por sus siglas en inglés), incluyendo pielonefritis, con o sin bacteremia concurrente, causadas por los siguientes microorganismos Gram-negativos: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, y *Pseudomonas aeruginosa*.

#### **Neumonía nosocomial, incluyendo neumonía asociada a ventilación mecánica.**

Zerbaxa está indicado para el tratamiento de neumonía nosocomial, incluida la neumonía asociada a ventilación mecánica (VAP), causada por los siguientes microorganismos gramnegativos: *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella (Enterobacter) aerogenes*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Serratia marcescens*.

#### **Uso**

271

Acta No. 06 de 2025 SEMPB Cuarta parte  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Para reducir el desarrollo de bacterias resistentes al medicamento y mantener la efectividad de Zerbaxa® y otros medicamentos antibacterianos, Zerbaxa® se debe utilizar solamente para tratar infecciones comprobadas o se sospecha fuertemente que son causadas por bacterias susceptibles. Cuando el cultivo y la información de susceptibilidad se encuentran disponibles, estos se deben considerar en la selección o modificación de la terapia antibacteriana. En ausencia de dichos datos, la epidemiología local y los patrones de susceptibilidad pueden contribuir a la selección empírica de la terapia.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones
- Inserto Versión 092022 allegado mediante radicado 20231280614
- IPP Versión 092022 allegado mediante radicado 20231280614

**CONCEPTO:** Revisada la información allegada en el Radicado 20231280614, correspondiente al producto Zerbaxa®, en una asociación de ceftolozano 1 g / tazobactam 0.5 g en polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita modificaciones de indicaciones, dosificación y grupo etario, precauciones y advertencias y reacciones adversas, asimismo, aprobación del inserto y la información para prescribir versión 09/2022 allegados mediante Radicado 20231280614.

En concreto la solicitud busca la ampliación del grupo etario para cubrir los pacientes en edad pediátrica solamente para las infecciones intraabdominales complicadas e infecciones del tracto urinario complicadas, incluyendo pielonefritis.

Como soporte clínico presenta:

Estudio de fase 1b (P010MK7625A/NCT02266706), abierto, multicéntrico y sin grupo comparador, diseñado con el objetivo principal de caracterizar la farmacocinética (PK) y evaluar la seguridad de ceftolozano/tazobactam (C/T) en pacientes pediátricos con infecciones gramnegativas sospechadas o confirmadas, o que requerían profilaxis antibiótica en el contexto perioperatorio. Completaron el estudio 37 pacientes organizados en subgrupos desde el nacimiento hasta los 17 años. Los resultados indicaron que las exposiciones sistémicas en todos los grupos etarios estuvieron dentro de los rangos previstos basados en modelos de extrapolación desde adultos.

Para los estudios pediátricos de fase 2 (P034 y P035) los regímenes de dosificación de ceftolozano/tazobactam (C/T) seleccionados se basaron en resultados de modelo farmacocinético, con el criterio de que las distribuciones previstas de las exposiciones

272

Acta No. 06 de 2025 SEMPB Cuarta parte  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

plasmáticas de ceftolozano y tazobactam (AUC y Ceoi) en pacientes pediátricos no superasen las observadas en pacientes adultos con infección de vías urinarias complicadas (cUTI) e infección intraabdominal complicada (cIAI), y en que la probabilidad de alcanzar el objetivo prevista de ceftolozano para alcanzar al menos un 30 % de  $fT > MIC = 4 \mu\text{g/mL}$  fuera  $\geq 90$  %. (Porcentaje del intervalo de dosificación durante el cual la fracción libre del fármaco (f) se mantiene por encima de la concentración mínima inhibitoria (MIC) del patógeno).

En P034 y P035, los participantes pediátricos de 12 a < 18 años con cUTI y cIAI recibieron la dosis fija adulta de 1,5 g de C/T (1 g de ceftolozano y 0,5 g de tazobactam); los participantes < 12 años, incluidos los recién nacidos, recibieron una dosificación basada en peso de 30 mg/kg de C/T (20 mg/kg de ceftolozano y 10 mg/kg de tazobactam) que no superaba la dosis fija adulta de 1,5 g de C/T.

El estudio P034 (7625A-034/NCT03230838) fue un ensayo clínico fase 2, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con comparador activo, diseñado para evaluar la seguridad y la eficacia de ceftolozano/tazobactam (C/T) en comparación con meropenem en pacientes pediátricos con infecciones urinarias complicadas (cUTI), incluida la pielonefritis. La población objetivo incluyó desde neonatos hasta adolescentes menores de 18 años, abarcando así todo el espectro etario pediátrico.

Los principales criterios de inclusión fueron: (1) edad entre 7 días de vida y <18 años, con un peso corporal  $\geq 1,5$  kg y edad gestacional mínima de 32 semanas; (2) diagnóstico clínico de cUTI que requiriera tratamiento antibiótico intravenoso; y (3) documentación microbiológica de urocultivo positivo obtenido en las 48 horas previas al inicio del tratamiento, además de piuria y signos o síntomas compatibles con infección urinaria. Se excluyeron pacientes con insuficiencia renal significativa (aclaramiento de creatinina estimado  $< 50 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ ) o que hubieran recibido antibióticos eficaces por más de 24 horas en las 48 horas previas.

Fueron tratados 133 pacientes: 100 en el brazo de ceftolozano/tazobactam y 33 en el brazo de meropenem. La población con infección confirmada por cultivo (mMITT) estuvo compuesta por 95 pacientes (71 con C/T y 24 con meropenem), distribuidos de forma equilibrada en cinco subgrupos etarios: recién nacidos a <3 meses (n=20), 3 meses a <2 años (n=26), 2 a <6 años (n=20), 6 a <12 años (n=17) y 12 a <18 años (n=12).

Por tratarse de un estudio de fase II no se definió un objetivo primario de eficacia, sino que fue centrado principalmente en la evaluación de seguridad. El número de pacientes con más de un evento adverso hasta el día 88 fue para el grupo C/T de 59 (59%) vs 20 (60,6%) en el grupo meropenem. El número de pacientes que descontinuaron la terapia para C/T hasta el día 15 fue del 1% vs 0% grupo comparador.

Los desenlaces secundarios de eficacia mostraron en la visita de fin de tratamiento (EOT entre 7 y 14 días según la duración establecida para cada paciente), la tasa de curación clínica fue del 94,4 % (IC 95%: 86,39-97,79) con C/T frente al 100 % (IC 95%: 86,20-100) con

meropenem, con diferencia:  $-5,6$  puntos porcentuales (IC 95%:  $-14,09-8,88$ ). En la visita de prueba de curación (TOC entre 7 hasta 35 días después de completar el tratamiento), estas tasas fueron del 88,7 % (IC 95%:  $79,31-94,18$ ) y 95,8 % (IC 95%:  $79,76-99,26$ ), respectivamente (diferencia:  $-7,3$ . IC 95%:  $-17,99-10,05$ ). La erradicación microbiológica fue 93,0 % vs. 95,8 % al EOT y 84,5 % vs. 87,5 % al TOC, sin diferencias estadísticamente significativas. La eficacia fue similar entre los distintos subgrupos etarios, incluidos los neonatos y los adolescentes, sin tendencias desfavorables ni pérdida de efecto clínico en los extremos de edad.

En cuanto a la seguridad, el perfil de eventos adversos (EA) fue similar entre ambos grupos. El 59,0 % de los pacientes tratados con C/T y el 60,6 % de los tratados con meropenem presentaron al menos un EA. Los eventos adversos considerados relacionados con el tratamiento ocurrieron en el 14,0 % y 15,2 % de los pacientes, respectivamente. Los eventos adversos más frecuentes en el grupo de C/T fueron diarrea (7,0 %), trombocitosis (7,0 %) y neutropenia (5,0 %); esta última fue leve o moderada y no se asoció con interrupción del tratamiento. Los eventos adversos graves fueron poco frecuentes (3,0 % con C/T y 6,1 % con meropenem), y ninguno se consideró relacionado con el fármaco. No se reportaron muertes en ningún grupo.

El estudio P035 (7625A-035/ NCT03217136) fue aleatorizado, doble ciego, multicéntrico y controlado con comparador activo, diseñado para evaluar la seguridad y la eficacia del tratamiento combinado de ceftolozano/tazobactam más metronidazol (C/T+MTZ) frente a meropenem en pacientes pediátricos con infecciones intraabdominales complicadas (cIAI). Los criterios de inclusión incluyeron neonatos, lactantes, niños y adolescentes menores de 18 años con diagnóstico clínico de cIAI que requiriera intervención quirúrgica o drenaje, y tratamiento antibiótico intravenoso. Aunque no se exigía confirmación microbiológica previa al inicio, se recomendaba la obtención de muestras durante el procedimiento quirúrgico para su análisis.

Un total de 94 pacientes fueron aleatorizados, de los cuales 91 recibieron tratamiento (C/T+MTZ = 70; meropenem = 21). La mayoría completó el curso antibiótico y el seguimiento hasta la visita de prueba de cura (TOC). La población con infección confirmada por cultivo (mMITT) estuvo compuesta por 82 participantes, distribuidos de forma proporcional entre los grupos de tratamiento. Esta muestra incluyó pacientes de todas las edades pediátricas.

Desde el punto de vista de eficacia, la tasa de curación clínica en la visita TOC fue del 80,0 % (56/70) en el grupo C/T+MTZ frente al 100,0 % (21/21) en el grupo meropenem, con una diferencia de  $-19,1$  puntos porcentuales (IC 95 %:  $-30,18$  % a  $-2,89$  %). En el brazo C/T+MTZ se presentaron 14 casos clasificados como fallas, 6 de ellos fueron clasificados por el investigador como indeterminados o ausentes, y no a un fallo terapéutico comprobado. La erradicación microbiológica en la población mMITT alcanzó el 84,1 % (53/63) en el grupo C/T+MTZ y el 100 % en el grupo meropenem (19/19), con una diferencia porcentual de  $-16,3$ , y un intervalo de confianza (IC) del 95 % de ( $-27,59$ ;  $1,39$ ). En cuanto a la seguridad, el tratamiento con ceftolozano/tazobactam más metronidazol fue bien tolerado en general.

En términos generales, los datos integrados de EA en ambos estudios, más frecuentemente reportados (>5%) en el grupo C/T fueron diarrea (11,2%), fiebre (8,8%), trombocitosis (7,6%) y aumento de AST (5,3%); mientras que en el grupo MERO fueron diarrea (14,8%), trombocitosis, fiebre, nasofaringitis e infección del tracto urinario (cada uno con 7,4%), y aumento de AST y ALT (cada uno con 5,6%).

Con base en la información analizada, la Sala considera que ceftolozano/tazobactam para el tratamiento de infecciones intraabdominales complicadas en población pediátrica muestra un desempeño clínico aceptable en términos de eficacia y seguridad. Aunque los resultados del estudio NCT03217136 (P035) no demostraron superioridad frente al comparador activo (meropenem), la tasa de curación clínica observada en el grupo tratado con ceftolozano/tazobactam más metronidazol fue del 80 %, lo cual se considera un resultado clínicamente importante, especialmente en el contexto de una condición de alta gravedad como lo es la infección intraabdominal complicada.

De igual forma, el estudio NCT03230838 (P034), correspondiente a infecciones del tracto urinario complicadas, incluida pielonefritis, mostró tasas de curación clínica y erradicación microbiológica elevadas, aunque sin superar al comparador. La eficacia fue consistente entre los subgrupos etarios, incluidos neonatos y adolescentes, sin evidencia de pérdida de efecto clínico en los extremos de edad.

Por tanto, la Sala recomienda aprobar las modificaciones solicitadas del producto de la referencia con la siguiente información así:

#### Indicaciones:

Ceftolozano y Tazobactam (Zerbaxa®) está indicado como tratamiento de segunda línea en pacientes adultos y pediátricos con las siguientes infecciones causadas por microorganismos susceptibles:

#### Infecciones intraabdominales complicadas

Ceftolozano y Tazobactam (Zerbaxa®) utilizado en combinación con metronidazol está indicado para el tratamiento de infecciones intraabdominales complicadas (cIAI por sus siglas en inglés) causadas por los siguientes microorganismos Gram negativos y Gram positivos: *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacteroides fragilis*, *Streptococcus anginosus*, *Streptococcus constellatus*, y *Streptococcus salivarius*.

#### Infecciones del tracto urinario complicadas, incluyendo pielonefritis

Ceftolozano y Tazobactam (Zerbaxa®) está indicado para el tratamiento de infecciones del tracto urinario complicadas (cUTI por sus siglas en inglés), incluyendo pielonefritis, con o sin bacteremia concurrente, causadas por los siguientes microorganismos Gram negativos: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, y *Pseudomonas aeruginosa*.

**Ceftolozano y Tazobactam (Zerbaxa®) también está indicado para el tratamiento de la siguiente infección en adultos:**

Neumonía nosocomial, incluyendo neumonía asociada a ventilación mecánica  
Ceftolozano y Tazobactam (Zerbaxa®) está indicado para el tratamiento de neumonía nosocomial, incluida la neumonía asociada a ventilación mecánica (VAP), causada por los siguientes microorganismos gramnegativos: *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella (Enterobacter) aerogenes*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Serratia marcescens*.

### **Uso**

Para reducir el desarrollo de bacterias resistentes al medicamento y mantener la efectividad de ceftolozano y tazobactam (Zerbaxa®) y otros medicamentos antibacterianos, ceftolozano y tazobactam (Zerbaxa®) se debe utilizar solamente para tratar infecciones comprobadas o se sospecha fuertemente que son causadas por bacterias susceptibles.

Cuando el cultivo y la información de susceptibilidad se encuentran disponibles, estos se deben considerar en la selección o modificación de la terapia antibacteriana. En ausencia de dichos datos, la epidemiología local y los patrones de susceptibilidad pueden contribuir a la selección empírica de la terapia.

### **Modificación de dosificación / grupo etario**

#### **General**

#### **Pacientes Adultos**

#### ***Dosificación recomendada***

El régimen de dosificación recomendado de ZERBAXA para inyección es 1,5 gramos (g) (Ceftolozano 1 g y Tazobactam 0,5 g) para cIAI y cUTI y 3 g (ceftolozano 2 g y tazobactam 1 g) para neumonía nosocomial administrado cada 8 horas por infusión intravenosa durante 1 hora en pacientes de 18 años de edad o mayores y depuración de creatinina (CrCL por sus siglas en inglés) mayor que 50 mL/min. La duración de la terapia se debe guiar por la severidad y el sitio de infección y el progreso clínico y bacteriológico del paciente como se muestra en la Tabla 1.

**Tabla 1: Dosificación de ZERBAXA por infección en Pacientes Adultos (de 18 años de edad o mayores) con CrCL superior a 50 mL/min**

| Infección  | Dosis   | Frecuencia   | Tiempo de infusión (horas) | Duración del tratamiento |
|--|---|--------------|----------------------------|--------------------------|
| Infecciones intraabdominales complicadas*                                | 1,5 g de ZERBAXA<br>(1 g Cefotolozano / 0,5 g Tazobactam) | Cada 8 horas | 1                          | 4-14 días                |
| Infecciones del tracto urinario complicadas, incluyendo pielonefritis    | 1,5 g de ZERBAXA<br>(1 g Cefotolozano / 0,5 g Tazobactam) | Cada 8 horas | 1                          | 7 días                   |
| Neumonía nosocomial, incluyendo neumonía asociada a ventilación mecánica | 3 g ZERBAXA<br>(2 g cefotolozano / 1 g tazobactam)        | Cada 8 horas | 1                          | 8-14 días                |

\*Utilizado en conjunto con metronidazol 500 mg por vía intravenosa cada 8 horas

### Pacientes pediátricos

El régimen de dosificación recomendado de ZERBAXA para inyección en pacientes pediátricos desde el nacimiento a menos de 18 años de edad con cIAI y cUTI que tienen una tasa de filtración glomerular estimada (eGFR por sus siglas en inglés) superior a 50 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> se describe en la Tabla 2.

ZERBAXA se administra cada 8 horas mediante infusión intravenosa durante 1 hora. La duración del tratamiento debe estar guiada por la gravedad y sitio de la infección y por el progreso clínico y bacteriológico del paciente como se muestra en la Tabla 2.

ZERBAXA no se recomienda en pacientes pediátricos con cIAI y cUTI que tienen una eGFR de 50 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> o menos [ver Pacientes con deterioro renal].

No hay información suficiente para recomendar un régimen de dosificación para pacientes pediátricos con neumonía nosocomial [ver Pacientes con deterioro renal].

**Tabla 2: Dosis de ZERBAXA por infección en Pacientes Pediátricos (desde el nacimiento hasta menos de 18 años de edad) con eGFR+ superior a 50 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>**

| Infección  | Dosis                                      | Frecuencia   | Tiempo de Infusion | Duración del Tratamiento |
|--|--|--------------|--------------------|--------------------------|
| Infecciones Intraabdominales Complicadas*                            | 30 mg/kg hasta una dosis máxima de 1.5 g** | Cada 8 horas | 1 hora             | 5 a 14 días              |
| Infecciones Complicadas del Tracto Urinario incluyendo Pielonefritis | 30 mg/kg hasta una dosis máxima de 1.5 g** | Cada 8 horas | 1 hora             | 7 a 14 días              |

+ eGFR utilizando una ecuación apropiada para la edad en la población pediátrica.

\* Utilizado en conjunto con metronidazol.

\*\* En los pacientes pediátricos que pesen más de 50 kg no se debe exceder una dosis máxima de 1.5 g.

### Preparación de soluciones

ZERBAXA no contiene un conservante bacteriostático. Se debe seguir una técnica aséptica en la preparación de la solución de infusión.

### Preparación de la dosis:

Reconstituir cada vial de ZERBAXA con 10 mL de agua estéril para inyección o cloruro de sodio para inyección al 0,9% USP, y agitar suavemente hasta disolver. El volumen final es de aproximadamente 11,4 mL por vial. **PRECAUCIÓN: LA SOLUCIÓN RECONSTITUIDA NO ES PARA INYECCIÓN DIRECTA.**

Para preparar la dosis requerida, retire el volumen apropiado determinado en la Tabla 3 del (los) vial(es) reconstituido(s). Agregar el volumen retirado a una bolsa de infusión que contiene 100 mL de cloruro de sodio para inyección al 0,9%, USP o dextrosa para inyección al 5%, USP.

Tabla 3: Preparación de las Dosis Seleccionadas

| Dosis de ZERBAXA (Ceftolozano y Tazobactam) | Volumen a retirar del (los) vial(es) reconstituido(s)                 |
|---|---|
| 3 g (2 g y 1 g)                             | Dos viales de 11,4 mL cada uno (contenido completo de los dos viales) |
| 2.25 g (1.5 g y 0.75 g)                     | 11,4 mL de un vial (contenido completo) y 5,7 mL del segundo vial.    |
| 1,5 g (1 g y 0,5 g)                         | 11,4 mL (contenido completo de un vial)                               |
| 750 mg (500 mg y 250 mg)                    | 5,7 mL  |
| 450 mg (300 y 150 mg)                       | 3,5 mL  |
| 375 mg (250 mg y 125 mg)                    | 2,9 mL  |
| 150 mg (100 mg y 50 mg)                     | 1,2 mL  |

Inspeccionar visualmente los productos farmacéuticos para material particulado y decoloración previo a su uso. Las infusiones de ZERBAXA varían desde soluciones transparentes e incoloras hasta soluciones que son transparentes y ligeramente amarillas. Las variaciones de color dentro de este rango no afectan la potencia del producto.

### **Almacenamiento de las soluciones reconstituidas**

Luego de la reconstitución con agua estéril para inyección o cloruro de sodio para inyección al 0,9%, la solución de ZERBAXA reconstituida se puede mantener hasta por 1 hora previo a la transferencia y la dilución en una bolsa de infusión apropiada.

Después de la dilución de la solución con cloruro de sodio al 0,9% o dextrosa al 5%, ZERBAXA es estable por 24 horas cuando es almacenado a temperatura igual o menor a 25°C o 7 días cuando es almacenado en refrigeración entre 2 a 8°C (36 a 46°F).

La solución de ZERBAXA reconstituida o la infusión de ZERBAXA diluida no se deben congelar.

### Compatibilidad

No se ha establecido la compatibilidad de ZERBAXA con otros medicamentos. ZERBAXA no se debe mezclar con otros medicamentos o agregar físicamente a soluciones que contienen otros medicamentos.

### Deterioro renal

El ajuste de la dosis se requiere para pacientes adultos cuya depuración de creatinina es de 50 mL/min o menos. Los ajustes de dosis renales se enumeran en la Tabla 4. Para pacientes con cambio en la función renal, monitorear la depuración de creatinina al menos diariamente y ajustar la dosis de ZERBAXA en consecuencia [ver Advertencias y precauciones y Uso en poblaciones específicas].

Tabla 4: Regímenes de Dosificación Recomendada para ZERBAXA en pacientes Adultos con deterioro renal

| Depuración de creatinina estimada (mL/min)*                                    | Infecciones Intraabdominales Complicadas e Infecciones del Tracto Urinario Complicadas, incluyendo Pielonefritis †  | Neumonía nosocomial, incluyendo neumonía asociada a ventilación mecánica†   |
|--|---|---|
| 30 a 50  | 750 mg (500 mg y 250 mg) por vía intravenosa cada 8 horas   | 1.5 g (1 g y 0.5 g) intravenosamente cada 8 horas   |
| 15 a 29  | 375 mg (250 mg y 125 mg) por vía intravenosa cada 8 horas   | 750 mg (500 mg y 250 mg) intravenosamente cada 8 horas  |
| Enfermedad renal terminal (ESRD por sus siglas en inglés) en hemodiálisis (HD) | Una dosis de carga única de 750 mg (500 mg y 250 mg) seguido por una dosis de mantenimiento de 150 mg (100 mg y 50 mg) administrada cada 8 horas por el resto del periodo de tratamiento (en los días de hemodiálisis, administrar la dosis lo más pronto después de completar la diálisis) | Una dosis de carga única de 2,25 g (1,5 g y 0,75 g) seguida de una dosis de mantenimiento de 450 mg (300 mg y 150 mg) administrada cada 8 horas durante el resto del periodo de tratamiento (en los días de hemodiálisis, administrar la dosis al momento más pronto posible después de la finalización de la diálisis) |

\*Depuración de creatinina calculada utilizando la fórmula Cockcroft-Gault

†Todas las dosis de ZERBAXA se administran durante 1 hora

ZERBAXA no está recomendado en pacientes pediátricos que tengan una eGFR de 50 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> o menor [ver Pacientes con Deterioro Renal].

### Deterioro hepático

El ajuste de la dosis no es necesario en pacientes con deterioro hepático.

**Modificación de precauciones y advertencias**

### **Función renal deteriorada**

La dosis de ZERBAXA en adultos se debe ajustar basada en la función renal [ver Dosificación y administración].

En un análisis de subgrupo de un estudio de cIAI fase 3 en adultos, las tasas de cura clínica fueron más bajas en pacientes con depuración de creatinina de 30 a  $\leq 50$  mL/min en comparación con aquellos con depuración de creatinina  $>50$  mL/min. La reducción en las tasas de cura clínica fue más marcada en el brazo de ZERBAXA más metronidazol en comparación con el brazo de meropenem. Una tendencia similar también se observó en el estudio de cUTI en adultos. Los pacientes con deterioro renal al inicio se deben monitorear con frecuencia para cualquier cambio en la función renal durante el tratamiento y la dosis de ZERBAXA se debe ajustar según necesidad.

### **Reacciones de hipersensibilidad**

Se han reportado reacciones de hipersensibilidad (anafilácticas) serias y ocasionalmente fatales en pacientes que recibieron medicamentos antibacterianos beta-lactámicos. Antes de iniciar la terapia con ZERBAXA, realizar una investigación exhaustiva sobre reacciones previas de hipersensibilidad a otras cefalosporinas, penicilinas, u otros beta-lactámicos. Si este producto se debe administrar a un paciente con una alergia a la cefalosporina, penicilina, u otro beta-lactámico, se debe tener precaución porque se ha establecido la sensibilidad cruzada. Si ocurre una reacción anafiláctica a ZERBAXA, descontinúe el medicamento e instaure la terapia apropiada.

### **Diarrea asociada a Clostridium difficile**

La diarrea asociada a Clostridium difficile (CDAD por sus siglas en inglés) se ha reportado para casi todos los agentes antibacterianos sistémicos, incluyendo ZERBAXA, y puede variar en severidad, desde diarrea leve a colitis fatal. El tratamiento con agentes antibacterianos altera la flora normal del colon y puede permitir el sobre crecimiento del *C. difficile* [ver Reacciones adversas].

Estos tipos de infección pueden variar en severidad desde leve hasta amenazar la vida. Por lo tanto, es importante considerar este diagnóstico en pacientes que presentan diarrea durante o después de la administración de ZERBAXA. En dichas circunstancias, se debe considerar la discontinuación de la terapia con ZERBAXA y el uso de medidas de apoyo junto con la administración de tratamiento específico para *Clostridium difficile*.

### **Desarrollo de bacterias resistentes al medicamento**

Es poco probable que la prescripción de ZERBAXA en ausencia de una infección bacteriana comprobada o fuertemente sospechada proporcione beneficio al paciente y genera el riesgo de desarrollo de bacterias resistentes al medicamento.

Con el fin de contribuir a mejorar su uso, la selección de antibióticos para infecciones adquiridas en el hospital debe estar orientada por el conocimiento de los niveles de sensibilidad y resistencia documentados en cada institución y optar por los de mayor trayectoria de uso.

## Modificación de reacciones adversas

### *Experiencia en estudios clínicos*

#### Pacientes Adultos

Infecciones Intraabdominales Complicadas e Infecciones del Tracto Urinario Complicadas, incluyendo Pielonefritis ZERBAXA se evaluó en estudios clínicos de fase 3, controlados con comparador activo de cIAI y cUTI, los cuales incluyeron un total de 1015 pacientes tratados con ZERBAXA (1,5 g cada 8 horas, ajustado con base en la función renal cuando sea apropiado) y 1032 pacientes tratados con el comparador (levofloxacina 750 mg diarios en cUTI o meropenem 1 g cada 8 horas en cIAI) hasta por 14 días. La edad media de los pacientes tratados fue de 48 a 50 años (rango 18 a 92 años), a través de los brazos de tratamiento e indicaciones. En ambas indicaciones, aproximadamente el 25% de los sujetos fueron de 65 años de edad o mayores. La mayoría de los pacientes (75%) enrolados en el estudio cUTI fueron de sexo femenino, y el 58% de los pacientes enrolados en el estudio cIAI fueron de sexo masculino. La Tabla 5 lista las reacciones adversas que ocurren en 1% o más de los pacientes que recibieron ZERBAXA en estudios Fase 3 de cIAI y cUTI.

**Tabla 5: Reacciones Adversas que Ocurrieron en el 1% o Más de los Pacientes Adultos que Recibieron ZERBAXA en los Estudios Clínicos Fase 3 de cIAI y cUTI por Clasificación por Sistema u Órgano, Término Preferido e Indicación**

| Término Preferido  | Infecciones intraabdominales complicadas |                               | Infecciones del tracto urinario complicadas, incluyendo pielonefritis |                                   |
|--|--|-------------------------------|---|-----------------------------------|
|  | ZERBAXA <sup>†</sup><br>(N=482)<br>n (%) | Meropenem<br>(N=497)<br>n (%) | ZERBAXA <sup>†</sup><br>(N=533)<br>n (%)                              | Levofloxacina<br>(N=535)<br>n (%) |
| <b>Trastornos del sistema sanguíneo y linfático</b>                        |  |                               |   |                                   |
| Anemia <sup>‡</sup>  | 7 (1,5)                                  | 5 (1)                         | 2 (0,4)   | 5 (0,9)                           |
| Trombocitosis  | 9 (1,9)                                  | 5 (1)                         | 2 (0,4)   | 2 (0,4)                           |
| <b>Trastornos cardíacos</b>  |  |                               |   |                                   |
| Fibrilación auricular  | 6 (1,2)                                  | 3 (0,6)                       | 1 (0,2)   | 0                                 |
| <b>Trastornos gastrointestinales</b>                                       |  |                               |   |                                   |
| Dolor abdominal  | 6 (1,2)                                  | 2 (0,4)                       | 4 (0,8)   | 2 (0,4)                           |
| Estreñimiento  | 9 (1,9)                                  | 6 (1,2)                       | 21 (3,9)  | 17 (3,2)                          |
| Diarrea  | 30 (6,2)                                 | 25 (5)                        | 10 (1,9)  | 23 (4,3)                          |
| Náuseas  | 38 (7,9)                                 | 29 (5,8)                      | 15 (2,8)  | 9 (1,7)                           |
| Vómito   | 16 (3,3)                                 | 20 (4)                        | 6 (1,1)   | 6 (1,1)                           |
| <b>Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración</b> |  |                               |   |                                   |
| Reacciones en el lugar de la infusión <sup>‡</sup>                         | 3 (0,6)                                  | 6 (1,2)                       | 7 (1,3)   | 11 (2,1)                          |
| Pirexia <sup>§</sup>   | 27 (5,6)                                 | 20 (4)                        | 9 (1,7)   | 5 (0,9)                           |
| <b>Investigaciones</b>   |  |                               |   |                                   |
| Aumento de ALT   | 7 (1,5)                                  | 5 (1)                         | 9 (1,7)   | 5 (0,9)                           |
| Aumento de AST   | 5 (1)                                    | 3 (0,6)                       | 9 (1,7)   | 5 (0,9)                           |
| <b>Trastornos del metabolismo y nutrición</b>                              |  |                               |   |                                   |
| Hipocalcemia <sup>¶</sup>  | 16 (3,3)                                 | 10 (2)                        | 4 (0,8)   | 2 (0,4)                           |
| <b>Trastornos del sistema nervioso</b>                                     |  |                               |   |                                   |
| Mareo  | 4 (0,8)                                  | 5 (1)                         | 6 (1,1)   | 1 (0,2)                           |
| Dolor de cabeza  | 12 (2,5)                                 | 9 (1,8)                       | 31 (5,8)  | 26 (4,9)                          |

| <b>Trastornos psiquiátricos</b>                  |          |          |         |          |
|--|----------|----------|---------|----------|
| Ansiedad   | 9 (1,9)  | 7 (1,4)  | 1 (0,2) | 4 (0,7)  |
| Insomnio   | 17 (3,5) | 11 (2,2) | 7 (1,3) | 14 (2,6) |
| <b>Trastornos de la piel y tejido subcutáneo</b> |          |          |         |          |
| Erupción cutánea <sup>‡</sup>                    | 8 (1,7)  | 7 (1,4)  | 5 (0,9) | 2 (0,4)  |
| <b>Trastornos vasculares</b>                     |          |          |         |          |
| Hipotensión                                      | 8 (1,7)  | 4 (0,8)  | 2 (0,4) | 1 (0,2)  |

\* La dosis de ZERBAXA para inyección fue de 1,5 g por vía intravenosa cada 8 horas, ajustado para igualar la función renal donde fuese apropiado. En los estudios de cIAI, ZERBAXA se administró en conjunto con metronidazol.

† Anemia incluye los siguientes términos preferidos: anemia, disminución de hemoglobina y anemia por deficiencia de hierro.

‡ Reacciones del lugar de infusión incluye los siguientes términos preferidos: eritema en el lugar de infusión, edema en el lugar de infusión, induración en el lugar de infusión, dolor en el lugar de la infusión, flebitis en el lugar de la infusión, prurito en el lugar de la infusión, trombosis en el lugar de la infusión, infección en el sitio de infusión, erupción cutánea en el lugar de la infusión.

§ Pirexia incluye los siguientes términos preferidos: pirexia, aumento de la temperatura corporal e hipertermia.

¶ Hipocalcemia incluye los siguientes términos preferidos: hipocalcemia y disminución del potasio sanguíneo.

Erupción cutánea incluye los siguientes términos preferidos: erupción cutánea, erupción cutánea generalizada, erupción cutánea maculo-papular, erupción cutánea prurítica, erupción cutánea macular y erupción cutánea eritematosa.

La discontinuación del tratamiento debido a eventos adversos ocurrió en el 2% (20/1015) de los pacientes que recibieron ZERBAXA y 1,9% (20/1032) de los pacientes que recibieron los medicamentos comparadores.

### **Reacciones adversas menos comunes en Estudios Clínicos Fase 3 de cIAI y cUTI**

Las siguientes reacciones adversas seleccionadas se reportaron en sujetos tratados con ZERBAXA en una tasa menor al 1%:

**Trastornos cardiacos:** taquicardia, angina de pecho

**Trastornos gastrointestinales:** gastritis, distensión abdominal, dispepsia, flatulencia, íleo paralítico

**Infecciones e infestaciones:** candidiasis incluyendo orofaríngea y vulvovaginal, infección fúngica del tracto urinario, colitis por *Clostridium difficile*

**Investigaciones:** aumento de la gamma-glutamil transpeptidasa (GGT) sérica, aumento de la fosfatasa alcalina sérica, prueba de Coombs positiva

**Trastornos del metabolismo y nutrición:** hiperglicemia, hipomagnesemia, hipofosfatemia

**Trastornos del sistema nervioso:** evento cerebrovascular isquémico

**Sistema renal y urinario:** deterioro renal, falla renal

**Trastornos respiratorios, torácicos, y mediastinales:** disnea

**Trastornos de la piel y tejido subcutáneo:** urticaria

**Trastornos vasculares:** Trombosis venosa

### **Neumonía Nosocomial, incluyendo Neumonía asociada a Ventilador**

ZERBAXA fue evaluado en un estudio clínico Fase 3 controlado con comparador de neumonía nosocomial, el cual incluyó un total de 361 pacientes tratados con ZERBAXA (3 g cada 8 horas, ajustado con base en la función renal cuando sea apropiado) y 359 pacientes tratados con comparador (meropenem 1g cada 8 horas) hasta por 14 días. La

edad promedio de los pacientes tratados fue 60 años (rango 18 a 98 años), entre brazos de tratamiento. Alrededor de 44% de los sujetos tenían 65 años de edad o más. La mayoría de los pacientes (71%) incluidos en el estudio fueron varones. Todos los sujetos recibieron ventilación mecánica y 92% estaban en una unidad de cuidados intensivos (UCI) en la aleatorización. La mediana de la puntuación APACHE II fue 17. La tabla 6 lista las reacciones adversas que ocurrieron en 2% o más de los pacientes que recibieron ZERBAXA en un estudio clínico Fase 3 en neumonía nosocomial.

Tabla 6: Reacciones Adversas que Ocurrieron en 2% o Más de Pacientes Adultos que Recibieron ZERBAXA en un Estudio Clínico Fase 3 de Neumonía Nosocomial por Sistema u Órgano y Término Preferido

| Término Preferido                        | Neumonía Nosocomial, incluyendo Neumonía asociada a Ventilador |                             |
|--|--|-----------------------------|
|  | ZERBAXA*<br>N=361<br>n (%)                                     | Meropenem<br>N=359<br>n (%) |
| <b>Trastornos Gastrointestinales</b>     |  |                             |
| Diarrea                                  | 23 (6.4)   | 25 (7.0)                    |
| Vómito                                   | 12 (3.3)   | 10 (2.8)                    |
| <b>Infecciones e Infestaciones</b>       |  |                             |
| Colitis por <i>Clostridium difficile</i> | 8 (2.2)  | 1 (0.3)                     |
| <b>Investigaciones</b>                   |  |                             |
| Incremento de ALT                        | 21 (5.8)   | 14 (3.9)                    |
| Incremento de AST                        | 19 (5.3)   | 14 (3.9)                    |
| Incremento de transaminasas              | 11 (3.0)   | 10 (2.8)                    |

\*La dosis de ZERBAXA para inyección fue de 3 g por vía intravenosa cada 8 horas, ajustado para emparejarse a la función renal, cuando sea apropiado.

Ocurrió discontinuación del tratamiento debida a eventos adversos relacionados con el tratamiento en 1.1% (4/361) de los pacientes que recibieron ZERBAXA y en 1.4% (5/359) de los pacientes que recibieron meropenem.

### Reacciones Adversas Menos Comunes en un Estudio Clínico Fase 3 de Neumonía Nosocomial

Las siguientes reacciones adversas seleccionadas fueron reportadas en sujetos tratados con ZERBAXA a una tasa menor al 2%:

**Infecciones e infestaciones:** Infección por *Clostridium difficile*

**Investigaciones:** pruebas de funcionamiento hepático anormales, incremento de fosfatasa alcalina en sangre, incremento de gamma-glutamyl transferasa, prueba de *Clostridium* positiva, prueba directa de Coombs positiva.

### Pacientes Pediátricos

**Infecciones Intraabdominales Complicadas e Infecciones Complicadas del Tracto Urinario, incluyendo Pielonefritis**

Se evaluó a ZERBAXA en dos estudios clínicos ciegos, aleatorios, controlados con activo en pacientes pediátricos desde el nacimiento hasta menos de 18 años, uno en cIAI y el otro

en cUTI, que incluyeron un total de 170 pacientes pediátricos tratados con ZERBAXA y 54 pacientes pediátricos tratados con el comparador. El esquema de dosis de ZERBAXA fue el mismo en cada estudio [ver Dosificación y Administración]. Los pacientes fueron aleatorizados 3:1 a recibir ZERBAXA más metronidazol o meropenem más placebo en el estudio de cIAI y ZERBAXA o meropenem en el estudio de cUTI. En estos pacientes pediátricos, el tipo de reacciones adversas fue generalmente comparable al observado en adultos. La Tabla 7 lista las reacciones adversas que ocurrieron en 4% o más de los pacientes pediátricos que recibieron ZERBAXA en el estudio clínico de cIAI o en el de cUTI.

**Tabla 7: Reacciones Adversas que Ocurrieron en 4% o Más de los Pacientes Pediátricos (desde el nacimiento a menos de 18 años) que Recibieron ZERBAXA en el Estudio Clínico de cIAI o en el de cUTI**

| Reacción Adversa             | Infecciones Intraabdominales Complicadas |                              | Infecciones Complicadas del Tracto Urinario, Incluyendo Pielonefritis |                              |
|------------------------------|--|------------------------------|---|------------------------------|
|                              | ZERBAXA*<br>(N=70)<br>n (%)              | Meropenem<br>(N=21)<br>n (%) | ZERBAXA<br>(N=100)<br>n (%)   | Meropenem<br>(N=33)<br>n (%) |
| Trombocitosis <sup>1</sup>   | 11 (16)                                  | 3 (14)                       | 9 (9)   | 3 (9)                        |
| Diarrea                      | 12 (17)                                  | 5 (24)                       | 7 (7)   | 3 (9)                        |
| Pirexia <sup>2</sup>         | 9 (13)                                   | 3 (14)                       | 7 (7)   | 1 (3)                        |
| Leucopenia <sup>3</sup>      | 3 (4)                                    | 0 (0)                        | 8 (8)   | 0 (0)                        |
| Dolor abdominal <sup>4</sup> | 8 (11)                                   | 0 (0)                        | 2 (2)   | 1 (3)                        |
| Incremento en AST            | 5 (7)                                    | 1 (5)                        | 4 (4)   | 2 (6)                        |
| Vómitos                      | 7 (10)                                   | 1 (5)                        | 1 (1)   | 1 (3)                        |
| Incremento en ALT            | 4 (6)                                    | 1 (5)                        | 4 (4)   | 2 (6)                        |
| Anemia                       | 5 (7)                                    | 0 (0)                        | 2 (2)   | 0 (0)                        |
| Flebitis <sup>5</sup>        | 4 (6)                                    | 0 (0)                        | 1 (1)   | 1 (3)                        |
| Hipertensión                 | 3(4)                                     | 0 (0)                        | 0 (0)   | 1 (3)                        |
| Gastritis                    | 3 (4)                                    | 0 (0)                        | 0 (0)   | 0 (0)                        |
| Hipocalcemia <sup>6</sup>    | 3 (4)                                    | 0 (0)                        | 0 (0)   | 0 (0)                        |
| Bradipnea <sup>7</sup>       | 3 (4)                                    | 0 (0)                        | 0 (0)   | 0 (0)                        |

\*En los estudios de cIAI, ZERBAXA se administró junto con metronidazol.

<sup>1</sup> Incluye incremento en el recuento plaquetario.

<sup>2</sup> Incluye hipotermia.

<sup>3</sup> Incluye neutropenia y disminución en el recuento de neutrófilos.

<sup>4</sup> Incluye dolor abdominal superior.

<sup>5</sup> Incluye flebitis superficial.

<sup>6</sup> Incluye disminución del potasio sanguíneo.

<sup>7</sup> Incluye disminución de la frecuencia respiratoria.

### **Valores de Laboratorio**

Puede ocurrir el desarrollo de una prueba directa de Coombs positiva durante el tratamiento con ZERBAXA. La incidencia de seroconversión a una prueba directa de Coombs positiva fue de 0.2% en los pacientes que recibieron ZERBAXA y de 0% en los pacientes que recibieron el comparador en los estudios clínicos de cUTI y cIAI en adultos. La incidencia de seroconversión a una prueba directa de Coombs positiva fue de 31.2% en pacientes que recibieron ZERBAXA y de 3.6% en pacientes que recibieron meropenem en el estudio clínico de neumonía nosocomial en adultos. La incidencia de seroconversión a una prueba directa de Coombs positiva fue de 45.3% en pacientes que recibieron ZERBAXA y de 33.3% en pacientes que recibieron meropenem en el estudio clínico de cIAI en pediatría. La incidencia de seroconversión a una prueba directa de Coombs positiva fue de 29.7% en pacientes que recibieron ZERBAXA y de 8.7% en pacientes que recibieron

meropenem en el estudio clínico de cUTI en pediatría. En estudios clínicos, no hubo evidencia de hemólisis en pacientes que desarrollaron una prueba directa de Coombs positiva en ningún grupo de tratamiento.

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

### 3.4.2. Medicamentos biológicos

#### 3.4.2.1. MIRCERA® SOLUCION INYECTABLE JERINGA PRELLENADA 50 mcg / 0,3 mL

Expediente : 19988126  
Radicado : 20231267460  
Fecha : 13/10/2023  
Interesado : F. HOFFMANN LA ROCHE LTDA

**Composición:** Cada jeringa prellenada por 0.3 mL contiene Metoxipolietilenglicol-epoetina beta 50 mcg.

**Forma farmacéutica:** Solución inyectable

#### **Indicaciones:**

Mircera® está indicado para el tratamiento de la anemia asociada a insuficiencia renal crónica (IRC), incluidos los pacientes dializados y los no dializados

#### **Contraindicaciones:**

Está contraindicado en los siguientes casos:  
- Hipertensión no controlada.  
- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Inserto Versión CDS 12.1 Feb 2022 allegado mediante radicado 20231267460
- IPP Versión CDS 12.1 Feb 2022 allegado mediante radicado 20231267460

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20231267460 se solicita aprobación de modificación de indicaciones y dosificación / grupo etario así como la aprobación de inserto e información para prescribir, versión CDS 12.1 Feb 2022 allegados mediante Radicado 20231267460 para metoxipolietilenglicol-epoetina

286

Acta No. 06 de 2025 SEMPB Cuarta parte  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

beta en solución inyectable, jeringa prellenada por 50 mcg / 0,3 mL en la indicación: “... *tratamiento de la anemia asociada a insuficiencia renal crónica (IRC), incluidos los pacientes dializados y los no dializados*”. La modificación principal es la ampliación del grupo etario para incluir “*pacientes pediátricos de 3 meses a menos de 18 años de edad, tanto dializados como no dializados, que siguen tratamiento de mantenimiento con estimulantes de la eritropoyesis*”.

Como soporte clínico principal para la ampliación del grupo etario presenta los estudios NCT00717366 (NH19707, An Open-Label Multi-center, Multiple Dose Study to Determine the Optimum Starting Dose of Intravenous MIRCERA for Maintenance Treatment of Anemia in Pediatric Participants With Chronic Kidney Disease on Hemodialysis) y NCT03552393 (NH19708, An Open-Label, Single-Arm, Multicenter Study to Ascertain the Optimal Starting Dose of MIRCERA® Given Subcutaneously for the Maintenance Treatment of Anemia in Pediatric Patients With Chronic Kidney Disease on Dialysis or Not Yet on Dialysis) que en conjunto incluyeron 104 niños de 3 meses a 17 años con enfermedad renal crónica en diálisis o no, en los que se determinó y evaluó la eficacia y seguridad de metoxipolietilenglicol-epoetina beta administrado cada 4 semanas. Como resultado principal se encontró que la administración mensual de metoxipolietilenglicol-epoetina beta, a dosis ajustada con base en dosis previas del factor estimulante de eritropoyesis que estuvieran recibiendo, logra mantener los valores de hemoglobina con variaciones menores a 1 gr/dL y dentro de los valores objetivo, con un perfil de seguridad aceptable, similar a lo ya conocido en adultos, no surgieron nuevas señales de seguridad. Adicionalmente, presenta estudio observacional retrospectivo MH40258, que incluyó 229 pacientes pediátricos ((177 en diálisis peritoneal (DP) y 52 en hemodiálisis (HD)), la mediana del tiempo de observación durante la exposición al medicamento fue de 6,1 (0–12,5) y 11,9 (0–17,9) meses en los pacientes en DP y HD, respectivamente. Las cifras medias de Hb se mantuvieron estables en el tiempo y no mostraron diferencias por categoría de edad. En la última observación, el 46,9% de los pacientes pediátricos en DP y el 48,1% de los pacientes pediátricos en HD tuvieron cifras de Hb dentro del intervalo deseado de 10–12 g/dl, mientras que el 24,9% en DP y el 13,5% en HD presentaron cifras superiores, y el 28,2% en DP y el 38,5% en HD presentaron cifras inferiores de Hb; no surgieron nuevas señales de seguridad.

La Sala recomienda retirar el siguiente texto del ítem de posología dado que considera que es de carácter promocional.

*Debido a que presenta una semivida de eliminación más larga que otros estimulantes de la eritropoyesis, MIRCERA se administra con menor frecuencia que estos (EE).*

Con base en lo anterior, la Sala recomienda aprobar la ampliación de las indicaciones con la siguiente información así:

#### Modificación de indicaciones INDICACIONES TERAPÉUTICAS

287

Acta No. 06 de 2025 SEMPB Cuarta parte  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

MIRCERA está indicado para el tratamiento de la anemia asociada a insuficiencia renal crónica, en:

- pacientes adultos dializados y pacientes adultos no dializados;
- pacientes pediátricos de 3 meses a menos de 18 años de edad, tanto dializados como no dializados, que siguen tratamiento de mantenimiento con estimulantes de la eritropoyesis.

#### Modificación de dosificación / grupo etario POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

##### *Dosis habitual*

El tratamiento con MIRCERA requiere la supervisión de un profesional sanitario.

##### Tratamiento de pacientes anémicos con insuficiencia renal crónica

La solución puede administrarse por vía subcutánea (s.c.) o intravenosa (i.v.), según la preferencia clínica.

MIRCERA puede inyectarse subcutáneamente en el abdomen, un brazo o un muslo. Los tres sitios son igualmente adecuados para la inyección subcutánea.

Se recomienda determinar la hemoglobina cada dos semanas hasta su estabilización y posteriormente de manera periódica.

Según lo recomendado en las directrices terapéuticas actuales, debe determinarse en cada paciente la velocidad de aumento de la hemoglobina y el valor de hemoglobina que se ha de alcanzar. En los pacientes con insuficiencia renal crónica, el objetivo del tratamiento es alcanzar un valor de hemoglobina de 10-12 g/dl. Es preciso llevar a cabo un seguimiento exhaustivo de los pacientes para garantizar que los síntomas de anemia se controlan forma satisfactoria empleando la dosis mínima eficaz de MIRCERA.

##### Pacientes que actualmente no reciben tratamiento con ningún estimulante de la eritropoyesis:

*Pacientes adultos no dializados* – La dosis inicial recomendada es de 1,2 µg/kg, administrada 1 vez al mes en una inyección única por vía s.c. Como alternativa se puede administrar una dosis inicial de 0,6 µg/kg 1 vez cada 2 semanas en una inyección única por vía i.v. o s.c.

*Pacientes adultos dializados* – La dosis inicial recomendada es de 0,6 µg/kg, administrada 1 vez cada 2 semanas en una inyección única por vía i.v. o s.c.

La dosis de MIRCERA puede incrementarse aproximadamente en un 25% de la dosis anterior si el aumento de la hemoglobina es inferior a 1,0 g/dl (0,621 mmol/l) en el plazo de un mes. También pueden realizarse incrementos ulteriores del mismo orden (25%) a intervalos mensuales hasta alcanzar la concentración deseada de hemoglobina.

Si el aumento de la concentración de hemoglobina en un mes es superior a 2 g/dl (1,24 mmol/l), o la concentración de hemoglobina aumenta y se aproxima a 12 g/dl, se debe reducir la dosis aproximadamente en un 25%.

Si la concentración de hemoglobina sigue aumentando después de reducir la dosis, se debe interrumpir el tratamiento hasta que comience a disminuir la concentración de hemoglobina, momento en el que se debe reiniciar el tratamiento con una dosis que sea aproximadamente un 25 % de la dosis administrada anteriormente.

Una vez interrumpido el tratamiento, es previsible un descenso de la concentración de hemoglobina de aproximadamente 0,35 g/dl por semana.

Los pacientes tratados 1 vez cada 2 semanas cuya concentración de hemoglobina se encuentre dentro del intervalo de valores deseado pueden recibir MIRCERA 1 vez al mes en una dosis que duplique la anterior administrada 1 vez cada 2 semanas. La dosis no debe ajustarse más de 1 vez al mes.

#### Pacientes que actualmente reciben tratamiento con un estimulante de la eritropoyesis

Los pacientes adultos que reciben actualmente un estimulante de la eritropoyesis pueden pasar al tratamiento con MIRCERA, administrado 1 vez al mes, o, si se prefiere, 1 vez cada 2 semanas, en una inyección única por vía i.v. o s.c. La dosis inicial de MIRCERA se basa en la dosis semanal anterior calculada de darbepoetina  $\alpha$  o epoetina administrada en el momento de la sustitución, tal como se muestra en la tabla 1. La primera inyección de MIRCERA debe administrarse en el momento de la siguiente dosis prevista de darbepoetina  $\alpha$  o epoetina.

**Tabla 1 Dosis iniciales de MIRCERA para pacientes adultos que reciben actualmente tratamiento con un estimulante de la eritropoyesis**

| Dosis semanal anterior de epoetina (unidades/semana) | Dosis semanal anterior de darbepoetina $\alpha$ ( $\mu$ g/semana) | Dosis de MIRCERA              |   |
|--|---|-------------------------------|---|
|  |   | Una vez al mes ( $\mu$ g/mes) | Una vez cada 2 semanas ( $\mu$ g/2 sem) |
| <8000  | <40   | 120                           | 60                                      |
| 8000-16 000  | 40-80   | 200                           | 100                                     |
| >16 000  | >80   | 360                           | 180                                     |

Si es preciso ajustar la dosis para mantener una concentración deseada de hemoglobina por encima de 10 g/dl, la dosis mensual puede ajustarse en aproximadamente un 25 %.

Si la velocidad de aumento de la concentración de hemoglobina es superior a 2 g/dl (1,24 mmol/l) en 1 mes o la concentración de hemoglobina aumenta y se aproxima a 12 g/dl, se debe reducir la dosis de MIRCERA aproximadamente en un 25 %.

Si la concentración de hemoglobina sigue aumentando después de reducir la dosis, se debe interrumpir el tratamiento hasta que la concentración de hemoglobina comience a disminuir, momento en el cual se debe reinstaurar el tratamiento con una dosis que sea aproximadamente un 25 % inferior a la administrada previamente.

Una vez interrumpido el tratamiento, es previsible un descenso de la concentración de hemoglobina de aproximadamente 0,35 g/dl por semana.

La dosis no debe ajustarse más de 1 vez al mes.

### Interrupción del tratamiento

Por lo general, el tratamiento con MIRCERA es de larga duración. Ahora bien, se puede interrumpir en cualquier momento si es necesario.

### Dosis omitidas

Si se ha omitido una dosis de MIRCERA, se administrará cuanto antes. A continuación, se proseguirá la administración de MIRCERA con la frecuencia prescrita.

### *Pautas posológicas especiales*

#### *Uso en pediatría:*

Los pacientes pediátricos que reciben actualmente tratamiento con un estimulante de la eritropoyesis y cuya concentración de hemoglobina se ha estabilizado mediante el tratamiento con un estimulante de la eritropoyesis pueden pasar al tratamiento con MIRCERA administrado una vez cada 4 semanas en inyección i.v. o s.c. La dosis inicial de MIRCERA se calcula basándose en la dosis semanal total del estimulante de la eritropoyesis en el momento de la conversión (tabla 2).

**Tabla 2. Dosis iniciales de MIRCERA para pacientes pediátricos que reciben actualmente un estimulante de la eritropoyesis**

| Epoetina $\alpha$   | Darbepoetina $\alpha$  |
|---|--|
| 4 $\times$ dosis semanal previa de epoetina $\alpha$ (unidades)/125   | 4 $\times$ dosis semanal previa de darbepoetina $\alpha$ ( $\mu$ g)/0,55   |
| P. ej., 4 $\times$ 1500 unidades de epoetina $\alpha$ por semana/125 = 48 $\mu$ g de MIRCERA una vez cada 4 semanas | P. ej., 4 $\times$ 20 $\mu$ g de darbepoetina $\alpha$ por semana/0,55 = 145,5 $\mu$ g de MIRCERA una vez cada 4 semanas |

Si es necesario ajustar la dosis para mantener la concentración pretendida de hemoglobina superior a 10 g/dl, se puede ajustar la dosis mensual aproximadamente en un 25 %.

Si la velocidad de aumento de la concentración de hemoglobina es superior a 1 g/dl (1,24 mmol/l) en 1 mes o si la concentración de hemoglobina aumenta y se aproxima a 12 g/dl, hay que reducir la dosis de MIRCERA aproximadamente un 25 %.

Si la concentración de hemoglobina sigue aumentando después de reducir la dosis, se debe interrumpir el tratamiento hasta que la concentración de hemoglobina empiece a disminuir, momento en el cual se debe reiniciar el tratamiento a una dosis que sea aproximadamente el 25% de la administrada anteriormente.

No se debe ajustar la dosis más de 1 vez al mes.

**Uso en geriatría:** No es necesario ajustar la dosis inicial en pacientes  $\geq 65$  años.

**Insuficiencia hepática:** en pacientes con insuficiencia hepática de cualquier grado no es necesario ajustar la dosis inicial ni modificar las pautas de adaptación posológica.

## USO EN POBLACIONES ESPECIALES

### **Embarazo**

No hay datos adecuados sobre la utilización de MIRCERA en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no han revelado ningún efecto nocivo, directo o indirecto, sobre la preñez, el desarrollo embrio-fetal, el parto o el desarrollo posnatal.

No obstante, se procederá con precaución cuando se administre MIRCERA a mujeres embarazadas.

### **Lactancia**

No se sabe si la metoxipolietilenglicol-epoetina beta pasa a la leche materna humana. En un estudio con animales se ha observado la excreción de metoxipolietilenglicol-epoetina beta en la leche materna. La decisión entre mantener o suspender la lactancia materna o el tratamiento con MIRCERA se tomará teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia materna para el niño y el beneficio del tratamiento con MIRCERA para la madre.

### **Uso en pediatría**

Se han establecido la seguridad y la eficacia de MIRCERA administrado por vía i.v. y s.c. para el tratamiento de la anemia debida a la insuficiencia renal crónica en pacientes pediátricos de 3 meses a menos de 18 años de edad que pasan del tratamiento con otro estimulante de la eritropoyesis a MIRCERA después de que su concentración de hemoglobina se haya estabilizado con un estimulante de la eritropoyesis. El uso de MIRCERA en este grupo de edad pediátrica está respaldado por datos indicativos obtenidos en estudios comparativos de MIRCERA realizados en adultos, en un estudio de búsqueda de dosis i.v. (NH19707) en 64 pacientes pediátricos de 5-17 años con insuficiencia renal crónica y hemodializados, y en un estudio de búsqueda de dosis s.c. en 40 pacientes (NH19708) de 3 meses a 17 años con insuficiencia renal crónica, tanto dializados como todavía no dializados. El perfil de seguridad observado en los pacientes pediátricos concordó con el perfil de seguridad de los adultos.

No se han determinado la seguridad ni la eficacia de MIRCERA para el tratamiento de la anemia en pacientes pediátricos cuya concentración de hemoglobina no se ha estabilizado previamente mediante el tratamiento con un estimulante de la eritropoyesis.

#### *Uso en geriatría*

De los 1789 pacientes con insuficiencia renal crónica tratados con MIRCERA en estudios clínicos de fase II y III de MIRCERA, el 24 % tenían entre 65 a 74 años, y el 20 % tenían 75 o más años. De acuerdo con los análisis poblacionales, no es necesario ajustar la dosis inicial en los pacientes de 65 o más años

#### *Insuficiencia hepática*

No hay datos al respecto.

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

#### **3.4.2.2. MIRCERA® SOLUCION INYECTABLE JERINGA PRELLENADA 75 mcg / 0,3 mL**

Expediente : 19988133  
Radicado : 20231267466  
Fecha : 13/10/2023  
Interesado : F. HOFFMANN LA ROCHE LTDA

**Composición:** Cada jeringa prellenada por 0.3 mL contiene Metoxipolietilenglicol-epoetina beta 75 mcg.

**Forma farmacéutica:** Solución inyectable

#### **Indicaciones:**

Mircera® está indicado para el tratamiento de la anemia asociada a insuficiencia renal crónica (IRC), incluidos los pacientes dializados y los no dializados

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Inserto Versión CDS 12.1 Feb 2022 allegado mediante radicado 20231267466.
- IPP Versión CDS 12.1 Feb 2022 allegado mediante radicado 20231267466.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20231267466 se solicita aprobación de modificación de indicaciones y dosificación / grupo

292

Acta No. 06 de 2025 SEMPB Cuarta parte  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

etario así como la aprobación de inserto e información para prescribir, versión CDS 12.1 Feb 2022 allegados mediante Radicado 20231267460 para metoxipolietilenglicol-epoetina beta en solución inyectable, jeringa prellenada por 75 mcg / 0,3 mL en la indicación: “... *tratamiento de la anemia asociada a insuficiencia renal crónica (IRC), incluidos los pacientes dializados y los no dializados*”. La modificación principal es la ampliación del grupo etario para incluir “*pacientes pediátricos de 3 meses a menos de 18 años de edad, tanto dializados como no dializados, que siguen tratamiento de mantenimiento con estimulantes de la eritropoyesis*”.

Como soporte clínico principal para la ampliación del grupo etario presenta los estudios NCT00717366 (NH19707, An Open-Label Multi-center, Multiple Dose Study to Determine the Optimum Starting Dose of Intravenous MIRCERA for Maintenance Treatment of Anemia in Pediatric Participants With Chronic Kidney Disease on Hemodialysis) y NCT03552393 (NH19708, An Open-Label, Single-Arm, Multicenter Study to Ascertain the Optimal Starting Dose of MIRCERA® Given Subcutaneously for the Maintenance Treatment of Anemia in Pediatric Patients With Chronic Kidney Disease on Dialysis or Not Yet on Dialysis) que en conjunto incluyeron 104 niños de 3 meses a 17 años con enfermedad renal crónica en diálisis o no, en los que se determinó y evaluó la eficacia y seguridad de metoxipolietilenglicol-epoetina beta administrado cada 4 semanas. Como resultado principal se encontró que la administración mensual de metoxipolietilenglicol-epoetina beta, a dosis ajustada con base en dosis previas del factor estimulante de eritropoyesis que estuvieran recibiendo, logra mantener los valores de hemoglobina con variaciones menores a 1 gr/dL y dentro de los valores objetivo, con un perfil de seguridad aceptable, similar a lo ya conocido en adultos, no surgieron nuevas señales de seguridad. Adicionalmente, presenta estudio observacional retrospectivo MH40258, que incluyó 229 pacientes pediátricos ((177 en diálisis peritoneal (DP) y 52 en hemodiálisis (HD)), la mediana del tiempo de observación durante la exposición al medicamento fue de 6,1 (0–12,5) y 11,9 (0–17,9) meses en los pacientes en DP y HD, respectivamente. Las cifras medias de Hb se mantuvieron estables en el tiempo y no mostraron diferencias por categoría de edad. En la última observación, el 46,9% de los pacientes pediátricos en DP y el 48,1% de los pacientes pediátricos en HD tuvieron cifras de Hb dentro del intervalo deseado de 10–12 g/dl, mientras que el 24,9% en DP y el 13,5% en HD presentaron cifras superiores, y el 28,2% en DP y el 38,5% en HD presentaron cifras inferiores de Hb; no surgieron nuevas señales de seguridad.

La Sala recomienda retirar el siguiente texto del ítem de posología dado que considera que es de carácter promocional.

*Debido a que presenta una semivida de eliminación más larga que otros estimulantes de la eritropoyesis, MIRCERA se administra con menor frecuencia que estos (EE).*

Con base en lo anterior, la Sala recomienda aprobar la ampliación de las indicaciones con la siguiente información así:

293

Acta No. 06 de 2025 SEMPB Cuarta parte  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

## Modificación de indicaciones INDICACIONES TERAPÉUTICAS

MIRCERA está indicado para el tratamiento de la anemia asociada a insuficiencia renal crónica, en:

- pacientes adultos dializados y pacientes adultos no dializados;
- pacientes pediátricos de 3 meses a menos de 18 años de edad, tanto dializados como no dializados, que siguen tratamiento de mantenimiento con estimulantes de la eritropoyesis.

## Modificación de dosificación / grupo etario POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

### *Dosis habitual*

El tratamiento con MIRCERA requiere la supervisión de un profesional sanitario.

### Tratamiento de pacientes anémicos con insuficiencia renal crónica

La solución puede administrarse por vía subcutánea (s.c.) o intravenosa (i.v.), según la preferencia clínica.

MIRCERA puede inyectarse subcutáneamente en el abdomen, un brazo o un muslo. Los tres sitios son igualmente adecuados para la inyección subcutánea.

Se recomienda determinar la hemoglobina cada dos semanas hasta su estabilización y posteriormente de manera periódica.

Según lo recomendado en las directrices terapéuticas actuales, debe determinarse en cada paciente la velocidad de aumento de la hemoglobina y el valor de hemoglobina que se ha de alcanzar. En los pacientes con insuficiencia renal crónica, el objetivo del tratamiento es alcanzar un valor de hemoglobina de 10-12 g/dl. Es preciso llevar a cabo un seguimiento exhaustivo de los pacientes para garantizar que los síntomas de anemia se controlan forma satisfactoria empleando la dosis mínima eficaz de MIRCERA.

### Pacientes que actualmente no reciben tratamiento con ningún estimulante de la eritropoyesis:

*Pacientes adultos no dializados* – La dosis inicial recomendada es de 1,2 µg/kg, administrada 1 vez al mes en una inyección única por vía s.c. Como alternativa se puede administrar una dosis inicial de 0,6 µg/kg 1 vez cada 2 semanas en una inyección única por vía i.v. o s.c.

*Pacientes adultos dializados* – La dosis inicial recomendada es de 0,6 µg/kg, administrada 1 vez cada 2 semanas en una inyección única por vía i.v. o s.c.

La dosis de MIRCERA puede incrementarse aproximadamente en un 25% de la dosis anterior si el aumento de la hemoglobina es inferior a 1,0 g/dl (0,621 mmol/l) en el plazo de

un mes. También pueden realizarse incrementos ulteriores del mismo orden (25%) a intervalos mensuales hasta alcanzar la concentración deseada de hemoglobina.

Si el aumento de la concentración de hemoglobina en un mes es superior a 2 g/dl (1,24 mmol/l), o la concentración de hemoglobina aumenta y se aproxima a 12 g/dl, se debe reducir la dosis aproximadamente en un 25%.

Si la concentración de hemoglobina sigue aumentando después de reducir la dosis, se debe interrumpir el tratamiento hasta que comience a disminuir la concentración de hemoglobina, momento en el que se debe reiniciar el tratamiento con una dosis que sea aproximadamente un 25 % de la dosis administrada anteriormente.

Una vez interrumpido el tratamiento, es previsible un descenso de la concentración de hemoglobina de aproximadamente 0,35 g/dl por semana.

Los pacientes tratados 1 vez cada 2 semanas cuya concentración de hemoglobina se encuentre dentro del intervalo de valores deseado pueden recibir MIRCERA 1 vez al mes en una dosis que duplique la anterior administrada 1 vez cada 2 semanas. La dosis no debe ajustarse más de 1 vez al mes.

#### Pacientes que actualmente reciben tratamiento con un estimulante de la eritropoyesis

Los pacientes adultos que reciben actualmente un estimulante de la eritropoyesis pueden pasar al tratamiento con MIRCERA, administrado 1 vez al mes, o, si se prefiere, 1 vez cada 2 semanas, en una inyección única por vía i.v. o s.c. La dosis inicial de MIRCERA se basa en la dosis semanal anterior calculada de darbepoetina  $\alpha$  o epoetina administrada en el momento de la sustitución, tal como se muestra en la tabla 1. La primera inyección de MIRCERA debe administrarse en el momento de la siguiente dosis prevista de darbepoetina  $\alpha$  o epoetina.

**Tabla 1 Dosis iniciales de MIRCERA para pacientes adultos que reciben actualmente tratamiento con un estimulante de la eritropoyesis**

| Dosis semanal anterior de epoetina (unidades/semana) | Dosis semanal anterior de darbepoetina $\alpha$ ( $\mu$ g/semana) | Dosis de MIRCERA              |   |
|--|---|-------------------------------|---|
|  |   | Una vez al mes ( $\mu$ g/mes) | Una vez cada 2 semanas ( $\mu$ g/2 sem) |
| <8000  | <40   | 120                           | 60                                      |
| 8000-16 000  | 40-80   | 200                           | 100                                     |
| >16 000  | >80   | 360                           | 180                                     |

Si es preciso ajustar la dosis para mantener una concentración deseada de hemoglobina por encima de 10 g/dl, la dosis mensual puede ajustarse en aproximadamente un 25 %.

Si la velocidad de aumento de la concentración de hemoglobina es superior a 2 g/dl (1,24 mmol/l) en 1 mes o la concentración de hemoglobina aumenta y se aproxima a 12 g/dl, se debe reducir la dosis de MIRCERA aproximadamente en un 25 %.

Si la concentración de hemoglobina sigue aumentando después de reducir la dosis, se debe interrumpir el tratamiento hasta que la concentración de hemoglobina comience a disminuir, momento en el cual se debe reinstaurar el tratamiento con una dosis que sea aproximadamente un 25 % inferior a la administrada previamente.

Una vez interrumpido el tratamiento, es previsible un descenso de la concentración de hemoglobina de aproximadamente 0,35 g/dl por semana.

La dosis no debe ajustarse más de 1 vez al mes.

#### Interrupción del tratamiento

Por lo general, el tratamiento con MIRCERA es de larga duración. Ahora bien, se puede interrumpir en cualquier momento si es necesario.

#### Dosis omitidas

Si se ha omitido una dosis de MIRCERA, se administrará cuanto antes. A continuación, se proseguirá la administración de MIRCERA con la frecuencia prescrita.

#### *Pautas posológicas especiales*

##### *Uso en pediatría:*

Los pacientes pediátricos que reciben actualmente tratamiento con un estimulante de la eritropoyesis y cuya concentración de hemoglobina se ha estabilizado mediante el tratamiento con un estimulante de la eritropoyesis pueden pasar al tratamiento con MIRCERA administrado una vez cada 4 semanas en inyección i.v. o s.c. La dosis inicial de MIRCERA se calcula basándose en la dosis semanal total del estimulante de la eritropoyesis en el momento de la conversión (tabla 2).

Tabla 2. Dosis iniciales de MIRCERA para pacientes pediátricos que reciben actualmente un estimulante de la eritropoyesis

| Epoetina $\alpha$  | Darbepoetina $\alpha$   |
|--|---|
| 4 × dosis semanal previa de epoetina $\alpha$ (unidades)/125   | 4 × dosis semanal previa de darbepoetina $\alpha$ ( $\mu$ g)/0,55   |
| P. ej., 4 × 1500 unidades de epoetina $\alpha$ por semana/125 = 48 $\mu$ g de MIRCERA una vez cada 4 semanas | P. ej., 4 × 20 $\mu$ g de darbepoetina $\alpha$ por semana/0,55 = 145,5 $\mu$ g de MIRCERA una vez cada 4 semanas |

Si es necesario ajustar la dosis para mantener la concentración pretendida de hemoglobina superior a 10 g/dl, se puede ajustar la dosis mensual aproximadamente en un 25 %.

Si la velocidad de aumento de la concentración de hemoglobina es superior a 1 g/dl (1,24 mmol/l) en 1 mes o si la concentración de hemoglobina aumenta y se aproxima a 12 g/dl, hay que reducir la dosis de MIRCERA aproximadamente un 25 %.

Si la concentración de hemoglobina sigue aumentando después de reducir la dosis, se debe interrumpir el tratamiento hasta que la concentración de hemoglobina empiece a disminuir, momento en el cual se debe reiniciar el tratamiento a una dosis que sea aproximadamente el 25% de la administrada anteriormente.

No se debe ajustar la dosis más de 1 vez al mes.

*Uso en geriatría:* No es necesario ajustar la dosis inicial en pacientes  $\geq 65$  años.

*Insuficiencia hepática:* en pacientes con insuficiencia hepática de cualquier grado no es necesario ajustar la dosis inicial ni modificar las pautas de adaptación posológica.

## USO EN POBLACIONES ESPECIALES

### *Embarazo*

No hay datos adecuados sobre la utilización de MIRCERA en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no han revelado ningún efecto nocivo, directo o indirecto, sobre la preñez, el desarrollo embrio-fetal, el parto o el desarrollo posnatal.

No obstante, se procederá con precaución cuando se administre MIRCERA a mujeres embarazadas.

### *Lactancia*

No se sabe si la metoxipolietilenglicol-epoetina beta pasa a la leche materna humana. En un estudio con animales se ha observado la excreción de metoxipolietilenglicol-epoetina beta en la leche materna. La decisión entre mantener o suspender la lactancia materna o el tratamiento con MIRCERA se tomará teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia materna para el niño y el beneficio del tratamiento con MIRCERA para la madre.

### *Uso en pediatría*

Se han establecido la seguridad y la eficacia de MIRCERA administrado por vía i.v. y s.c. para el tratamiento de la anemia debida a la insuficiencia renal crónica en pacientes pediátricos de 3 meses a menos de 18 años de edad que pasan del tratamiento con otro estimulante de la eritropoyesis a MIRCERA después de que su concentración de hemoglobina se haya estabilizado con un estimulante de la eritropoyesis. El uso de MIRCERA en este grupo de edad pediátrica está respaldado por datos indicativos obtenidos en estudios comparativos de MIRCERA realizados en adultos, en un estudio de búsqueda de dosis i.v. (NH19707) en 64 pacientes pediátricos de 5-17 años con insuficiencia renal crónica y hemodializados, y en un estudio de búsqueda de dosis s.c. en 40 pacientes (NH19708) de 3 meses a 17 años con insuficiencia renal crónica, tanto

dializados como todavía no dializados. El perfil de seguridad observado en los pacientes pediátricos concordó con el perfil de seguridad de los adultos.

No se han determinado la seguridad ni la eficacia de MIRCERA para el tratamiento de la anemia en pacientes pediátricos cuya concentración de hemoglobina no se ha estabilizado previamente mediante el tratamiento con un estimulante de la eritropoyesis.

#### *Uso en geriatría*

De los 1789 pacientes con insuficiencia renal crónica tratados con MIRCERA en estudios clínicos de fase II y III de MIRCERA, el 24 % tenían entre 65 a 74 años, y el 20 % tenían 75 o más años. De acuerdo con los análisis poblacionales, no es necesario ajustar la dosis inicial en los pacientes de 65 o más años

#### *Insuficiencia hepática*

No hay datos al respecto.

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

#### **3.4.2.3. MIRCERA® SOLUCION INYECTABLE JERINGA PRELLENADA 100 mcg / 0,3 mL**

Expediente : 19988117  
Radicado : 20231267473  
Fecha : 13/10/2023  
Interesado : F. HOFFMANN LA ROCHE LTDA

**Composición:** Cada jeringa prellenada por 0.3 mL contiene Metoxipolietilenglicol-epoetina beta 100 mcg.

**Forma farmacéutica:** Solución inyectable

#### **Indicaciones:**

Mircera® está indicado para el tratamiento de la anemia asociada a insuficiencia renal crónica (IRC), incluidos los pacientes dializados y los no dializados

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20231267473 se solicita aprobación de modificación de indicaciones y dosificación / grupo etario así como la aprobación de inserto e información para prescribir, versión CDS 12.1 Feb 2022 allegados mediante Radicado 20231267473 para metoxipolietilenglicol-epoetina beta en solución inyectable, jeringa prellenada por 100 mcg / 0,3 mL en la indicación: “... *tratamiento de la anemia asociada a insuficiencia renal crónica (IRC), incluidos los pacientes dializados y los no dializados*”. La modificación principal es la ampliación del grupo etario para incluir “*pacientes pediátricos de 3 meses a menos de 18 años de edad,*

298

Acta No. 06 de 2025 SEMPB Cuarta parte  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

*tanto dializados como no dializados, que siguen tratamiento de mantenimiento con estimulantes de la eritropoyesis”.*

Como soporte clínico principal para la ampliación del grupo etario presenta los estudios NCT00717366 (NH19707, An Open-Label Multi-center, Multiple Dose Study to Determine the Optimum Starting Dose of Intravenous MIRCERA for Maintenance Treatment of Anemia in Pediatric Participants With Chronic Kidney Disease on Hemodialysis) y NCT03552393 (NH19708, An Open-Label, Single-Arm, Multicenter Study to Ascertain the Optimal Starting Dose of MIRCERA® Given Subcutaneously for the Maintenance Treatment of Anemia in Pediatric Patients With Chronic Kidney Disease on Dialysis or Not Yet on Dialysis) que en conjunto incluyeron 104 niños de 3 meses a 17 años con enfermedad renal crónica en diálisis o no, en los que se determinó y evaluó la eficacia y seguridad de metoxipolietilenglicol-epoetina beta administrado cada 4 semanas. Como resultado principal se encontró que la administración mensual de metoxipolietilenglicol-epoetina beta, a dosis ajustada con base en dosis previas del factor estimulante de eritropoyesis que estuvieran recibiendo, logra mantener los valores de hemoglobina con variaciones menores a 1 gr/dL y dentro de los valores objetivo, con un perfil de seguridad aceptable, similar a lo ya conocido en adultos, no surgieron nuevas señales de seguridad. Adicionalmente, presenta estudio observacional retrospectivo MH40258, que incluyó 229 pacientes pediátricos ((177 en diálisis peritoneal (DP) y 52 en hemodiálisis (HD)), la mediana del tiempo de observación durante la exposición al medicamento fue de 6,1 (0–12,5) y 11,9 (0–17,9) meses en los pacientes en DP y HD, respectivamente. Las cifras medias de Hb se mantuvieron estables en el tiempo y no mostraron diferencias por categoría de edad. En la última observación, el 46,9% de los pacientes pediátricos en DP y el 48,1% de los pacientes pediátricos en HD tuvieron cifras de Hb dentro del intervalo deseado de 10–12 g/dl, mientras que el 24,9% en DP y el 13,5% en HD presentaron cifras superiores, y el 28,2% en DP y el 38,5% en HD presentaron cifras inferiores de Hb; no surgieron nuevas señales de seguridad.

La Sala recomienda retirar el siguiente texto del ítem de posología dado que considera que es de carácter promocional.

*Debido a que presenta una semivida de eliminación más larga que otros estimulantes de la eritropoyesis, MIRCERA se administra con menor frecuencia que estos (EE).*

Con base en lo anterior, la Sala recomienda aprobar la ampliación de las indicaciones con la siguiente información así:

#### Modificación de indicaciones INDICACIONES TERAPÉUTICAS

MIRCERA está indicado para el tratamiento de la anemia asociada a insuficiencia renal crónica, en:

- **pacientes adultos dializados y pacientes adultos no dializados;**

299

Acta No. 06 de 2025 SEMPB Cuarta parte  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- **pacientes pediátricos de 3 meses a menos de 18 años de edad, tanto dializados como no dializados, que siguen tratamiento de mantenimiento con estimulantes de la eritropoyesis.**

#### **Modificación de dosificación / grupo etario POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

##### ***Dosis habitual***

**El tratamiento con MIRCERA requiere la supervisión de un profesional sanitario.**

##### **Tratamiento de pacientes anémicos con insuficiencia renal crónica**

**La solución puede administrarse por vía subcutánea (s.c.) o intravenosa (i.v.), según la preferencia clínica.**

**MIRCERA puede inyectarse subcutáneamente en el abdomen, un brazo o un muslo. Los tres sitios son igualmente adecuados para la inyección subcutánea.**

**Se recomienda determinar la hemoglobina cada dos semanas hasta su estabilización y posteriormente de manera periódica.**

**Según lo recomendado en las directrices terapéuticas actuales, debe determinarse en cada paciente la velocidad de aumento de la hemoglobina y el valor de hemoglobina que se ha de alcanzar. En los pacientes con insuficiencia renal crónica, el objetivo del tratamiento es alcanzar un valor de hemoglobina de 10-12 g/dl. Es preciso llevar a cabo un seguimiento exhaustivo de los pacientes para garantizar que los síntomas de anemia se controlan forma satisfactoria empleando la dosis mínima eficaz de MIRCERA.**

##### **Pacientes que actualmente no reciben tratamiento con ningún estimulante de la eritropoyesis:**

***Pacientes adultos no dializados* – La dosis inicial recomendada es de 1,2 µg/kg, administrada 1 vez al mes en una inyección única por vía s.c. Como alternativa se puede administrar una dosis inicial de 0,6 µg/kg 1 vez cada 2 semanas en una inyección única por vía i.v. o s.c.**

***Pacientes adultos dializados* – La dosis inicial recomendada es de 0,6 µg/kg, administrada 1 vez cada 2 semanas en una inyección única por vía i.v. o s.c.**

**La dosis de MIRCERA puede incrementarse aproximadamente en un 25% de la dosis anterior si el aumento de la hemoglobina es inferior a 1,0 g/dl (0,621 mmol/l) en el plazo de un mes. También pueden realizarse incrementos ulteriores del mismo orden (25%) a intervalos mensuales hasta alcanzar la concentración deseada de hemoglobina.**

**Si el aumento de la concentración de hemoglobina en un mes es superior a 2 g/dl (1,24 mmol/l), o la concentración de hemoglobina aumenta y se aproxima a 12 g/dl, se debe reducir la dosis aproximadamente en un 25%.**

300

Acta No. 06 de 2025 SEMPB Cuarta parte  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Si la concentración de hemoglobina sigue aumentando después de reducir la dosis, se debe interrumpir el tratamiento hasta que comience a disminuir la concentración de hemoglobina, momento en el que se debe reiniciar el tratamiento con una dosis que sea aproximadamente un 25 % de la dosis administrada anteriormente.

Una vez interrumpido el tratamiento, es previsible un descenso de la concentración de hemoglobina de aproximadamente 0,35 g/dl por semana.

Los pacientes tratados 1 vez cada 2 semanas cuya concentración de hemoglobina se encuentre dentro del intervalo de valores deseado pueden recibir MIRCERA 1 vez al mes en una dosis que duplique la anterior administrada 1 vez cada 2 semanas. La dosis no debe ajustarse más de 1 vez al mes.

#### Pacientes que actualmente reciben tratamiento con un estimulante de la eritropoyesis

Los pacientes adultos que reciben actualmente un estimulante de la eritropoyesis pueden pasar al tratamiento con MIRCERA, administrado 1 vez al mes, o, si se prefiere, 1 vez cada 2 semanas, en una inyección única por vía i.v. o s.c. La dosis inicial de MIRCERA se basa en la dosis semanal anterior calculada de darbepoetina  $\alpha$  o epoetina administrada en el momento de la sustitución, tal como se muestra en la tabla 1. La primera inyección de MIRCERA debe administrarse en el momento de la siguiente dosis prevista de darbepoetina  $\alpha$  o epoetina.

**Tabla 1 Dosis iniciales de MIRCERA para pacientes adultos que reciben actualmente tratamiento con un estimulante de la eritropoyesis**

| Dosis semanal anterior de epoetina (unidades/semana) | Dosis semanal anterior de darbepoetina $\alpha$ ( $\mu$ g/semana) | Dosis de MIRCERA              |   |
|--|---|-------------------------------|---|
|  |   | Una vez al mes ( $\mu$ g/mes) | Una vez cada 2 semanas ( $\mu$ g/2 sem) |
| <8000  | <40   | 120                           | 60                                      |
| 8000-16 000  | 40-80   | 200                           | 100                                     |
| >16 000  | >80   | 360                           | 180                                     |

Si es preciso ajustar la dosis para mantener una concentración deseada de hemoglobina por encima de 10 g/dl, la dosis mensual puede ajustarse en aproximadamente un 25 %.

Si la velocidad de aumento de la concentración de hemoglobina es superior a 2 g/dl (1,24 mmol/l) en 1 mes o la concentración de hemoglobina aumenta y se aproxima a 12 g/dl, se debe reducir la dosis de MIRCERA aproximadamente en un 25 %.

Si la concentración de hemoglobina sigue aumentando después de reducir la dosis, se debe interrumpir el tratamiento hasta que la concentración de hemoglobina comience a disminuir, momento en el cual se debe reinstaurar el tratamiento con una dosis que sea aproximadamente un 25 % inferior a la administrada previamente.

Una vez interrumpido el tratamiento, es previsible un descenso de la concentración de hemoglobina de aproximadamente 0,35 g/dl por semana.

La dosis no debe ajustarse más de 1 vez al mes.

#### Interrupción del tratamiento

Por lo general, el tratamiento con MIRCERA es de larga duración. Ahora bien, se puede interrumpir en cualquier momento si es necesario.

#### Dosis omitidas

Si se ha omitido una dosis de MIRCERA, se administrará cuanto antes. A continuación, se proseguirá la administración de MIRCERA con la frecuencia prescrita.

#### *Pautas posológicas especiales*

##### *Uso en pediatría:*

Los pacientes pediátricos que reciben actualmente tratamiento con un estimulante de la eritropoyesis y cuya concentración de hemoglobina se ha estabilizado mediante el tratamiento con un estimulante de la eritropoyesis pueden pasar al tratamiento con MIRCERA administrado una vez cada 4 semanas en inyección i.v. o s.c. La dosis inicial de MIRCERA se calcula basándose en la dosis semanal total del estimulante de la eritropoyesis en el momento de la conversión (tabla 2).

**Tabla 2. Dosis iniciales de MIRCERA para pacientes pediátricos que reciben actualmente un estimulante de la eritropoyesis**

| Epoetina $\alpha$  | Darbepoetina $\alpha$   |
|--|---|
| 4 × dosis semanal previa de epoetina $\alpha$ (unidades)/125   | 4 × dosis semanal previa de darbepoetina $\alpha$ ( $\mu$ g)/0,55   |
| P. ej., 4 × 1500 unidades de epoetina $\alpha$ por semana/125 = 48 $\mu$ g de MIRCERA una vez cada 4 semanas | P. ej., 4 × 20 $\mu$ g de darbepoetina $\alpha$ por semana/0,55 = 145,5 $\mu$ g de MIRCERA una vez cada 4 semanas |

Si es necesario ajustar la dosis para mantener la concentración pretendida de hemoglobina superior a 10 g/dl, se puede ajustar la dosis mensual aproximadamente en un 25 %.

Si la velocidad de aumento de la concentración de hemoglobina es superior a 1 g/dl (1,24 mmol/l) en 1 mes o si la concentración de hemoglobina aumenta y se aproxima a 12 g/dl, hay que reducir la dosis de MIRCERA aproximadamente un 25 %.

Si la concentración de hemoglobina sigue aumentando después de reducir la dosis, se debe interrumpir el tratamiento hasta que la concentración de hemoglobina empiece a disminuir, momento en el cual se debe reiniciar el tratamiento a una dosis que sea aproximadamente el 25% de la administrada anteriormente.

No se debe ajustar la dosis más de 1 vez al mes.

**Uso en geriatría:** No es necesario ajustar la dosis inicial en pacientes  $\geq 65$  años.

**Insuficiencia hepática:** en pacientes con insuficiencia hepática de cualquier grado no es necesario ajustar la dosis inicial ni modificar las pautas de adaptación posológica.

## USO EN POBLACIONES ESPECIALES

### **Embarazo**

No hay datos adecuados sobre la utilización de MIRCERA en mujeres embarazadas.

Los estudios en animales no han revelado ningún efecto nocivo, directo o indirecto, sobre la preñez, el desarrollo embrio-fetal, el parto o el desarrollo posnatal.

No obstante, se procederá con precaución cuando se administre MIRCERA a mujeres embarazadas.

### **Lactancia**

No se sabe si la metoxipolietilenglicol-epoetina beta pasa a la leche materna humana. En un estudio con animales se ha observado la excreción de metoxipolietilenglicol-epoetina beta en la leche materna. La decisión entre mantener o suspender la lactancia materna o el tratamiento con MIRCERA se tomará teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia materna para el niño y el beneficio del tratamiento con MIRCERA para la madre.

### **Uso en pediatría**

Se han establecido la seguridad y la eficacia de MIRCERA administrado por vía i.v. y s.c. para el tratamiento de la anemia debida a la insuficiencia renal crónica en pacientes pediátricos de 3 meses a menos de 18 años de edad que pasan del tratamiento con otro estimulante de la eritropoyesis a MIRCERA después de que su concentración de hemoglobina se haya estabilizado con un estimulante de la eritropoyesis. El uso de MIRCERA en este grupo de edad pediátrica está respaldado por datos indicativos obtenidos en estudios comparativos de MIRCERA realizados en adultos, en un estudio de búsqueda de dosis i.v. (NH19707) en 64 pacientes pediátricos de 5-17 años con insuficiencia renal crónica y hemodializados, y en un estudio de búsqueda de dosis s.c. en 40 pacientes (NH19708) de 3 meses a 17 años con insuficiencia renal crónica, tanto dializados como todavía no dializados. El perfil de seguridad observado en los pacientes pediátricos concordó con el perfil de seguridad de los adultos.

No se han determinado la seguridad ni la eficacia de MIRCERA para el tratamiento de la anemia en pacientes pediátricos cuya concentración de hemoglobina no se ha estabilizado previamente mediante el tratamiento con un estimulante de la eritropoyesis.

### **Uso en geriatría**

De los 1789 pacientes con insuficiencia renal crónica tratados con MIRCERA en estudios clínicos de fase II y III de MIRCERA, el 24 % tenían entre 65 a 74 años, y el 20 % tenían 75 o

más años. De acuerdo con los análisis poblacionales, no es necesario ajustar la dosis inicial en los pacientes de 65 o más años

**Insuficiencia hepática**

No hay datos al respecto.

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

**3.4.2.4. MIRCERA® SOLUCION INYECTABLE JERINGA PRELLENADA 150 mcg / 0,3 mL**

Expediente : 19988123  
Radicado : 20231267478  
Fecha : 13/10/2023  
Interesado : F. HOFFMANN LA ROCHE LTDA

**Composición:** Cada jeringa prellenada por 0.3 mL contiene Metoxipolietilenglicol-epoetina beta 150 mcg.

**Forma farmacéutica:** Solución inyectable

**Indicaciones:**

Mircera® está indicado para el tratamiento de la anemia asociada a insuficiencia renal crónica (IRC), incluidos los pacientes dializados y los no dializados

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Inserto Versión CDS 12.1 Feb 2022 allegado mediante radicado 20231267478.
- IPP Versión CDS 12.1 Feb 2022 allegado mediante radicado 20231267478.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20231267478 se solicita aprobación de modificación de indicaciones y dosificación / grupo etario así como la aprobación de inserto e información para prescribir, versión CDS 12.1 Feb 2022 allegados mediante Radicado 20231267478 para metoxipolietilenglicol-epoetina beta en solución inyectable, jeringa prellenada por 150 mcg / 0,3 mL en la indicación: “... *tratamiento de la anemia asociada a insuficiencia renal crónica (IRC), incluidos los pacientes dializados y los no dializados*”. La modificación principal es la ampliación del grupo etario para incluir “*pacientes pediátricos de 3 meses a menos de 18 años de edad,*

304

Acta No. 06 de 2025 SEMPB Cuarta parte  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

*tanto dializados como no dializados, que siguen tratamiento de mantenimiento con estimulantes de la eritropoyesis”.*

Como soporte clínico principal para la ampliación del grupo etario presenta los estudios NCT00717366 (NH19707, An Open-Label Multi-center, Multiple Dose Study to Determine the Optimum Starting Dose of Intravenous MIRCERA for Maintenance Treatment of Anemia in Pediatric Participants With Chronic Kidney Disease on Hemodialysis) y NCT03552393 (NH19708, An Open-Label, Single-Arm, Multicenter Study to Ascertain the Optimal Starting Dose of MIRCERA® Given Subcutaneously for the Maintenance Treatment of Anemia in Pediatric Patients With Chronic Kidney Disease on Dialysis or Not Yet on Dialysis) que en conjunto incluyeron 104 niños de 3 meses a 17 años con enfermedad renal crónica en diálisis o no, en los que se determinó y evaluó la eficacia y seguridad de metoxipolietilenglicol-epoetina beta administrado cada 4 semanas. Como resultado principal se encontró que la administración mensual de metoxipolietilenglicol-epoetina beta, a dosis ajustada con base en dosis previas del factor estimulante de eritropoyesis que estuvieran recibiendo, logra mantener los valores de hemoglobina con variaciones menores a 1 gr/dL y dentro de los valores objetivo, con un perfil de seguridad aceptable, similar a lo ya conocido en adultos, no surgieron nuevas señales de seguridad. Adicionalmente, presenta estudio observacional retrospectivo MH40258, que incluyó 229 pacientes pediátricos ((177 en diálisis peritoneal (DP) y 52 en hemodiálisis (HD)), la mediana del tiempo de observación durante la exposición al medicamento fue de 6,1 (0–12,5) y 11,9 (0–17,9) meses en los pacientes en DP y HD, respectivamente. Las cifras medias de Hb se mantuvieron estables en el tiempo y no mostraron diferencias por categoría de edad. En la última observación, el 46,9% de los pacientes pediátricos en DP y el 48,1% de los pacientes pediátricos en HD tuvieron cifras de Hb dentro del intervalo deseado de 10–12 g/dl, mientras que el 24,9% en DP y el 13,5% en HD presentaron cifras superiores, y el 28,2% en DP y el 38,5% en HD presentaron cifras inferiores de Hb; no surgieron nuevas señales de seguridad.

La Sala recomienda retirar el siguiente texto del ítem de posología dado que considera que es de carácter promocional.

*Debido a que presenta una semivida de eliminación más larga que otros estimulantes de la eritropoyesis, MIRCERA se administra con menor frecuencia que estos (EE).*

Con base en lo anterior, la Sala recomienda aprobar la ampliación de las indicaciones con la siguiente información así:

#### Modificación de indicaciones INDICACIONES TERAPÉUTICAS

MIRCERA está indicado para el tratamiento de la anemia asociada a insuficiencia renal crónica, en:

- **pacientes adultos dializados y pacientes adultos no dializados;**

305

Acta No. 06 de 2025 SEMPB Cuarta parte  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- **pacientes pediátricos de 3 meses a menos de 18 años de edad, tanto dializados como no dializados, que siguen tratamiento de mantenimiento con estimulantes de la eritropoyesis.**

#### **Modificación de dosificación / grupo etario POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

##### ***Dosis habitual***

**El tratamiento con MIRCERA requiere la supervisión de un profesional sanitario.**

##### **Tratamiento de pacientes anémicos con insuficiencia renal crónica**

**La solución puede administrarse por vía subcutánea (s.c.) o intravenosa (i.v.), según la preferencia clínica.**

**MIRCERA puede inyectarse subcutáneamente en el abdomen, un brazo o un muslo. Los tres sitios son igualmente adecuados para la inyección subcutánea.**

**Se recomienda determinar la hemoglobina cada dos semanas hasta su estabilización y posteriormente de manera periódica.**

**Según lo recomendado en las directrices terapéuticas actuales, debe determinarse en cada paciente la velocidad de aumento de la hemoglobina y el valor de hemoglobina que se ha de alcanzar. En los pacientes con insuficiencia renal crónica, el objetivo del tratamiento es alcanzar un valor de hemoglobina de 10-12 g/dl. Es preciso llevar a cabo un seguimiento exhaustivo de los pacientes para garantizar que los síntomas de anemia se controlan forma satisfactoria empleando la dosis mínima eficaz de MIRCERA.**

##### **Pacientes que actualmente no reciben tratamiento con ningún estimulante de la eritropoyesis:**

***Pacientes adultos no dializados* – La dosis inicial recomendada es de 1,2 µg/kg, administrada 1 vez al mes en una inyección única por vía s.c. Como alternativa se puede administrar una dosis inicial de 0,6 µg/kg 1 vez cada 2 semanas en una inyección única por vía i.v. o s.c.**

***Pacientes adultos dializados* – La dosis inicial recomendada es de 0,6 µg/kg, administrada 1 vez cada 2 semanas en una inyección única por vía i.v. o s.c.**

**La dosis de MIRCERA puede incrementarse aproximadamente en un 25% de la dosis anterior si el aumento de la hemoglobina es inferior a 1,0 g/dl (0,621 mmol/l) en el plazo de un mes. También pueden realizarse incrementos ulteriores del mismo orden (25%) a intervalos mensuales hasta alcanzar la concentración deseada de hemoglobina.**

**Si el aumento de la concentración de hemoglobina en un mes es superior a 2 g/dl (1,24 mmol/l), o la concentración de hemoglobina aumenta y se aproxima a 12 g/dl, se debe reducir la dosis aproximadamente en un 25%.**

306

Acta No. 06 de 2025 SEMPB Cuarta parte  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Si la concentración de hemoglobina sigue aumentando después de reducir la dosis, se debe interrumpir el tratamiento hasta que comience a disminuir la concentración de hemoglobina, momento en el que se debe reiniciar el tratamiento con una dosis que sea aproximadamente un 25 % de la dosis administrada anteriormente.

Una vez interrumpido el tratamiento, es previsible un descenso de la concentración de hemoglobina de aproximadamente 0,35 g/dl por semana.

Los pacientes tratados 1 vez cada 2 semanas cuya concentración de hemoglobina se encuentre dentro del intervalo de valores deseado pueden recibir MIRCERA 1 vez al mes en una dosis que duplique la anterior administrada 1 vez cada 2 semanas. La dosis no debe ajustarse más de 1 vez al mes.

**Pacientes que actualmente reciben tratamiento con un estimulante de la eritropoyesis**

Los pacientes adultos que reciben actualmente un estimulante de la eritropoyesis pueden pasar al tratamiento con MIRCERA, administrado 1 vez al mes, o, si se prefiere, 1 vez cada 2 semanas, en una inyección única por vía i.v. o s.c. La dosis inicial de MIRCERA se basa en la dosis semanal anterior calculada de darbepoetina  $\alpha$  o epoetina administrada en el momento de la sustitución, tal como se muestra en la tabla 1. La primera inyección de MIRCERA debe administrarse en el momento de la siguiente dosis prevista de darbepoetina  $\alpha$  o epoetina.

**Tabla 1 Dosis iniciales de MIRCERA para pacientes adultos que reciben actualmente tratamiento con un estimulante de la eritropoyesis**

| Dosis semanal anterior de epoetina (unidades/semana) | Dosis semanal anterior de darbepoetina $\alpha$ ( $\mu$ g/semana) | Dosis de MIRCERA              |   |
|--|---|-------------------------------|---|
|  |   | Una vez al mes ( $\mu$ g/mes) | Una vez cada 2 semanas ( $\mu$ g/2 sem) |
| <8000  | <40   | 120                           | 60                                      |
| 8000-16 000  | 40-80   | 200                           | 100                                     |
| >16 000  | >80   | 360                           | 180                                     |

Si es preciso ajustar la dosis para mantener una concentración deseada de hemoglobina por encima de 10 g/dl, la dosis mensual puede ajustarse en aproximadamente un 25 %.

Si la velocidad de aumento de la concentración de hemoglobina es superior a 2 g/dl (1,24 mmol/l) en 1 mes o la concentración de hemoglobina aumenta y se aproxima a 12 g/dl, se debe reducir la dosis de MIRCERA aproximadamente en un 25 %.

Si la concentración de hemoglobina sigue aumentando después de reducir la dosis, se debe interrumpir el tratamiento hasta que la concentración de hemoglobina comience a disminuir, momento en el cual se debe reinstaurar el tratamiento con una dosis que sea aproximadamente un 25 % inferior a la administrada previamente.

Una vez interrumpido el tratamiento, es previsible un descenso de la concentración de hemoglobina de aproximadamente 0,35 g/dl por semana.

La dosis no debe ajustarse más de 1 vez al mes.

#### Interrupción del tratamiento

Por lo general, el tratamiento con MIRCERA es de larga duración. Ahora bien, se puede interrumpir en cualquier momento si es necesario.

#### Dosis omitidas

Si se ha omitido una dosis de MIRCERA, se administrará cuanto antes. A continuación, se proseguirá la administración de MIRCERA con la frecuencia prescrita.

#### *Pautas posológicas especiales*

##### *Uso en pediatría:*

Los pacientes pediátricos que reciben actualmente tratamiento con un estimulante de la eritropoyesis y cuya concentración de hemoglobina se ha estabilizado mediante el tratamiento con un estimulante de la eritropoyesis pueden pasar al tratamiento con MIRCERA administrado una vez cada 4 semanas en inyección i.v. o s.c. La dosis inicial de MIRCERA se calcula basándose en la dosis semanal total del estimulante de la eritropoyesis en el momento de la conversión (tabla 2).

Tabla 2. Dosis iniciales de MIRCERA para pacientes pediátricos que reciben actualmente un estimulante de la eritropoyesis

| Epoetina $\alpha$  | Darbepoetina $\alpha$   |
|--|---|
| 4 × dosis semanal previa de epoetina $\alpha$ (unidades)/125   | 4 × dosis semanal previa de darbepoetina $\alpha$ ( $\mu$ g)/0,55   |
| P. ej., 4 × 1500 unidades de epoetina $\alpha$ por semana/125 = 48 $\mu$ g de MIRCERA una vez cada 4 semanas | P. ej., 4 × 20 $\mu$ g de darbepoetina $\alpha$ por semana/0,55 = 145,5 $\mu$ g de MIRCERA una vez cada 4 semanas |

Si es necesario ajustar la dosis para mantener la concentración pretendida de hemoglobina superior a 10 g/dl, se puede ajustar la dosis mensual aproximadamente en un 25 %.

Si la velocidad de aumento de la concentración de hemoglobina es superior a 1 g/dl (1,24 mmol/l) en 1 mes o si la concentración de hemoglobina aumenta y se aproxima a 12 g/dl, hay que reducir la dosis de MIRCERA aproximadamente un 25 %.

Si la concentración de hemoglobina sigue aumentando después de reducir la dosis, se debe interrumpir el tratamiento hasta que la concentración de hemoglobina empiece a disminuir, momento en el cual se debe reiniciar el tratamiento a una dosis que sea aproximadamente el 25% de la administrada anteriormente.

No se debe ajustar la dosis más de 1 vez al mes.

**Uso en geriatría:** No es necesario ajustar la dosis inicial en pacientes  $\geq 65$  años.

**Insuficiencia hepática:** en pacientes con insuficiencia hepática de cualquier grado no es necesario ajustar la dosis inicial ni modificar las pautas de adaptación posológica.

## USO EN POBLACIONES ESPECIALES

### **Embarazo**

No hay datos adecuados sobre la utilización de MIRCERA en mujeres embarazadas.

Los estudios en animales no han revelado ningún efecto nocivo, directo o indirecto, sobre la preñez, el desarrollo embrio-fetal, el parto o el desarrollo posnatal.

No obstante, se procederá con precaución cuando se administre MIRCERA a mujeres embarazadas.

### **Lactancia**

No se sabe si la metoxipolietilenglicol-epoetina beta pasa a la leche materna humana. En un estudio con animales se ha observado la excreción de metoxipolietilenglicol-epoetina beta en la leche materna. La decisión entre mantener o suspender la lactancia materna o el tratamiento con MIRCERA se tomará teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia materna para el niño y el beneficio del tratamiento con MIRCERA para la madre.

### **Uso en pediatría**

Se han establecido la seguridad y la eficacia de MIRCERA administrado por vía i.v. y s.c. para el tratamiento de la anemia debida a la insuficiencia renal crónica en pacientes pediátricos de 3 meses a menos de 18 años de edad que pasan del tratamiento con otro estimulante de la eritropoyesis a MIRCERA después de que su concentración de hemoglobina se haya estabilizado con un estimulante de la eritropoyesis. El uso de MIRCERA en este grupo de edad pediátrica está respaldado por datos indicativos obtenidos en estudios comparativos de MIRCERA realizados en adultos, en un estudio de búsqueda de dosis i.v. (NH19707) en 64 pacientes pediátricos de 5-17 años con insuficiencia renal crónica y hemodializados, y en un estudio de búsqueda de dosis s.c. en 40 pacientes (NH19708) de 3 meses a 17 años con insuficiencia renal crónica, tanto dializados como todavía no dializados. El perfil de seguridad observado en los pacientes pediátricos concordó con el perfil de seguridad de los adultos.

No se han determinado la seguridad ni la eficacia de MIRCERA para el tratamiento de la anemia en pacientes pediátricos cuya concentración de hemoglobina no se ha estabilizado previamente mediante el tratamiento con un estimulante de la eritropoyesis.

### **Uso en geriatría**

De los 1789 pacientes con insuficiencia renal crónica tratados con MIRCERA en estudios clínicos de fase II y III de MIRCERA, el 24 % tenían entre 65 a 74 años, y el 20 % tenían 75 o

más años. De acuerdo con los análisis poblacionales, no es necesario ajustar la dosis inicial en los pacientes de 65 o más años

**Insuficiencia hepática**

No hay datos al respecto.

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

**3.4.2.5 BOTOX BTX-A® 50 U**

Expediente : 20004997  
Radicado : 20231261295  
Fecha : 05/10/2023  
Interesado : ABBVIE S.A.S.

**Composición:** Cada vial contiene, ingrediente activo: Clostridium botulinum Tipo A complejo de neurotoxina 50 U (900kD)

**Forma farmacéutica:** Polvo estéril secado al vacío para reconstituir a solución inyectable.

**Indicaciones:**

Tratamiento de la hiperactividad muscular por su acción como agente inhibidor de liberación de acetilcolina pre-sináptica, en las patologías:

- Oftalmología:
  - Blefaroespasma esencial benigno o asociado a distonía
  - Estrabismo
  - Distonía focal
- Neurología:
  - Parálisis cerebral
  - Tremor
  - Espasticidad
  - Distonías
  - Mioclonías
  - Espasmo hemifacial
  - Cefalea tensional
  - Torticolis espasmódica
  - Alternativo en la profilaxis del dolor de cabeza en migraña crónica severa que no ha respondido a la terapia convencional.
- Urología:
  - Hiperactividad del músculo detrusor de la vejiga
- Otorrinolaringología:
  - Temblor palatal esencial

- Disfonía espasmódica.
- Dermatología:
  - Hiperhidrosis refractaria a tratamientos convencionales.
  - Tratamiento de líneas faciales hiperfuncionales
- Traumatología/Ortopedia:
  - Padecimientos espásticos, dolor en espalda, cuello y espina dorsal asociados a contracturas patológicas.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto Versión CCDS 23, Mayo 2023 allegado mediante radicado 20231261295
- IPP Versión CCDS 23, Mayo 2023 allegado mediante radicado 20231261295

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20231261295 el interesado solicita modificación de indicaciones, dosificación / grupo etario y reacciones adversas, y aprobación de inserto e IPP Versión CCDS 23, Mayo 2023 allegados mediante Radicado 20231261295, para el medicamento Botox BTX-A® 50 U, principio activo Clostridium botulinum Tipo A complejo de neurotoxina 50 U (900kD), en la nueva indicación: *“Prominencia del músculo facial inferior: Indicado para la mejora del aspecto de la prominencia del músculo masetero en adultos”*.

Como evidencia de eficacia y seguridad, el interesado allega tres estudios clínicos:

**Estudio 1789-301-008 (M21-415):** Estudio fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de 18 meses, que comparó la seguridad y eficacia de Botox con placebo en sujetos con prominencia del músculo masetero (MMP) bilateral. Compuesto por dos periodos: período 1 comprendido entre los días 1 al 180, tratamiento único, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo; período 2 comprendido entre los días 180 a 540, tratamiento abierto, con hasta 2 retratamientos de Botox para sujetos que cumplieron con los criterios de retratamiento y período de seguimiento de seguridad. La eficacia fue evaluada mediante la mejora  $\geq 2$  grados con respecto al valor inicial en el día 90, según las evaluaciones del investigador de la Escala de prominencia del músculo masetero – MMPS (5 grados de gravedad: 1 = mínima, 2 = leve, 3 = moderada, 4 = marcada, 5 = muy marcada). El análisis de eficacia se realizó utilizando la población modificada por intención de tratar (mITT) (N = 370 participantes, 92 en el grupo placebo y 278 en el grupo Botox 72 U) que consiste en todos los sujetos aleatorizados con al menos 1 evaluación MMPS post-basal. Los respondedores de MMPS tratados con Botox en el día 90 (MMPS  $\geq$  mejora de 2 grados desde el inicio) fueron de 142 participantes (51.2%) en el grupo Botox versus 2 (2.2%) valor

311

Acta No. 06 de 2025 SEMPB Cuarta parte  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

$p < 0.0001$ . Los respondedores de MMPS tratados con Botox en el día 90 para todas las definiciones ( $\geq$  mejora de 2 grados, grado  $\leq 3$  de MMPS  $\geq$  mejoría de 1 grado) tuvieron duraciones de respuesta medianas que variaron de 176 a 268 días, respectivamente (aproximadamente de 6 a 9 meses).

También se incluyeron medidas adicionales validadas de resultados informados por el paciente (PRO) para evaluar los signos MMP como *Lower Facial Shape Questionnaire* (LFSQ) medido por el cambio medio por mínimos cuadrados (LS):

- LFSQ - Evaluación de signos (LFSQ-SA): Al día 90 se presentó una disminución con Botox 72 U en comparación con placebo de -4.35 frente a -0.78,  $p$  nominal  $< 0.0001$ , continuando hasta el día 180 ( $P$  nominal  $< 0.0001$ ).
- LFSQ – Evaluación de impacto psicosocial (LFSQ-IA): Al día 90 se presentó una disminución con Botox 72 U en comparación con placebo de -7.23 frente a -1.14,  $p$  nominal  $< 0.0001$ , continuando hasta el día 180 ( $P$  nominal  $< 0.0001$ ).
- LFSQ - Evaluación de satisfacción con la apariencia y el impacto psicosocial (LFSQ-SAT): Al día 90 se presentó una mejora en el dominio “apariencia” con Botox 72 U en comparación con placebo de 4.26 frente a 0.56,  $p$  nominal  $< 0.0001$  y una mejora en el dominio “psicosocial” de 2.86 frente a 0.25,  $p$  nominal  $< 0.0001$ .
- LFSQ – Evaluación de satisfacción con el tratamiento (LFSQ-TXSAT): Al día 90 la proporción de sujetos que se declararon muy satisfechos o satisfechos fue mayor en el grupo de Botox 72 U en comparación con el grupo de placebo (53.9% frente a 4.5%,  $P$  nominal  $< 0.0001$ ).

*Participant Global Impression of Bother* (PGIB) para evaluar la molestia a partir de la apariencia de la parte inferior del rostro: En la línea de base, las puntuaciones medias de PGIB fueron similares entre los grupos de Botox 72 U y placebo, con una puntuación media de 3.0 (molestia considerable) en ambos grupos. Al día 90 se presentó una disminución con Botox 72 U en comparación con placebo de -1.42 frente a -0.25,  $P$  nominal  $< 0.0001$ , continuando hasta el día 180 ( $P$  nominal  $< 0.0001$ ).

Con respecto a la seguridad, el evento adverso relacionado con el tratamiento notificado con mayor frecuencia fue el trastorno de la masticación. Se notificó abultamiento paradójico del músculo masetero en 7 sujetos después del tratamiento con Botox, fueron de gravedad leve y relacionados con el tratamiento del estudio. Todos los sujetos se recuperaron, pero uno abandonó el estudio debido a este evento. No se produjeron fallecimientos durante el estudio.

**Estudio 191622-130:** Estudio de apoyo fase II, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, de escalada de dosis (24 U, 48 U, 72 U y 96 U) en adultos de hasta 50 años con MMP simétrico bilateral de grado 4 o grado 5 según lo determinado por el investigador utilizando el MMPS. El estudio tuvo 187 participantes: 37 en el grupo placebo y 150 en el grupo Botox (37, 37, 38 y 38, en los grupos de 24 U, 48 U, 72 U y 96 U, respectivamente). Los sujetos que cumplieron con los criterios de retratamiento podrían recibir 1 retratamiento adicional (máximo de hasta 2 tratamientos durante el estudio). El criterio principal de valoración de eficacia fue el cambio desde el inicio en el volumen facial inferior

en el día 90 calculado utilizando modelos de imágenes tridimensionales (3D) del sistema de fotografía digital Vectra M3 (en adelante, imágenes 3D Vectra). El criterio de valoración secundario de eficacia fue el logro del grado  $\leq 3$  de MMPS en el día 90.

El análisis de eficacia se realizó utilizando la población mITT (N = 187), que consistió en todos los sujetos aleatorizados con al menos 1 evaluación post-basal de MMPS. El cambio desde el inicio en el volumen facial inferior (cm<sup>3</sup>) utilizando imágenes 3D Vectra en el día 90 (población mITT): Media LS = -8.20 (Botox 96 U), -7.41 (Botox 72 U), -6.84 (Botox 48 U), -4.40 (Botox 24 U) versus -0.52 (Placebo); Mediana = -8.00 (Botox 96 U), -6.24 (Botox 72 U), -5.82 (Botox 48 U), -4.48 (Botox 24 U) versus -0.09 (Placebo). Con respecto a MMPS Grado  $\leq 3$  = 89.5% (34/38 - Botox 96 U), 89.5% (34/38 - Botox 72 U), 83.3% (30/36 - Botox 48 U), 66.7% (24/36 - Botox 24 U) versus 35.1% (13/37 - Placebo).

La mediana de duración del tiempo hasta la pérdida del estado del respondedor en los grupos de Botox para todas las definiciones de respondedores de MMPS (es decir, MMPS Grado  $\leq 3$ ,  $\geq$  mejoría de 1 grado  $\geq$  mejora de 2 grados) fue de aproximadamente 6 a 9 meses para Botox 72 U.

**Estudio 1789-202-008: Estudio de apoyo fase IIb, doble ciego, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de tratamiento único, que evaluó la seguridad y eficacia de dosis única de Botox (48 u o 72 U) en sujetos con MMP bilateral. El estudio tuvo 150 participantes: 48 en el grupo placebo y 102 en el grupo Botox (53 y 49 en los grupos 48 U y 72 U, respectivamente). El criterio principal de valoración de eficacia fue el logro del grado  $\leq 3$  de MMPS en el día 90, según las evaluaciones del investigador de la gravedad de MMP utilizando MMPS.**

El análisis de eficacia se realizó utilizando la población mITT (N = 145), que consiste en todos los sujetos aleatorizados con al menos 1 evaluación MMPS post-basal. Los respondedores de MMPS tratados con Botox en el día 90 (MMPS  $\leq 3$ ) fueron de 42 (91.3%) en el grupo Botox 72 U, 48 (90.6%) en el grupo Botox 48 U versus 10 (21.7%) en el grupo placebo. El efecto máximo de una reducción clínicamente significativa de MMP para MMPS Grado  $\leq 3$  se observó en el día 90 y una respuesta sostenida continuó hasta el día 180 tanto para las dosis de BOTOX 48 U como para BOTOX 72 U versus placebo, según lo evaluado por el investigador.

Teniendo en cuenta la justificación del desarrollo del producto y los criterios de inclusión y de exclusión utilizados en los estudios que soportan la indicación propuesta, la Sala considera que se trata de una indicación con fines cosméticos para un medicamento incluido en Normas Farmacológicas que tiene diversas indicaciones médicas. La Sala recomienda aprobar como indicación cosmética la solicitada, por tanto, las indicaciones para el producto de la referencia así:

#### Indicaciones terapéuticas:

Tratamiento de la hiperactividad muscular en las siguientes patologías:

#### Oftalmología:

- Blefaroespasma esencial benigno o asociado a distonía

- Estrabismo
- Distonía focal.

**Neurología:**

- Parálisis cerebral
- Tremor esencial que no ha respondido a otros tratamientos orales
- Espasticidad
- Distonías
- Mioclonías que cursen con fenómenos distónicos
- Espasmo hemifacial;
- Cefalea tensional;
- Torticolis espasmódica.
- Alternativo en la profilaxis del dolor de cabeza en migraña crónica

**Urología:**

- Hiperactividad del musculo detrusor de la vejiga.

**Otorrinolaringología:**

- Temblor palatal esencial;
- Disfonía espasmódica.

**Dermatología:**

- Hiperhidrosis refractaria a tratamientos convencionales.

**Traumatología/Ortopedia:**

- Padecimientos espásticos, dolor en espalda, cuello y espina dorsal asociado a contracturas patológicas.

**Trastornos maxilo-faciales**

- Bruxismo temporo-maxilar severo cuando las terapias convencionales no han producido resultados satisfactorios.

**Proctología: Fisura anal.**

**Gastroenterología: Acalasia en casos de que no pueda hacerse dilatación neumática o cirugía.**

**Indicaciones cosméticas en adultos:**

**- Líneas glabellares, frontales y laterales del canthus (patas de gallo) moderadas a severas asociadas a la actividad de los músculos faciales.**

**- Prominencia bilateral del músculo masetero grado 4 o 5.**

### **Modificación de dosificación / grupo etario**

**Administración: BOTOX® está indicado para uso intramuscular, intradérmico o intradetrusor de acuerdo al uso indicado.**

#### **General**

**BOTOX® debe ser administrado solo por médicos con la calificación apropiada y con experiencia en el tratamiento y en el uso del equipo necesario.**

**Los niveles de dosis óptimos y el número de sitios de inyección por músculo no han sido establecidos para todas las indicaciones. La dosis exacta y el número de sitios de inyección deberán ser determinados de acuerdo con las necesidades del paciente con base en el tamaño, el número y la ubicación de los músculos involucrados, en la severidad de la enfermedad, en la presencia de debilidad muscular local, en la respuesta al tratamiento previo y en la condición médica del paciente.**

**Como con cualquier tratamiento con medicamento, la administración inicial en un paciente sin experiencia previa al tratamiento deberá comenzar con la dosis más baja recomendada. Si fuese necesario, dicha dosis puede ser incrementada gradualmente en tratamientos subsecuentes hasta alcanzar la dosis máxima generalmente estudiada o indicada.**

**En general, BOTOX® no deberá ser inyectado con una frecuencia mayor a un tratamiento cada tres meses. Se deben seguir las indicaciones específicas con respecto a la dosis y a la administración.**

**Si bien no hay datos disponibles derivados de estudios clínicos controlados acerca del tratamiento concurrente de múltiples indicaciones, en general, como consideración practica al tratar a pacientes adultos (incluyendo el tratamiento para múltiples indicaciones), la dosis acumulativa máxima no deberá exceder 400 U en un intervalo de 3 meses. En el tratamiento de paciente pediátricos, la dosis acumulativa máxima en un intervalo de 3 meses, generalmente no deberá exceder 8 U/kg de peso corporal o 300 U, eligiendo el menor de los dos valores. Los resultados clínicos (incluyendo los riesgos) para dosis más elevadas en los diferentes grupos de edad no han sido establecidos completamente.**

**El término “Unidad” (U) en el cual se basa la dosis es una medición específica de la actividad de la toxina que es propia de la formulación de toxina botulínica tipo A de Allergan. Por lo tanto, las U utilizadas para describir la actividad de BOTOX® son diferentes de las utilizadas para describir la actividad de otras preparaciones de toxina botulínica y las U representativas de la actividad de BOTOX®, no son intercambiables con las U de otros productos.**

**Las dosis para los pacientes mayores de 65 años son las mismas que para los adultos más jóvenes. La administración inicial deberá comenzar con la dosis más baja recomendada para la indicación específica.**

La seguridad y eficacia de BOTOX® no ha sido establecida en niños menores de 2 años, para la indicación de espasticidad de las extremidades superiores e inferiores asociada con parálisis cerebral, en niños menores de 12 años para las indicaciones de blefaroespasma, espasmo hemifacial, estrabismo, disfonía espasmódica o hiperhidrosis, en pacientes menores de 16 años para la indicación de distonía cervical ni en pacientes menores de 18 años para las indicaciones de espasticidad de las extremidades superiores e inferiores asociada con accidente cerebrovascular, cefaleas en migraña crónica, vejiga hiperactiva, hiperactividad neurogénica del detrusor, arrugas en la parte superior del rostro, o la prominencia del músculo masetero.

En investigaciones clínicas, BOTOX® reconstituido ha sido inyectado utilizando una aguja estéril calibre 25 a 33, de longitud apropiada para el músculo esquelético y para las indicaciones dermatológicas. La localización del músculo objetivo mediante guía electromiográfica, estimulación del nervio o técnicas ecográficas pueden ser útiles. Las inyecciones intradetrusor son realizadas bajo visualización directa vía cistoscopio con una aguja apropiada.

Se recomienda que BOTOX® sea usado para un único uso y en una única sesión de tratamiento. Para instrucciones más específicas sobre la dilución, manejo y disposición de residuos del producto ver sección Instrucciones de Uso, Manejo y Disposición.

#### Indicaciones terapéuticas:

##### Blefaroespasma:

La dosis recomendada inicial es de 1.25 a 2.5 U (volumen de 0.05 mL a 0.1 mL en cada sitio) inyectadas en el orbicular medial y lateral del párpado superior y en el orbicular lateral del párpado inferior.

Puede que el evitar la inyección cerca del elevador palpebral superior reduzca la incidencia de ptosis del párpado. Puede que el evitar la inyección en el párpado inferior medial (reduciendo así la difusión al oblicuo inferior) reduzca la incidencia de diplopía. Puede presentarse con frecuencia equimosis en los tejidos blandos de los párpados. Ello puede ser minimizado aplicando presión ligera al sitio de inyección inmediatamente después de la administración.

En general, el efecto inicial de las inyecciones es observado dentro de 3 días y el efecto pico es alcanzado una a dos semanas después del tratamiento. Cada tratamiento dura aproximadamente 3 meses, una vez transcurridos los cuales, el procedimiento puede ser repetido según sea necesario.

La dosis inicial no deberá exceder 25 U por ojo. En las sesiones de tratamiento sucesivas, la dosis puede ser incrementada al doble en comparación con la dosis administrada previamente, si se considera que la respuesta al tratamiento inicial fue insuficiente (definida como un efecto que dura menos de dos meses). Sin embargo, en la mayoría de

las situaciones, parece haber un aumento mínimo del beneficio al inyectar más de 5 U por sitio.

En general, la dosis acumulativa de BOTOX® para el tratamiento del blefaroespasmó no deberá exceder 200 U en un periodo de 2 meses.

#### **Espasmo Hemifacial:**

Los pacientes con espasmo hemifacial o trastornos del nervio craneal VII deberán ser tratados como los pacientes con blefaroespasmó unilateral, inyectándose otros músculos faciales afectados (corrugador, cigomático mayor, orbicular de la boca) según sea necesario. En general, la dosis acumulativa de BOTOX® para el tratamiento de espasmo hemifacial no deberá exceder 200 U en un periodo de 2 meses.

#### **Estrabismo:**

BOTOX® debe ser inyectado, en los músculos extraoculares, siendo necesaria orientación electromiográfica. Para preparar el ojo para una inyección de BOTOX®, se recomienda la administración de varias gotas de un anestésico local y un descongestionante ocular varios minutos antes de la inyección.

Dosis iniciales: utilícense las dosis más bajas para el tratamiento de desviaciones leves y dosis más elevadas para desviaciones más pronunciadas.

1. Para músculos verticales y para estrabismo horizontal de menos de 20 dioptrías de prisma: 1.25 a 2.5 U (0.05 a 0.10 mL) en cualquier músculo individual dado.
2. Para estrabismo horizontal de 20 a 50 dioptrías de prisma: 2.5 a 5 U (0.10 a 0.20 mL) en cualquier músculo individual dado.
3. Para parálisis del nervio craneal VI que persiste durante un mes o más: 1.25 a 2.5 U (0.05 a 0.10 mL) en el recto medial.

Las dosis iniciales de BOTOX® suelen inducir parálisis de los músculos inyectados una a dos semanas después de la inyección. La intensidad de la parálisis se incrementa durante la primera semana. La parálisis dura 2 a 6 semanas y se resuelve gradualmente a lo largo de un periodo similar.

Las correcciones excesivas de más de 6 meses de duración han sido raras.

Aproximadamente la mitad de los pacientes tratados necesitará dosis adicionales debido a una respuesta clínica inadecuada del músculo después de la dosis inicial o debido a factores mecánicos tales como restricciones o desviaciones altas, o a la falta de fusión motora binocular para estabilizar la alineación. Se recomienda que los pacientes sean valorados 7-14 días después de cada inyección para evaluar el efecto de la dosis aplicada. Las dosis subsecuentes para los pacientes que experimenten parálisis completa del músculo objetivo deberán ser comparables a la dosis inicial. Las dosis subsecuentes para los pacientes que experimenten parálisis incompleta del músculo objetivo pueden ser

incrementadas hasta dos veces, en comparación con la dosis administrada previamente. No se deberán administrar nuevas inyecciones hasta que los efectos de la dosis anterior hayan desaparecido, como lo evidencia el retorno de la función del músculo inyectado y de los músculos adyacentes.

La dosis máxima recomendada en forma de una inyección única para cualquier músculo individual determinado es de 25 U. El volumen recomendado de inyección de BOTOX® para el tratamiento del estrabismo es de 0.05 mL a 0.15 mL por músculo.

#### **Distonía Cervical:**

El tratamiento de la distonía cervical puede incluir, aunque sin limitarse a, la inyección de BOTOX® en el esternocleidomastoideo, el elevador de la escápula, los escalenos, el esplenio de la cabeza, el semiespinal, el largo y/o el trapecio o trapecios. En caso de haber cualquier dificultad para aislar los músculos individuales, las inyecciones deberán ser realizadas por un médico experimentado empleando asistencia electromiográfica.

En un estudio clínico controlado, las dosis variaron entre 95 y 360 U (con una media aproximada de 240 U). Como es el caso con cualquier tratamiento con un fármaco, la dosis inicial en un paciente sin experiencia previa al tratamiento deberá comenzar con la dosis más baja recomendada. No se deberán administrar más de 50 U en un sitio individual determinado. Puede que el limitar la dosis total inyectada en los músculos esternocleidomastoideos a 100 U o menos reduzca la incidencia de disfagia. El número óptimo de sitios de inyección depende del tamaño del músculo.

Por lo general, la mejoría clínica suele tener lugar dentro de las primeras dos semanas después de la inyección. El beneficio clínico máximo suele presentarse antes de que transcurran seis semanas después de la inyección. No se recomienda que los intervalos de tratamiento sean menores a dos meses. La duración del efecto benéfico reportada en estudios clínicos ha mostrado una variación sustancial (de 2 a 32 semanas) y típicamente ha sido de 12 a 16 semanas, aproximadamente. En general, la dosis acumulativa máxima para distonía cervical no deberá exceder 360 U en un intervalo de 3 meses.

#### **Espasticidad focal asociada a Parálisis Cerebral Pediátrica**

Antes de la inyección de Botox® deberá realizarse identificación de los objetivos del tratamiento y de los músculos específicos responsables del patrón limitante de espasticidad. Es necesario un examen clínico para evaluar a los músculos en un patrón de espasticidad focal y es posible que el uso de electromiografía, ultrasonido muscular o estimulación eléctrica aumente la precisión de las inyecciones de Botox®.

En pacientes pediátricos, la máxima dosis acumulativa en un intervalo de 3 meses por lo general no debe exceder 8.0 U/kg de peso corporal o 300 U, eligiendo el menor de los dos valores.

En estudios clínicos para el tratamiento de la espasticidad de las extremidades superiores, la dosis por músculo varió entre 0.5 y 2.0 U/kg de peso corporal en las extremidades

superiores por sesión de tratamiento. La dosis total varió entre 3.0 y 8.0 U/kg de peso corporal y no excedió de 300 Unidades dividido entre los músculos seleccionados en cualquier sesión de tratamiento. En estudios clínicos para el tratamiento de la deformidad en pie equino, la dosis por músculo varió de 2.0 a 4.0 Unidades/kg de peso corporal en las extremidades inferiores por sesión de tratamiento. La dosis total fue de 4.0 U/kg de peso corporal o 200 Unidades (la que fuera menor) dividida entre uno o dos sitios en el músculo gastrocnemio medial y lateral de una o las dos piernas en cualquier sesión de tratamiento. Puede que, después de la inyección inicial en el músculo gastrocnemio, sea necesario considerar incluir al tibial anterior o al tibial posterior para una mejoría adicional de la posición del pie al golpear el talón y al permanecer de pie.

| Músculos de extremidad superior | Dosis en unidades/kg/músculo | Número de inyecciones por músculo |
|---------------------------------|------------------------------|-----------------------------------|
| Biceps Braquial                 | 0.5 - 2.0                    | 2-4 sitios                        |
| Braquialis                      | 0.5 - 2.0                    | 1-2 sitios                        |
| Braquiorradial                  | 0.5 - 2.0                    | 1-2 sitios                        |
| Flexor ulnar del carpo          | 0.5 - 2.0                    | 1-2 sitios                        |
| Flexor radial del carpo         | 0.5 - 2.0                    | 1-2 sitios                        |
| Pronador redondo                | 0.5 - 2.0                    | 1-2 sitios                        |
| Pronador cuadrado               | 0.5 - 2.0                    | 1-2 sitios                        |
| Flexor profundo de los dedos    | 0.5 - 2.0                    | 1 sitio                           |
| Flexor superficial de los dedos | 0.5 - 2.0                    | 1 sitio                           |
| Flexor largo del pulgar         | 0.5 - 2.0                    | 1 sitio                           |
| Flexor corto del pulgar         | 0.5 - 2.0                    | 1 sitio                           |
| Oponente del pulgar             | 0.5 - 2.0                    | 1 sitio                           |
| Aductor del pulgar              | 0.5 - 2.0                    | 1 sitio                           |

| Músculos de extremidad inferior   | Dosis en unidades/kg/músculo | Número de inyecciones por músculo |
|---|------------------------------|-----------------------------------|
| Aductores de la cadera (aductor largo, aductor corto, aductor magno, isquiotibiales mediales) | 4.0                          | 2 sitios                          |
| Gastrocnemio  | 2.0                          | 1-2 sitios                        |
| Medial  | 2.0                          | 1-2 sitios                        |
| Lateral   |                              |                                   |

Por lo general, la mejoría clínica se presenta dentro de las dos primeras semanas después de la inyección. Se deberán administrar nuevas dosis cuando el efecto clínico de una inyección previa haya disminuido, pero típicamente la frecuencia de inyección no deberá exceder un tratamiento cada tres meses. El grado de espasticidad muscular en el momento de la reinyección puede llegar a hacer necesarias alteraciones de la dosis de Botox® y de los músculos a inyectar.

**Espasticidad focal de las extremidades superiores asociada con accidente cerebrovascular en adultos:**

En estudios clínicos controlados y abiertos se utilizaron las siguientes dosis para los músculos individuales (dosis máxima total de 400 U por sesión de tratamiento):

| Músculo                         | Dosis Total; Número de Sitios |
|---------------------------------|-------------------------------|
| Biceps braquial                 | 100 - 200 U; 1 a 4 sitios     |
| Flexor profundo de los dedos    | 15 - 50 U; 1-2 sitios         |
| Flexor superficial de los dedos | 15 - 50 U; 1-2 sitios         |
| Flexor radial del carpo         | 15 - 60 U; 1-2 sitios         |
| Flexor ulnar del carpo          | 10 - 50 U; 1-2 sitios         |
| Aductor del pulgar              | 20 U; 1-2 sitios              |
| Flexor largo del pulgar         | 20 U; 1-2 sitios              |

En estudios clínicos controlados, abiertos y en estudios no controlados se administraron dosis que usualmente variaron entre 200 y 240 U en los músculos flexores y de la muñeca (las cuales fueron divididas entre los músculos seleccionados) en una sesión de tratamiento dada.

En estudios clínicos controlados, la mejoría del tono muscular se presentó dentro de las primeras dos semanas, observándose por lo general el efecto pico dentro de un periodo de 4 a 6 semanas.

En un estudio de continuación abierto no controlado, la mayoría de los pacientes recibió una nueva inyección después de un intervalo de 12 a 16 semanas, cuando el efecto sobre el tono muscular había disminuido. Los pacientes en cuestión recibieron hasta cuatro inyecciones (con una dosis acumulativa máxima de 960 U) a lo largo de 54 semanas. Si el médico tratante lo considera apropiado, es posible administrar nuevas dosis cuando el efecto de una inyección previa haya disminuido. Por lo general, las nuevas inyecciones no deberán ser administradas antes de 12 semanas. El grado y el patrón de espasticidad muscular en el momento de la reinyección pueden llegar a hacer necesarias alteraciones de la dosis de BOTOX® y de los músculos a inyectar. Se deberá utilizar la dosis eficaz más baja.

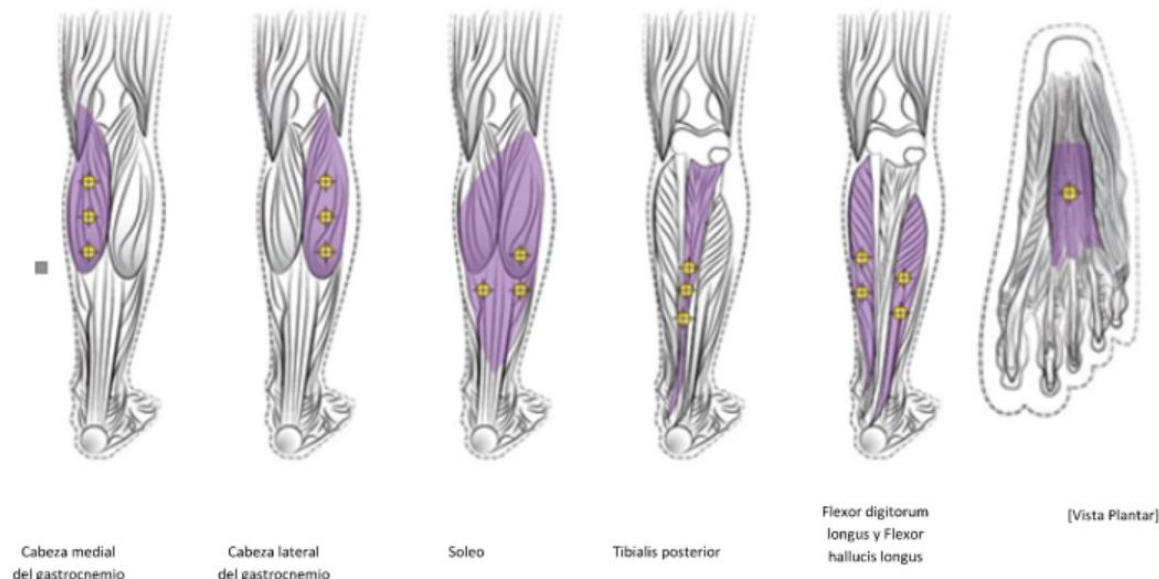
#### Espasticidad Focal de las extremidades inferiores asociada con accidente cerebrovascular en adultos:

La dosis recomendada para el tratamiento de la espasticidad de las extremidades inferiores que involucra el tobillo y dedos del pie en adultos es de 300 U – 400 U, distribuidas entre los músculos afectados (ver tabla y figura a continuación). Si el médico tratante lo considera apropiado, se puede repetir el tratamiento con Botox® cuando el efecto de una inyección previa haya disminuido, pero no antes de que hayan transcurrido 12 semanas desde la administración de la inyección anterior. El grado y el patrón de espasticidad muscular en el momento de la reinyección puede requerir alteraciones en la dosis de BOTOX® y los músculos a inyectar.

**Tabla: Dosificación de Botox® por músculo para espasticidad de las extremidades inferiores en adultos**

| Músculo                 | Dosis recomendada<br>Dosis total; Número de Sitios |
|-------------------------|--|
| Gastrocnemio            |  |
| Cabeza medial           | 75 Unidades; 3 sitios                              |
| Cabeza lateral          | 75 Unidades; 3 sitios                              |
| Soleo                   | 75 Unidades; 3 sitios                              |
| Tibial Posterior        | 75 Unidades; 3 sitios                              |
| Flexor hallucis longus  | 50 Unidades; 2 sitios                              |
| Flexor digitorum longus | 50 Unidades; 2 sitios                              |
| Flexor digitorum brevis | 25 Unidades; 1 sitio                               |

Figura: Sitios de inyección para espasticidad de las extremidades inferiores en adultos



### Disfonía Espasmódica:

A menos que la inyección sea realizada bajo visualización directa, se utiliza una aguja electromiográfica recubierta con Teflón y la inyección es realizada empleando orientación electromiográfica. Para la disfonía espasmódica aductora, la dosis inicial recomendada es de 1.0 a 2.5 U en un volumen de 0.1 mL inyectado en cada músculo tiroaritenoides. En los tratamientos subsecuentes, la dosis puede ser ajustada alterando la concentración de acuerdo a las características del paciente y de la respuesta a la terapia previa. Puede que en ocasiones un paciente necesite hasta 3 U por cuerda vocal. Sin embargo, con el paso de los años de tratamiento, muchos pacientes han reducido su dosis hasta una dosis tan baja como 0.2 U por músculo tiroaritenoides.

Para el tratamiento de la disfonía espasmódica abductora se suelen inyectar 2.0 a 5.0 U de BOTOX® unilateralmente en un músculo cricoaritenoides posterior a través de un abordaje transcricoideo, supracricoideo o retrocricoideo lateral.

La inyección suele ser administrada con el paciente en posición supina y con una almohada pequeña colocada bajo los hombros para mejorar la exposición laríngea. Para la disfonía espasmódica aductora se identifican los puntos de referencia de la superficie laríngea, incluyendo el cartílago tiroides y cricoides, y en particular el pequeño hueso de la membrana cricotiroidea. La identificación precisa de los puntos de referencia es una parte crítica de este procedimiento y puede llegar a resultar difícil en los individuos con cuello grueso.

También para el tratamiento de la disfonía espasmódica aductora, la aguja de registro EMG es avanzada en la línea media a través de la membrana cricotiroidea, dirigiendo la aguja en dirección rostral y con un ángulo aproximado de 30° en dirección lateral hacia el músculo tiroaritenoso designado. Para un procedimiento bilateral, la aguja es redirigida hacia el músculo contralateral correspondiente. Una vez dentro del músculo, la actividad electromiográfica de inserción es audible y la colocación puede ser confirmada pidiendo al paciente que articule una “e”. Una vez confirmada la colocación de la aguja se inyecta la dosis requerida de BOTOX® en un volumen de 0.1 mL (por lo general sin exceder 5 U).

En todos los casos de disfonía espasmódica abductora, se deberá realizar una endoscopia antes de cada tratamiento para evaluar la actividad dinámica de cada cuerda vocal y el tamaño de la vía aérea al nivel de la glotis. Típicamente se elige al músculo cricoaritenoso posterior (PCA) del lado más activo para la terapia. Se deberá utilizar un abordaje retrocricoideo en el cual la aguja de inyección, la cual contiene entre 2 y 5 U de BOTOX® en un volumen de 0.1 mL, es dirigida hacia el PCA describiendo una curva al nivel del cartílago cricoides para posicionarla detrás de la laringe. La laringe puede ser rotada lateralmente en el lado apropiado para mejorar el acceso. Para confirmar la colocación de la aguja, el paciente inhala con fuerza para activar el PCA, lo cual produce un patrón de interferencia EMG característico. A continuación se efectúa la inyección de BOTOX®. Se recomienda realizar exclusivamente inyecciones unilaterales en cada sesión de tratamiento. La determinación del PCA que debe ser inyectado en una sesión de tratamiento dada es realizada a través de una revisión endoscópica previa. Las sesiones de tratamiento son llevadas a cabo exclusivamente cuando la cuerda no inyectada presenta suficiente movimiento para prevenir estridor en el caso de que la cuerda inyectada se vuelva inmóvil. Ocasionalmente, un paciente con disfonía espasmódica abductora presentará un aumento de la actividad del músculo cricotiroideo —la cual también puede ser evaluada por EMG— y posiblemente se beneficiará de inyecciones suplementarias en dicho músculo.

Por lo general, el efecto pico es observado dentro de los 7 días posteriores a una inyección.

#### Hiperhidrosis:

**Hiperhidrosis axilar primaria:** La dosis inicial recomendada es de 50 U de BOTOX® es inyectada intradérmicamente utilizando una aguja calibre 30 en alícuotas de 0.1 a 0.2 mL distribuidas uniformemente en múltiples sitios (10-15) con una separación aproximada de 1-2 cm entre sí dentro del área hiperhidrótica de cada axila. El área hiperhidrótica puede ser definida utilizando técnicas de tinción estándar, por ejemplo, la prueba de yodo-almidón de Minor. BOTOX® es reconstituido con solución salina al 0.9% libre de preservantes (100 U/4 mL). Cada dosis es inyectada a una profundidad aproximada de 2 mm y en un ángulo de 45 grados respecto a la superficie de la piel con el lado del bisel hacia arriba para minimizar la filtración y para asegurar que el líquido inyectado permanezca dentro de la dermis.

Por lo general, la mejoría clínica suele presentarse dentro de la primera semana posterior a la inyección. La duración media de la respuesta después de tratamientos repetidos (hasta 4 tratamientos en pacientes tratados con 50 U de BOTOX®) fue de 6-8 meses.

Es posible administrar una nueva inyección de BOTOX® cuando el efecto clínico de una inyección previa haya disminuido y el médico tratante lo considere necesario. Las inyecciones no deberán ser repetidas con una frecuencia que exceda un tratamiento cada dos meses.

### Hiperactividad del Músculo Detrusor de la Vejiga:

#### *Trastornos de la vejiga*

Los pacientes no deberán presentar infección en el tracto urinario antes del tratamiento. Deberán administrarse antibióticos profilácticos 1-3 días antes del tratamiento, en el día del tratamiento, y 1-3 días después del tratamiento.

Generalmente se recomienda que los pacientes discontinúen el tratamiento antiplaquetario al menos tres días antes del procedimiento de inyección. Los pacientes con terapia anti-coagulante deben ser controlados adecuadamente para disminuir el riesgo de sangrado.

#### Vejiga Hiperactiva:

Debe realizarse una instilación intravesical de anestésico local diluido con o sin sedación antes de la inyección, de conformidad con la práctica local. Si se realiza una instilación local de anestésico, la vejiga debe ser drenada e irrigada con solución salina estéril antes de la inyección.

La dosis recomendada es 100 Unidades de BOTOX®. La dilución recomendada es 100 Unidades/10 mL con solución salina no preservada 0.9%. Elimine cualquier sobrante de solución salina. BOTOX® reconstituido (100 Unidades/10 mL) es inyectado en el músculo detrusor por medio de un citoscopio flexible o rígido, evitando el trigono. La vejiga debe ser instilada con suficiente solución salina para lograr una adecuada visualización para las inyecciones, pero debe evitarse la sobredistensión.

La aguja de inyección deberá llenarse con aproximadamente 1 mL de BOTOX® reconstituido antes de iniciar las inyecciones (dependiendo de la longitud de la aguja) para remover el aire atrapado. La aguja deberá ser insertada aproximadamente 2 mm en el detrusor y se deberán realizar 20 inyecciones de 0.5 mL cada una (para un volumen total de 10 mL) con una separación aproximada de 1 cm entre sí (vea la figura). Para la inyección final, se deberá inyectar aproximadamente 1 mL de solución salina normal estéril para administrar la dosis completa. Después de la administración de las inyecciones, la solución salina utilizada para la visualización de la pared de la vejiga no deberá ser drenada para que los pacientes puedan demostrar su capacidad de evacuar antes de abandonar la clínica. El paciente deberá ser observado durante 30 minutos como mínimo después de las inyecciones y hasta que haya ocurrido una evacuación espontánea.

La mejoría clínica puede presentarse dentro de un periodo de 2 semanas. Los pacientes deberán ser considerados para una nueva administración cuando el efecto clínico de las inyecciones previas haya disminuido (la duración media, en estudios clínicos de Fase 3, fue de 166 días [~24 semanas]), pero no antes de 3 meses después de la administración anterior, en la vejiga.

La duración general media de la respuesta fue ~212 días (~30 semanas) basado en los pacientes que recibieron tratamientos únicamente con BOTOX® 100 Unidades de los estudios pivotaes a través del estudio de extensión abierto (N=438).

#### **Hiperactividad Neurogénica del Detrusor:**

Es posible utilizar una instilación intravesical de un anestésico local diluido con o sin sedación, o anestesia general antes de la inyección de conformidad con la práctica local. Si se lleva a cabo una instilación de un anestésico local, la vejiga deberá ser drenada e irrigada con solución salina estéril antes de la inyección. La dosis recomendada es de 200 U de BOTOX®.

#### ***Botox® 100 U:***

Reconstituya dos viales de 100 U de BOTOX® con 6 mL de solución salina al 0.9% libre de preservantes cada uno y mezcle suavemente el contenido de cada vial. Extraiga 4 mL de cada vial a dos jeringas de 10 mL. Extraiga los 2 mL restantes de cada vial a una tercera jeringa de 10 mL.

Complete la reconstitución añadiendo 6 mL de solución salina al 0.9% libre de preservantes a cada una de las jeringas de 10 mL y mezcle con cuidado. Siguiendo el procedimiento anterior se obtendrán tres jeringas de 10 mL que contendrán 10 mL (~67 U) cada una, para un total de 200 U de BOTOX® reconstituido. Utilice el producto inmediatamente después de su reconstitución en la jeringa. Deseche toda solución salina no utilizada.

#### ***Botox® 200 U:***

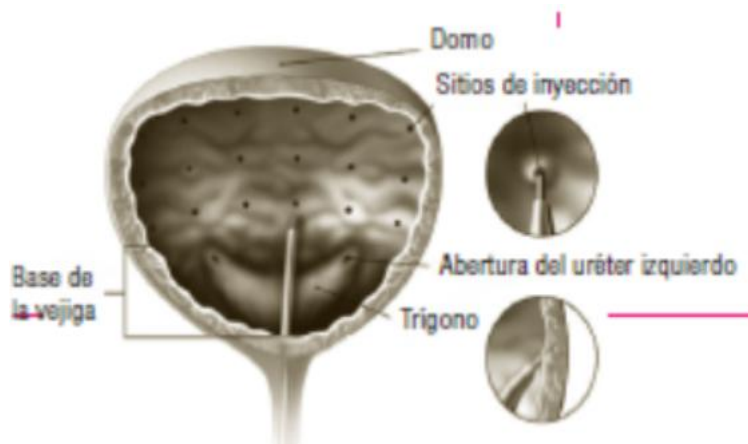
Reconstituya un vial de 200 U de BOTOX® con 6 mL de solución salina al 0.9% libre de preservantes y mezcle suavemente el contenido del vial. Extraiga 2 mL del vial a cada una de tres jeringas de 10 mL. Complete la reconstitución adicionando 8 mL de solución salina al 0.9% libre de preservantes a cada una de las jeringas de 10 mL y mezcle con cuidado. Siguiendo el procedimiento anterior se obtendrán tres jeringas de 10 mL que contendrán 10 mL (~67 U) cada una, para un total de 200 U de BOTOX® reconstituido. Utilice el producto inmediatamente después de su reconstitución en la jeringa. Deseche toda solución salina no utilizada.

BOTOX® reconstituido (200 U/30 mL) es inyectado en el músculo detrusor por medio de un cistoscopio flexible o rígido evitando el trigono. La vejiga deberá ser instilada con suficiente solución salina para obtener una visualización adecuada para las inyecciones, pero se deberá evitar una distensión excesiva.

La aguja de inyección deberá ser llenada con aproximadamente 1 mL, antes del inicio de las inyecciones (dependiendo de la longitud de la aguja) para eliminar todo aire presente.

La aguja deberá ser insertada aproximadamente 2 mm en el detrusor y se deberán realizar 30 inyecciones de 1 mL cada una (para un volumen total de 30 mL) con una separación aproximada de 1 cm entre sí (vea la figura). Para la inyección final, se deberá inyectar aproximadamente 1 mL de solución salina normal estéril para administrar la dosis completa. Después de la administración de las inyecciones, la solución salina utilizada para la visualización de la pared de la vejiga deberá ser drenada. El paciente deberá ser observado durante 30 minutos como mínimo después de las inyecciones.

La mejoría clínica puede presentarse dentro de un periodo de 2 semanas. Los pacientes deberán ser considerados para una nueva administración cuando el efecto clínico de las inyecciones previas haya disminuido (la duración media, en estudios clínicos de Fase 3, fue de 256-295 días o 36-42 semanas para BOTOX® 200 U), pero no antes de 3 meses después de la administración anterior, en la vejiga. La duración general de la respuesta media fue de 253 días (~36 semanas) basado en los pacientes que recibieron tratamiento únicamente con BOTOX® 200 Unidades a partir de los estudios pivotaes, a través del estudio de extensión abierto (N=174).

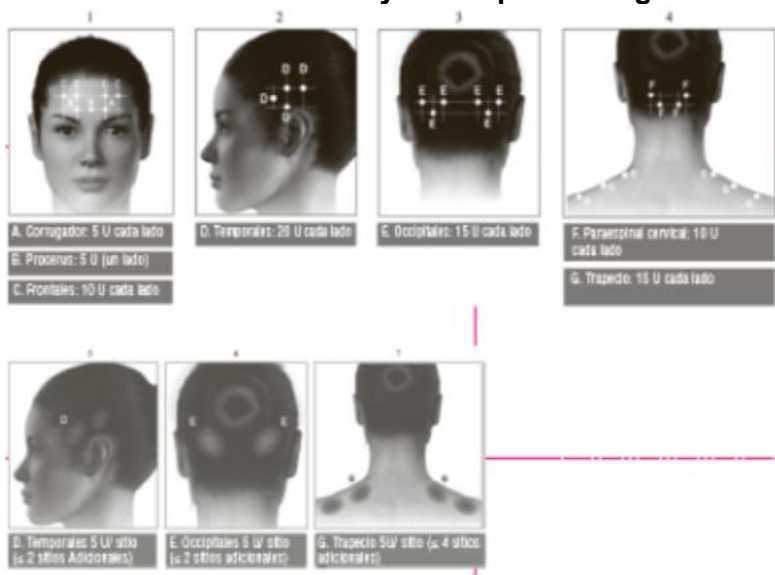


#### **Alternativo en la Profilaxis del Dolor de Cabeza en Migraña Crónica**

La dilución recomendada es de 100 unidades/2 mL, con una concentración final de 5 unidades por 0.1 mL. La dosis recomendada para tratar la migraña crónica es de 155 a 195 unidades administradas intramuscularmente (IM) utilizando una aguja calibre 30 estéril de 0.5 pulgadas en inyecciones de 0.1 mL (5 unidades) por sitio. Las inyecciones deberán ser divididas entre 7 áreas específicas de los músculos de la cabeza/cuello según se especifica en la siguiente tabla. Puede ser necesario utilizar una aguja de 1 pulgada en la región del cuello en el caso de los pacientes con músculos del cuello gruesos. Con excepción del músculo procerus, el cual deberá ser inyectado en un sitio (línea media), todos los músculos deberán ser inyectados bilateralmente utilizando la dosis mínima por músculo señalada en la siguiente tabla, ubicándose la mitad del número de sitios de inyección en el lado derecho y la otra mitad en el lado izquierdo de la cabeza y el cuello. Se recomienda repetir el tratamiento cada 12 semanas. De haber una ubicación (o ubicaciones) del dolor predominante(s), es posible administrar inyecciones adicionales en uno o ambos lados en

un máximo de 3 grupos de músculos específicos (occipital, temporal y trapecio) hasta alcanzar la dosis máxima por músculo indicada en la siguiente tabla.

Sitios recomendados de inyección para la migraña crónica:



### Dosis de BOTOX® por Músculo para la Migraña Crónica

| Área de la Cabeza/Cuello                                | Dosis Recomendada<br>Número Total de Unidades<br>(número de sitios de inyección IM <sup>a</sup> ) |
|---|---|
| Corrugador <sup>b</sup>                                 | 10 unidades (2 sitios)  |
| Frontal <sup>b</sup>                                    | 20 unidades (4 sitios)  |
| Procer  | 5 unidades (1 sitio)  |
| Occipital <sup>b</sup>                                  | 30 unidades (6 sitios); máximo: 40 unidades (hasta 8 sitios)                                      |
| Temporal <sup>b</sup>                                   | 40 unidades (8 sitios); máximo: 50 unidades (hasta 10 sitios)                                     |
| Grupo de músculos paraespinales cervicales <sup>b</sup> | 20 unidades (4 sitios)  |
| Trapecio <sup>b</sup>                                   | 30 unidades (6 sitios); máximo: 50 unidades (hasta 10 sitios)                                     |
| Rango de Dosis Total:                                   | 155 unidades a 195 unidades   |

<sup>a</sup> Cada sitio de inyección IM = 0.1 mL = 5 unidades de BOTOX®  
<sup>b</sup> Dosis distribuida bilateralmente en el caso de la dosis mínima

### Indicaciones cosméticas en adultos:

**Líneas glabellares, frontales y líneas laterales del canthus (patas de gallo) moderadas a severas asociadas con la actividad de los músculos faciales:**

**Líneas glabellares:** BOTOX® reconstituido (50 U/1.25 mL o 100 U/2.5 mL) es inyectado utilizando una aguja calibre 30 estéril. Se administra un volumen de 0.1 mL (4 U) en cada uno de los cinco sitios de inyección: dos inyecciones en cada músculo corrugador y una inyección en el músculo procerus para una dosis total de 20 U.

A fin de reducir la incidencia de ptosis, evítense las inyecciones cerca del músculo elevador palpebral superior, particularmente en los pacientes con complejos depresores del entrecejo de mayor tamaño.

Las inyecciones en la parte medial del corrugador y en la parte central de la ceja deberán ser aplicadas al menos 1 cm por encima del reborde óseo supraorbitario.

La mejoría de las líneas verticales entre las cejas (líneas glabellares) suele comenzar dentro de un periodo de 1 a 2 días, incrementándose en intensidad durante la primera semana posterior al tratamiento. La duración del efecto es de aproximadamente 3-4 meses en la mayoría de los pacientes. En algunos pacientes se ha reportado una duración del efecto de hasta 6 meses. La frecuencia de tratamiento no deberá exceder un tratamiento cada tres meses.

**Líneas frontales:** BOTOX® reconstituido (50 U/1.25 mL ó 100 U/2.5 mL) es inyectado utilizando una aguja calibre 30 estéril. Por lo general se inyectan 2-6 U intramuscularmente en cada uno de los 4 sitios de inyección en el musculo frontal (cada 1-2 cm a lo largo de cualquiera de los lados de un pliegue profundo de la piel de la frente, 2-3 cm por encima de la ceja) para una dosis total de hasta 24 U.

**Líneas Laterales del canthus (patas de gallo):** BOTOX® reconstituido (50 U/1.25 mL ó 100 U/2.5 mL) es inyectado utilizando una aguja calibre 30 estéril. Por lo general se deben inyectar 2-6 U bilateralmente en cada uno de los sitios de inyección (1-3 sitios) a una profundidad de 2-3 mm lateralmente con respecto al reborde orbitario lateral, donde se observa la mayoría de las líneas de una sonrisa forzada.

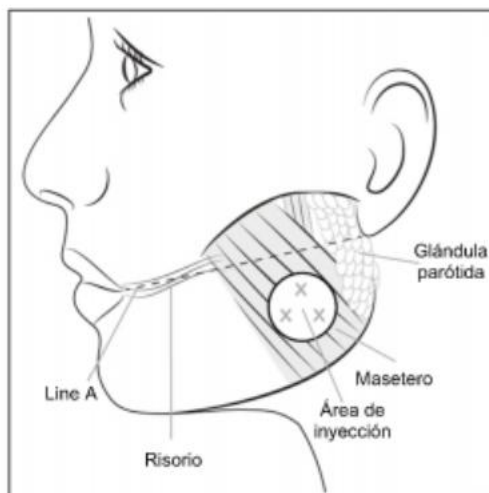
Las inyecciones deben ser aplicadas al menos 1 cm fuera de la órbita ósea y no deben ser aplicadas en la parte medial de la línea vertical que atraviesa al canto lateral, ni tampoco cerca del margen inferior del cigoma.

**Prominencia bilateral del músculo masetero grado 4 o 5:**

Utilizando una jeringa estéril del tamaño adecuado, aguja y técnica aséptica, inyectar hasta 12 Unidades/0.3 ml de BOTOX® reconstituido en 3 sitios por músculo masetero (6 inyecciones en total) para una dosis total de hasta 72 Unidades/1.8 ml (hasta 36 Unidades/0.9 ml por músculo masetero) (ver la figura a continuación).

***Identificar el lugar de tratamiento:*** mientras el paciente está sentado en posición erguida, la zona de tratamiento debe situarse por debajo de una línea que va desde la comisura bucal en la esquina de la boca hasta el punto del borde inferior de la oreja (Línea A) y la parte inferior del lóbulo de la oreja, evitando tanto el risorio como la glándula parótida (figura a continuación, zona de inyección [marcada con un círculo]).

Zona de inyección para la prominencia del músculo masetero



Mientras la mandíbula del paciente está apretada al máximo, identificar la zona más abultada del músculo masetero como primer sitio de inyección. Identificar 2 sitios adicionales en relación con el primer sitio de inyección (figura anterior); cada sitio de inyección debe estar aproximadamente a 1 cm de distancia entre sí y a 1 cm del borde anterior del músculo masetero.

**Administración:** mientras la mandíbula del paciente está relajada, inyectar la aguja en cada sitio perpendicularmente y en toda la profundidad del músculo masetero. Para evitar una respuesta desigual del músculo, en cada inyección el volumen debe distribuirse entre las capas profunda y superficial del músculo masetero mientras se retira lentamente la aguja. Administrar hasta 12 U (0.3 ml) por inyección en cada uno de los 3 sitios de inyección.

Repetir el mismo procedimiento de inyección en el músculo masetero contralateral.

La mejoría de la prominencia del músculo masetero tras la inyección de BOTOX® comienza en 30 días. La mediana de la duración de la respuesta de BOTOX® para la mejoría de la prominencia del músculo masetero es de aproximadamente 6 a 9 meses. No se ha evaluado la seguridad y eficacia de administrar BOTOX® con una frecuencia superior a 3 meses.

#### Todas las indicaciones

En ausencia del efecto deseado después de la primera sesión de tratamiento (es decir, ausencia de mejoría clínica significativa con respecto a la línea basal antes de que transcurra un mes después de la inyección), se deberán tener en consideración las siguientes acciones:

- Verificación clínica del efecto de la toxina sobre el músculo (o músculos) inyectado(s), lo cual puede incluir un examen electromiográfico por parte de un especialista experimentado en electromiografía.

- Análisis de las potenciales causas de la falta de efecto, por ejemplo, selección inapropiada de los músculos a inyectar, dosis insuficiente, técnica de inyección deficiente, contractura fija, debilidad relativa de los músculos antagonistas y/o formación de anticuerpos neutralizantes contra la toxina;
- Reevaluación de la idoneidad del tratamiento con toxina botulínica tipo A.

Para la segunda sesión de tratamiento, en ausencia de efectos no deseados después de la primera sesión de tratamiento, el médico deberá tener en consideración lo siguiente:

- Ajuste de la dosis tomando en cuenta el análisis de la falla del tratamiento previo;
- Uso de orientación EMG según sea apropiado;
- Mantenimiento de un intervalo de tres meses entre las dos sesiones de tratamiento.

En caso de falla en el tratamiento o una disminución del efecto después de un nuevo tratamiento, tomando en cuenta los ajustes de la dosis y los objetivos de las inyecciones, se deberán tener en consideración métodos de tratamiento alternativos.

#### Modificación de reacciones adversas

##### General

En general, las reacciones adversas se presentan dentro de los primeros días posteriores a la inyección y, si bien suelen ser transitorias, pueden llegar a durar varios meses (o más tiempo en casos raros).

La debilidad muscular local representa la acción farmacológica esperada de la toxina botulínica en el tejido muscular. Sin embargo, se ha reportado debilidad de los músculos adyacentes y/o de músculos distantes del sitio de inyección.

Tal como cabe esperar para cualquier procedimiento de inyección, ha habido reportes de dolor localizado, inflamación, parestesia, hipoestesia, sensibilidad, hinchazón/edema, eritema, infección localizada, sangrado y/o formación de hematomas en asociación con la inyección. El dolor y/o la ansiedad relacionados con la aguja han traído consigo respuestas vasovagales que han incluido hipotensión sintomática transitoria y síncope.

#### EXPERIENCIA DE ESTUDIOS CLINICOS

##### Reacciones adversas – frecuencia por indicación:

A continuación, se presenta la frecuencia de reacciones adversas documentada durante los estudios clínicos para cada indicación. La frecuencia es definida de la siguiente manera: muy comunes ( $\geq 1/10$ ), comunes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), poco comunes ( $\geq 1/1,000$ ,  $< 1/100$ ) raros ( $\geq 1/10,000$ ,  $< 1/1,000$ ) y muy raros ( $< 1/10,000$ ).

##### Blefaroespasmos / espasmo hemifacial:

Los datos de seguridad fueron recopilados a partir de estudios clínicos controlados y de estudios abiertos que incluyeron a 1732 pacientes tratados con BOTOX®. Se reportaron las siguientes reacciones adversas:

**Trastornos del sistema nervioso:** Poco comunes: Mareos, parálisis facial;

**Trastornos oculares;** Muy común: Ptosis del párpado; Comunes: Queratitis punteada, lagofthalmos, ojo seco, fotofobia, irritación ocular, aumento del lagrimeo; Poco comunes: Queratitis, ectropión, diplopía, entropión, visión borrosa; Raros: Edema de los párpados; Muy raros: Queratitis ulcerativa, defecto epitelial corneal, perforación corneal.

**Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos;** Común: Equimosis; Poco común: Sarpullido.

**Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración:** Poco común: Fatiga.

#### Estrabismo:

En los datos de seguridad recopilados a partir de estudios clínicos controlados, los cuales incluyeron a aproximadamente 2058 pacientes tratados con BOTOX®, se reportaron las siguientes reacciones adversas: **Trastornos oculares:** Muy comunes: Ptosis del párpado, trastorno del movimiento ocular; Poco comunes: Hemorragias retrobulbares oculares, penetración en el ojo, pupila de Holmes-Adie; Raros: Hemorragia vítrea.

#### Distonía:

Los datos de seguridad fueron recopilados a partir de un estudio doble ciego controlado con placebo que incluyó a 231 pacientes tratados con BOTOX®. Se reportaron las siguientes reacciones adversas: **Infecciones e infestaciones:** Comunes: Rinitis, infección del tracto respiratorio superior. **Trastornos del sistema nervioso:** Comunes: Mareos, hipertonía, hipoestesia, somnolencia, cefalea. **Trastornos oculares;** Poco comunes: Diplopía, ptosis del párpado. **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:** Poco comunes: Disnea. **Trastornos gastrointestinales:** Muy común: Disfagia; Comunes: Boca seca, náuseas. **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:** Muy común: Debilidad muscular; Común: Rigidez musculoesquelética. **Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración:** Muy común: Dolor; Comunes: Astenia, malestar, síndrome similar a resfriado; Poco común: Pirexia

#### Espasticidad de las extremidades superiores asociada a Parálisis Cerebral Pediátrica:

Se reportaron las siguientes reacciones adversas en 74 niños tratados para espasticidad de las extremidades superiores: **Infecciones e infestaciones:** Comunes: Influenza, neumonía. **Trastornos del sistema nervioso:** Comunes: Torpeza, hipoquinesia. **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:** Comunes: Debilidad muscular, espasmos musculares, dedo en gatillo. **Trastornos renales y urinarios:** Común: Poliuria. **Trastornos gastrointestinales:** Comunes: Vómito. **Lesión, envenenamiento y complicaciones de procedimientos:** Comunes: Dislocación de articulación, caída, contusión. **Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración:** Muy común: Molestia en el sitio de inyección; Comunes: Formación de hematomas en el sitio de inyección, dolor en el sitio de inyección.

#### Espasticidad de las extremidades inferiores asociada a Parálisis Cerebral Pediátrica:

330

Acta No. 06 de 2025 SEMPB Cuarta parte  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Se reportaron las siguientes reacciones adversas en los datos de seguridad recopilados a partir de dos estudios doble ciego, aleatorizados y controlados con placebo y de un estudio de extensión abierto, los cuales incluyeron a aproximadamente 304 pacientes tratados con BOTOX®: *Infecciones e infestaciones*: Muy comunes: Infección viral, infección del oído.

*Trastornos del sistema nervioso*: Comunes: Somnolencia, alteración de la marcha, parestesia. *Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos*: Común: Sarpullido. *Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo*: Comunes: Mialgia, debilidad muscular, dolor en extremidad. *Trastornos renales y urinarios*: Común: Incontinencia urinaria. Lesión, envenenamiento y complicaciones de procedimientos: Comunes: Caída. *Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración*: Comunes: Malestar, dolor en el sitio de inyección, astenia.

#### Espasticidad focal de las extremidades superiores asociada con accidente cerebrovascular en adultos:

Se reportaron las siguientes reacciones adversas en los datos de seguridad recopilados a partir de estudios doble ciego y abiertos que incluyeron a 339 pacientes tratados con BOTOX®:

*Trastornos del sistema nervioso*: Común: Hipertonía; Poco comunes: Hipoestesia, cefalea, parestesia. *Trastornos vasculares*: Poco comunes: Hipotensión ortostática. *Trastornos gastrointestinales*: Poco comunes: Náuseas. *Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos*: Comunes: Equimosis; Poco comunes: Dermatitis, prurito, sarpullido. *Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo*: Comunes: Dolor en extremidad, debilidad muscular; Poco comunes: Artralgia, bursitis. *Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración*: Comunes: Dolor en el sitio de inyección, pirexia, enfermedad similar a influenza; Poco comunes: Astenia, dolor, hipersensibilidad en el sitio de inyección, malestar.

**Espasticidad focal de las extremidades inferiores asociada con accidente cerebrovascular en adultos:** Las siguientes reacciones adversas, se reportaron con mayor frecuencia ( $\geq 1\%$ ) en los pacientes tratados con BOTOX® y con mayor frecuencia que por pacientes tratados con placebo en ensayos clínicos doble ciego controlados por placebo para el tratamiento de la espasticidad de las extremidades inferiores en adultos.

*Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración*: Común: Edema periférico.

*Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo*: Comunes: Artralgia, rigidez musculoesquelética.

*Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos*: Común: Sarpullido.

No se observó cambio en el perfil de seguridad general con la administración de dosis repetidas.

#### Disfonía espasmódica:

Se reportaron las siguientes reacciones adversas en los datos de seguridad recopilados a partir de los estudios clínicos con BOTOX®: *Trastornos del sistema nervioso*: Muy común:

**Disfonía. Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:** Comunes: Aspiración, estridor; Poco comunes: Tos. **Trastornos gastrointestinales:** Muy común: Disfagia; Poco común: Náuseas. **Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración:** Común: Dolor; Poco común: Enfermedad similar a influenza.

**Hiperhidrosis:** Hiperhidrosis axilar primaria: Se reportaron las siguientes reacciones adversas en los datos de seguridad recopilados a partir de estudios doble ciego y abiertos, los cuales incluyeron a 397 pacientes tratados con BOTOX®: **Trastornos del sistema nervioso:** Comunes: Cefalea, parestesia.

**Trastornos vasculares:** Común: Sofocos. **Trastornos gastrointestinales:** Común: Náuseas. **Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos:** Comunes: Hiperhidrosis, olor anormal de la piel, prurito, nódulo subcutáneo, alopecia. **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:** Común: Dolor en extremidad. **Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración:** Muy común: Dolor en el sitio de inyección; Comunes: Dolor, edema en el sitio de inyección, hemorragia en el sitio de inyección, hipersensibilidad en el sitio de inyección, irritación en el sitio de inyección, astenia. **Nota:** Se reportó un incremento de la sudoración no axilar en 4.5% de los pacientes, dentro del mes posterior a la inyección sin que se observara un patrón en lo que se refiere a los sitios anatómicos afectados. Se observó una resolución en aproximadamente 30% de los pacientes dentro de un periodo de cuatro meses.

En un estudio abierto de BOTOX® (50 U por axila) en pacientes adolescentes de 12 a 17 años de edad (n = 144), los eventos adversos más comunes (reportados en >3% de los pacientes) incluyeron amigdalitis (3.5%), nasofaringitis (4.9%) e infección del tracto respiratorio superior (21.5%). Las reacciones adversas de dolor en el sitio de inyección en hiperhidrosis fueron reportadas en dos pacientes cada uno. El perfil de seguridad de BOTOX® para el tratamiento de la hiperhidrosis en adolescentes fue similar al observado en la población adulta.

#### **Hiperactividad del músculo detrusor de la vejiga:**

##### ***Vejiga Hiperactiva:***

Las siguientes tasas fueron reportadas de los ensayos clínicos pivotaes doble-cego, placebo-controlados, fase 3, durante el ciclo de tratamiento completo con BOTOX® 100 U: **Infecciones e infestaciones:** Muy comunes: Infección del tracto urinario. Comunes: Bacteriuria. **Trastornos renales y urinarios** Muy comunes: Disuria. Comunes: Retención urinaria, polaquiuria. **Investigaciones:** Comunes: volumen de orina residual\*

\*PVR elevado no requiere cateterización

Las reacciones adversas relacionadas al procedimiento que se presentaron con una frecuencia común fueron disuria y hematuria.

La cateterización fue iniciada en el 6.5% después del tratamiento con BOTOX® 100 Unidades en comparación con 0.4% en el grupo placebo.

No se observaron cambios en el perfil general de seguridad con dosis repetidas.

#### **Hiperactividad Neurogénica del Detrusor:**

Se reportaron las siguientes tasas con BOTOX® (200 U) durante el ciclo de tratamiento completo (duración media de la exposición: 44 semanas) de los estudios clínicos doble ciego, placebo controlados: *Infecciones e infestaciones*: Muy común: Infección del tracto urinario. *Trastornos psiquiátricos*: Común: Insomnio. *Trastornos gastrointestinales*: Común: Estreñimiento. *Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo*: Comunes: Debilidad muscular, espasmo muscular. *Trastornos renales y urinarios*: Muy común: Retención urinaria; Comunes: Hematuria\*, disuria\*, divertículo de la vejiga. *Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración*: Comunes: Fatiga, alteración de la marcha. Lesión, envenenamiento y complicaciones de procedimientos: Comunes: Disreflexia autonómica\*, caída\*.

\*Reacciones adversas relacionadas con los procedimientos

No se observó un cambio del perfil de seguridad general con la administración de dosis repetidas.

No se observó una diferencia de la tasa anual de exacerbaciones de MS (número de eventos de exacerbación de MS por año-paciente) (BOTOX® = 0.23, placebo = 0.20) en los pacientes con MS enrolados en los estudios esenciales.

De los pacientes sin cateterización en la línea basal antes del tratamiento, se inició cateterización en 38.9% después del tratamiento con BOTOX® (200 U) en comparación con 17.3% con el placebo.

#### Alternativo en la Profilaxis del Dolor de Cabeza en Migraña Crónica

Los datos de seguridad fueron recopilados a partir de dos estudios doble ciego controlados con placebo que incluyeron a 687 pacientes tratados con BOTOX®. Se reportaron las siguientes reacciones adversas: *Trastornos del sistema nervioso*: Comunes: Cefalea, migraña, paresia facial. *Trastornos oculares*: Comunes: Ptosis del párpado. *Trastornos gastrointestinales*: Poco comunes: Disfagia. *Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración*: Comunes: Dolor en el sitio de inyección. *Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos*: Comunes: Prurito, salpullido; Poco comunes: Dolor de la piel. *Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo*: Comunes: Dolor del cuello, rigidez musculoesquelética, debilidad muscular, mialgia, dolor musculoesquelético, espasmos musculares, tirantez muscular; Poco comunes: Dolor en la mandíbula.

Se reportó migraña (incluyendo empeoramiento de migraña) en 3.8% de los pacientes tratados con BOTOX® y 2.6% de quienes recibieron un placebo, típicamente dentro del primer mes posterior al tratamiento. Estas reacciones no volvieron a presentarse en forma constante con los ciclos de tratamiento subsecuentes y la incidencia general disminuyó con las repeticiones del tratamiento. La tasa de discontinuaciones debidas a eventos adversos en estos estudios de Fase 3 fue de 3.8% con BOTOX® vs. 1.2% con placebo.

Líneas glabellares, frontales y líneas laterales del canthus (patas de gallo) moderadas a severas asociadas con la actividad de los músculos faciales:

**Líneas glabellares:** Se reportaron los siguientes eventos adversos en los datos de seguridad recopilados a partir de dos estudios doble ciego, multicéntricos y controlados con placebo que incluyeron a 405 pacientes tratados con BOTOX®: **Trastornos del sistema nervioso:** Comunes: Cefalea, parestesia. **Trastornos oculares:** Común: Ptosis del párpado. **Trastornos gastrointestinales:** Común: Náuseas. **Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos:** Comunes: Eritema, tirantez de la piel. **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:** Común: Debilidad muscular. **Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración:** Comunes: Dolor facial, edema en el sitio de inyección, equimosis, dolor en el sitio de inyección, irritación en el sitio de inyección.

**Frontales:** Se reportaron las siguientes reacciones adversas en los datos de seguridad recopilados a partir de los estudios clínicos en pacientes tratados con BOTOX®: **Trastornos del sistema nervioso:** Muy común: Cefalea. **Trastornos oculares:** Muy común: Edema de los párpados. **Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración:** Muy comunes: Formación de hematomas en el sitio de inyección, prurito en el sitio de aplicación, dolor facial.

**Canto lateral:** Se reportaron las siguientes reacciones adversas en los datos de seguridad recopilados a partir de los estudios clínicos en pacientes tratados con BOTOX®: **Trastornos del sistema nervioso:** Comunes: Cefalea. **Trastornos oculares:** Comunes: Ptosis del párpado, edema del párpado; Raros: Diplopía. **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:** Raros: Debilidad muscular. **Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración:** Muy común: Formación de hematomas en el sitio de inyección; Comunes: Dolor facial

No se reportaron eventos adversos con la administración simultánea de 44U para el tratamiento de las líneas de patas de gallo y líneas glabellares.

#### **Prominencia bilateral del músculo masetero grado 4 o 5.**

Los datos de seguridad se recopilaron a partir de estudios clínicos doble ciego controlados con placebo tratados con BOTOX®. Se notificaron las siguientes reacciones adversas

#### **Trastornos del sistema nervioso**

Común: Parálisis facial\*.

#### **Trastornos osteomusculares y del tejido conectivo**

Común: Trastorno de la masticación\*\*

Común: Abombamiento paradójico del músculo masetero\*\*\*.

#### **Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración**

Común: Dolor en el sitio de inyección

Común: Molestias en el sitio de inyección

Común: Debilidad muscular en el sitio de inyección

\*Los notificados con mayor frecuencia como sonrisa alterada.

**\*\*Dificultades en la masticación.**

**\*\*\*Relacionados con la técnica de inyección de BOTOX®.**

No se observaron cambios en el perfil de seguridad general con la repetición de la dosis hasta 3 tratamientos con BOTOX®.

#### **EXPERIENCIA POST-MARKETING**

Después del tratamiento con BOTOX®, ha habido raros reportes espontáneos de muerte, algunos asociados con disfagia, neumonía, y/o otras debilidades significativas. Reacciones graves y/o inmediatas de hipersensibilidad como, anafilaxis y enfermedad del suero, han sido reportadas en raras ocasiones, como también lo han sido otras manifestaciones de hipersensibilidad incluyendo urticaria, edema de tejidos blandos y disnea. Algunas de estas reacciones han sido reportadas después del uso de BOTOX® ya sea por si solo o en conjunción con otros productos asociados con reacciones similares. Se reportó un caso fatal de anafilaxis en el cual el paciente murió después de que se le inyectara BOTOX® diluido inapropiadamente en 5 mL de lidocaína al 1%. El papel causal de BOTOX®, de la lidocaína o de ambos no ha sido determinado.

Ha habido reportes raros de eventos adversos relacionados con el sistema cardiovascular (incluyendo arritmia e infarto del miocardio, algunos de ellos con desenlace fatal) después del tratamiento con BOTOX®. Algunos de los pacientes en cuestión presentaban factores de riesgo incluyendo enfermedad cardiovascular.

También se han reportado crisis convulsivas de nueva aparición o recurrentes después del tratamiento con BOTOX®, típicamente en pacientes con predisposición para sufrir estos eventos.

Se ha reportado glaucoma por cierre angular en muy raras ocasiones después del tratamiento con BOTOX® para blefaroespasmos.

Se ha reportado lagofthalmos después de la inyección con BOTOX® en las líneas glabellares o en las patas de gallo.

Se ha reportado edema del párpado después de la inyección periocular de BOTOX®.

La siguiente lista incluye reacciones medicamentosas adversas u otros eventos adversos medicamente relevantes que han sido reportados desde que el fármaco fue comercializado: denervación/atrofia muscular, depresión respiratoria y/o insuficiencia respiratoria, disnea y neumonía por aspiración, disartria, boca seca, estrabismo, neuropatía periférica, dolor abdominal, diarrea, náuseas, vómito, pirexia, anorexia, visión borrosa, alteración visual, hipoacusia, tinnitus, vértigo, parálisis facial, paresia facial, plexopatía braquial, radiculopatía, síncope, hipoestesia, malestar, mialgia, miastenia grave, parestesia, sarpullido, eritema multiforme, prurito, dermatitis psoriasiforme, hiperhidrosis y alopecia incluyendo madarosis, ojo seco y espasmos/contracciones musculares involuntarias localizadas.

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

#### **3.4.2.6. BOTOX® 100U**

Expediente : 45122  
Radicado : 20231261540  
Fecha : 05/10/2023  
Interesado : ABBVIE S.A.S.

**Composición:** Cada vial contiene, ingrediente activo: Clostridium botulinum Tipo A 100 U complejo de neurotoxina (900kD), equivalente en peso a 4.80 nanogramos de neurotoxina.

**Forma farmacéutica:** Polvo estéril secado al vacío para reconstituir a solución inyectable.

#### **Indicaciones:**

Tratamiento de la hiperactividad muscular en las siguientes patologías:

#### **Oftalmología:**

- Blefaroespasma esencial benigno o asociado a distonía
- Estrabismo
- Distonía focal.

#### **Neurología:**

- Coadyuvante o alternativo en parálisis cerebral
- Tremor esencial que no ha respondido a otros tratamientos orales
- Espasticidad
- Distonías
- Mioclonías que cursen con fenómenos distónicos
- Espasmo hemifacial;
- Cefalea tensional;
- Torticolis espasmódica.

#### **Urología:**

- Hiperactividad del musculo detrusor de la vejiga.

#### **Otorrinolaringología:**

- Temblor palatal esencial;
- Disfonía espasmódica.

#### **Dermatología:**

- Hiperhidrosis refractaria a tratamientos convencionales.

#### **Traumatología/Ortopedia:**

- Coadyuvante en padecimientos espásticos;

- Dolor de cuello y espina dorsal asociado a contracturas patológicas que no han respondido a ninguna otra medida terapéutica
- Bruxismo temporo-maxilar.

Proctología: Fisura anal.

Gastroenterología: Acalasia en casos de que no pueda hacerse dilatación neumática o cirugía;

Tratamiento de líneas faciales hiperfuncionales, manejado por médicos entrenados en el uso correcto del producto.

Alternativo en la profilaxis del dolor de cabeza en migraña crónica

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto Versión CCDS 23, Mayo 2023 allegado mediante radicado 20231261540
- IPP Versión CCDS 23, Mayo 2023 allegado mediante radicado 20231261540

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita modificación de indicaciones, dosificación / grupo etario y reacciones adversas, y aprobación de inserto e IPP Versión CCDS 23, Mayo 2023 allegados mediante Radicado 20231261540, para el medicamento Botox® 100 U, principio activo Clostridium botulinum Tipo A complejo de neurotoxina 100 U (900kD), en la nueva indicación: *“Prominencia del músculo facial inferior: Indicado para la mejora del aspecto de la prominencia del músculo masetero en adultos”*.

Como evidencia de eficacia y seguridad, el interesado allega tres estudios clínicos:

**Estudio 1789-301-008 (M21-415):** Estudio fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de 18 meses, que comparó la seguridad y eficacia de Botox con placebo en sujetos con prominencia del músculo masetero (MMP) bilateral. Compuesto por dos periodos: período 1 comprendido entre los días 1 al 180, tratamiento único, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo; período 2 comprendido entre los días 180 a 540, tratamiento abierto, con hasta 2 retratamientos de Botox para sujetos que cumplieron con los criterios de retratamiento y período de seguimiento de seguridad. La eficacia fue evaluada mediante la mejora  $\geq 2$  grados con respecto al valor inicial en el día 90, según las evaluaciones del investigador de la Escala de prominencia del músculo masetero – MMPS (5 grados de gravedad: 1 = mínima, 2 = leve, 3 = moderada, 4 = marcada, 5 = muy marcada).

337

Acta No. 06 de 2025 SEMPB Cuarta parte  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

El análisis de eficacia se realizó utilizando la población modificada por intención de tratar (mITT) (N = 370 participantes, 92 en el grupo placebo y 278 en el grupo Botox 72 U) que consiste en todos los sujetos aleatorizados con al menos 1 evaluación MMPS post-basal. Los respondedores de MMPS tratados con Botox en el día 90 (MMPS  $\geq$  mejora de 2 grados desde el inicio) fueron de 142 participantes (51.2%) en el grupo Botox versus 2 (2.2%) valor  $p < 0.0001$ . Los respondedores de MMPS tratados con Botox en el día 90 para todas las definiciones ( $\geq$  mejora de 2 grados, grado  $\leq 3$  de MMPS  $\geq$  mejoría de 1 grado) tuvieron duraciones de respuesta medianas que variaron de 176 a 268 días, respectivamente (aproximadamente de 6 a 9 meses).

También se incluyeron medidas adicionales validadas de resultados informados por el paciente (PRO) para evaluar los signos MMP como *Lower Facial Shape Questionnaire* (LFSQ) medido por el cambio medio por mínimos cuadrados (LS):

- LFSQ - Evaluación de signos (LFSQ-SA): Al día 90 se presentó una disminución con Botox 72 U en comparación con placebo de -4.35 frente a -0.78,  $p$  nominal  $< 0.0001$ , continuando hasta el día 180 ( $P$  nominal  $< 0.0001$ ).
- LFSQ – Evaluación de impacto psicosocial (LFSQ-IA): Al día 90 se presentó una disminución con Botox 72 U en comparación con placebo de -7.23 frente a -1.14,  $p$  nominal  $< 0.0001$ , continuando hasta el día 180 ( $P$  nominal  $< 0.0001$ ).
- LFSQ - Evaluación de satisfacción con la apariencia y el impacto psicosocial (LFSQ-SAT): Al día 90 se presentó una mejora en el dominio “apariencia” con Botox 72 U en comparación con placebo de 4.26 frente a 0.56,  $p$  nominal  $< 0.0001$  y una mejora en el dominio “psicosocial” de 2.86 frente a 0.25,  $p$  nominal  $< 0.0001$ .
- LFSQ – Evaluación de satisfacción con el tratamiento (LFSQ-TXSAT): Al día 90 la proporción de sujetos que se declararon muy satisfechos o satisfechos fue mayor en el grupo de Botox 72 U en comparación con el grupo de placebo (53.9% frente a 4.5%,  $P$  nominal  $< 0.0001$ ).

*Participant Global Impression of Bother* (PGIB) para evaluar la molestia a partir de la apariencia de la parte inferior del rostro: En la línea de base, las puntuaciones medias de PGIB fueron similares entre los grupos de Botox 72 U y placebo, con una puntuación media de 3.0 (molestia considerable) en ambos grupos. Al día 90 se presentó una disminución con Botox 72 U en comparación con placebo de -1.42 frente a -0.25,  $P$  nominal  $< 0.0001$ , continuando hasta el día 180 ( $P$  nominal  $< 0.0001$ ).

Con respecto a la seguridad, el evento adverso relacionado con el tratamiento notificado con mayor frecuencia fue el trastorno de la masticación. Se notificó abultamiento paradójico del músculo masetero en 7 sujetos después del tratamiento con Botox, fueron de gravedad leve y relacionados con el tratamiento del estudio. Todos los sujetos se recuperaron, pero uno abandonó el estudio debido a este evento. No se produjeron fallecimientos durante el estudio.

**Estudio 191622-130:** Estudio de apoyo fase II, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, de escalada de dosis (24 U, 48 U, 72 U y 96 U) en adultos de hasta 50 años con MMP simétrico bilateral de grado 4 o grado 5 según lo determinado por el investigador

utilizando el MMPS. El estudio tuvo 187 participantes: 37 en el grupo placebo y 150 en el grupo Botox (37, 37, 38 y 38, en los grupos de 24 U, 48 U, 72 U y 96 U, respectivamente). Los sujetos que cumplieron con los criterios de retratamiento podrían recibir 1 retratamiento adicional (máximo de hasta 2 tratamientos durante el estudio). El criterio principal de valoración de eficacia fue el cambio desde el inicio en el volumen facial inferior en el día 90 calculado utilizando modelos de imágenes tridimensionales (3D) del sistema de fotografía digital Vectra M3 (en adelante, imágenes 3D Vectra). El criterio de valoración secundario de eficacia fue el logro del grado  $\leq 3$  de MMPS en el día 90.

El análisis de eficacia se realizó utilizando la población mITT (N = 187), que consistió en todos los sujetos aleatorizados con al menos 1 evaluación post-basal de MMPS. El cambio desde el inicio en el volumen facial inferior (cm<sup>3</sup>) utilizando imágenes 3D Vectra en el día 90 (población mITT): Media LS = -8.20 (Botox 96 U), -7.41 (Botox 72 U), -6.84 (Botox 48 U), -4.40 (Botox 24 U) versus -0.52 (Placebo); Mediana = -8.00 (Botox 96 U), -6.24 (Botox 72 U), -5.82 (Botox 48 U), -4.48 (Botox 24 U) versus -0.09 (Placebo). Con respecto a MMPS Grado  $\leq 3$  = 89.5% (34/38 - Botox 96 U), 89.5% (34/38 - Botox 72 U), 83.3% (30/36 - Botox 48 U), 66.7% (24/36 - Botox 24 U) versus 35.1% (13/37 - Placebo).

La mediana de duración del tiempo hasta la pérdida del estado del respondedor en los grupos de Botox para todas las definiciones de respondedores de MMPS (es decir, MMPS Grado  $\leq 3$ ,  $\geq$  mejoría de 1 grado  $\geq$  mejora de 2 grados) fue de aproximadamente 6 a 9 meses para Botox 72 U.

**Estudio 1789-202-008:** Estudio de apoyo fase IIb, doble ciego, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de tratamiento único, que evaluó la seguridad y eficacia de dosis única de Botox (48 u o 72 U) en sujetos con MMP bilateral. El estudio tuvo 150 participantes: 48 en el grupo placebo y 102 en el grupo Botox (53 y 49 en los grupos 48 U y 72 U, respectivamente). El criterio principal de valoración de eficacia fue el logro del grado  $\leq 3$  de MMPS en el día 90, según las evaluaciones del investigador de la gravedad de MMP utilizando MMPS.

El análisis de eficacia se realizó utilizando la población mITT (N = 145), que consiste en todos los sujetos aleatorizados con al menos 1 evaluación MMPS post-basal. Los respondedores de MMPS tratados con Botox en el día 90 (MMPS  $\leq 3$ ) fueron de 42 (91.3%) en el grupo Botox 72 U, 48 (90.6%) en el grupo Botox 48 U versus 10 (21.7%) en el grupo placebo. El efecto máximo de una reducción clínicamente significativa de MMP para MMPS Grado  $\leq 3$  se observó en el día 90 y una respuesta sostenida continuó hasta el día 180 tanto para las dosis de BOTOX 48 U como para BOTOX 72 U versus placebo, según lo evaluado por el investigador.

Teniendo en cuenta la justificación del desarrollo del producto y los criterios de inclusión y de exclusión utilizados en los estudios que soportan la indicación propuesta, la Sala considera que se trata de una indicación con fines cosméticos para un medicamento incluido en Normas Farmacológicas que tiene diversas indicaciones médicas. La Sala recomienda aprobar como indicación cosmética la solicitada, por tanto, las indicaciones para el producto de la referencia así:

### Indicaciones terapéuticas:

**Tratamiento de la hiperactividad muscular en las siguientes patologías:**

**Oftalmología:**

- Blefaroespasma esencial benigno o asociado a distonía
- Estrabismo
- Distonía focal.

**Neurología:**

- Parálisis cerebral
- Tremor esencial que no ha respondido a otros tratamientos orales
- Espasticidad
- Distonías
- Mioclonías que cursen con fenómenos distónicos
- Espasmo hemifacial;
- Cefalea tensional;
- Torticolis espasmódica.
- Alternativo en la profilaxis del dolor de cabeza en migraña crónica

**Urología:**

- Hiperactividad del musculo detrusor de la vejiga.

**Otorrinolaringología:**

- Temblor palatal esencial;
- Disfonía espasmódica.

**Dermatología:**

- Hiperhidrosis refractaria a tratamientos convencionales.

**Traumatología/Ortopedia:**

- Padecimientos espásticos, dolor en espalda, cuello y espina dorsal asociado a contracturas patológicas.

**Trastornos maxilo-faciales**

- Bruxismo temporo-maxilar severo cuando las terapias convencionales no han producido resultados satisfactorios.

**Proctología: Fisura anal.**

**Gastroenterología: Acalasia en casos de que no pueda hacerse dilatación neumática o cirugía.**

**Indicaciones cosméticas en adultos:**

**- Líneas glaberales, frontales y laterales del canthus (patas de gallo) moderadas a severas asociadas a la actividad de los músculos faciales.**

**- Prominencia bilateral del músculo masetero grado 4 o 5.**

**Modificación de dosificación / grupo etario**

**Administración:** BOTOX® está indicado para uso intramuscular, intradérmico o intradetrusor de acuerdo al uso indicado.

**General**

**BOTOX® debe ser administrado solo por médicos con la calificación apropiada y con experiencia en el tratamiento y en el uso del equipo necesario.**

**Los niveles de dosis óptimos y el número de sitios de inyección por músculo no han sido establecidos para todas las indicaciones. La dosis exacta y el número de sitios de inyección deberán ser determinados de acuerdo con las necesidades del paciente con base en el tamaño, el número y la ubicación de los músculos involucrados, en la severidad de la enfermedad, en la presencia de debilidad muscular local, en la respuesta al tratamiento previo y en la condición médica del paciente.**

**Como con cualquier tratamiento con medicamento, la administración inicial en un paciente sin experiencia previa al tratamiento deberá comenzar con la dosis más baja recomendada. Si fuese necesario, dicha dosis puede ser incrementada gradualmente en tratamientos subsecuentes hasta alcanzar la dosis máxima generalmente estudiada o indicada.**

**En general, BOTOX® no deberá ser inyectado con una frecuencia mayor a un tratamiento cada tres meses. Se deben seguir las indicaciones específicas con respecto a la dosis y a la administración.**

**Si bien no hay datos disponibles derivados de estudios clínicos controlados acerca del tratamiento concurrente de múltiples indicaciones, en general, como consideración práctica al tratar a pacientes adultos (incluyendo el tratamiento para múltiples indicaciones), la dosis acumulativa máxima no deberá exceder 400 U en un intervalo de 3 meses. En el tratamiento de paciente pediátricos, la dosis acumulativa máxima en un intervalo de 3 meses, generalmente no deberá exceder 8 U/kg de peso corporal o 300 U, eligiendo el menor de los dos valores. Los resultados clínicos (incluyendo los riesgos) para dosis más elevadas en los diferentes grupos de edad no han sido establecidos completamente.**

**El término “Unidad” (U) en el cual se basa la dosis es una medición específica de la actividad de la toxina que es propia de la formulación de toxina botulínica tipo A de Allergan. Por lo tanto, las U utilizadas para describir la actividad de BOTOX® son diferentes de las utilizadas para describir la actividad de otras preparaciones de toxina botulínica y las U representativas de la actividad de BOTOX®, no son intercambiables con las U de otros productos.**

**Las dosis para los pacientes mayores de 65 años son las mismas que para los adultos más jóvenes. La administración inicial deberá comenzar con la dosis más baja recomendada para la indicación específica.**

La seguridad y eficacia de BOTOX® no ha sido establecida en niños menores de 2 años, para la indicación de espasticidad de las extremidades superiores e inferiores asociada con parálisis cerebral, en niños menores de 12 años para las indicaciones de blefaroespasma, espasmo hemifacial, estrabismo, disfonía espasmódica o hiperhidrosis, en pacientes menores de 16 años para la indicación de distonía cervical ni en pacientes menores de 18 años para las indicaciones de espasticidad de las extremidades superiores e inferiores asociada con accidente cerebrovascular, cefaleas en migraña crónica, vejiga hiperactiva, hiperactividad neurogénica del detrusor, arrugas en la parte superior del rostro, o la prominencia del músculo masetero.

En investigaciones clínicas, BOTOX® reconstituido ha sido inyectado utilizando una aguja estéril calibre 25 a 33, de longitud apropiada para el músculo esquelético y para las indicaciones dermatológicas. La localización del músculo objetivo mediante guía electromiográfica, estimulación del nervio o técnicas ecográficas pueden ser útiles. Las inyecciones intradetrusor son realizadas bajo visualización directa vía cistoscopio con una aguja apropiada.

Se recomienda que BOTOX® sea usado para un único uso y en una única sesión de tratamiento. Para instrucciones más específicas sobre la dilución, manejo y disposición de residuos del producto ver sección Instrucciones de Uso, Manejo y Disposición.

#### Indicaciones terapéuticas:

##### Blefaroespasma:

La dosis recomendada inicial es de 1.25 a 2.5 U (volumen de 0.05 mL a 0.1 mL en cada sitio) inyectadas en el orbicular medial y lateral del párpado superior y en el orbicular lateral del párpado inferior.

Puede que el evitar la inyección cerca del elevador palpebral superior reduzca la incidencia de ptosis del párpado. Puede que el evitar la inyección en el párpado inferior medial (reduciendo así la difusión al oblicuo inferior) reduzca la incidencia de diplopía. Puede presentarse con frecuencia equimosis en los tejidos blandos de los párpados. Ello puede ser minimizado aplicando presión ligera al sitio de inyección inmediatamente después de la administración.

En general, el efecto inicial de las inyecciones es observado dentro de 3 días y el efecto pico es alcanzado una a dos semanas después del tratamiento. Cada tratamiento dura aproximadamente 3 meses, una vez transcurridos los cuales, el procedimiento puede ser repetido según sea necesario.

La dosis inicial no deberá exceder 25 U por ojo. En las sesiones de tratamiento sucesivas, la dosis puede ser incrementada al doble en comparación con la dosis administrada previamente, si se considera que la respuesta al tratamiento inicial fue insuficiente (definida como un efecto que dura menos de dos meses). Sin embargo, en la mayoría de

las situaciones, parece haber un aumento mínimo del beneficio al inyectar más de 5 U por sitio.

En general, la dosis acumulativa de BOTOX® para el tratamiento del blefaroespasmó no deberá exceder 200 U en un periodo de 2 meses.

#### **Espasmo Hemifacial:**

Los pacientes con espasmo hemifacial o trastornos del nervio craneal VII deberán ser tratados como los pacientes con blefaroespasmó unilateral, inyectándose otros músculos faciales afectados (corrugador, cigomático mayor, orbicular de la boca) según sea necesario. En general, la dosis acumulativa de BOTOX® para el tratamiento de espasmo hemifacial no deberá exceder 200 U en un periodo de 2 meses.

#### **Estrabismo:**

BOTOX® debe ser inyectado, en los músculos extraoculares, siendo necesaria orientación electromiográfica. Para preparar el ojo para una inyección de BOTOX®, se recomienda la administración de varias gotas de un anestésico local y un descongestionante ocular varios minutos antes de la inyección.

**Dosis iniciales:** utilícense las dosis más bajas para el tratamiento de desviaciones leves y dosis más elevadas para desviaciones más pronunciadas.

1. Para músculos verticales y para estrabismo horizontal de menos de 20 dioptrías de prisma: 1.25 a 2.5 U (0.05 a 0.10 mL) en cualquier músculo individual dado.
2. Para estrabismo horizontal de 20 a 50 dioptrías de prisma: 2.5 a 5 U (0.10 a 0.20 mL) en cualquier músculo individual dado.
3. Para parálisis del nervio craneal VI que persiste durante un mes o más: 1.25 a 2.5 U (0.05 a 0.10 mL) en el recto medial.

Las dosis iniciales de BOTOX® suelen inducir parálisis de los músculos inyectados una a dos semanas después de la inyección. La intensidad de la parálisis se incrementa durante la primera semana. La parálisis dura 2 a 6 semanas y se resuelve gradualmente a lo largo de un periodo similar.

Las correcciones excesivas de más de 6 meses de duración han sido raras.

Aproximadamente la mitad de los pacientes tratados necesitará dosis adicionales debido a una respuesta clínica inadecuada del músculo después de la dosis inicial o debido a factores mecánicos tales como restricciones o desviaciones altas, o a la falta de fusión motora binocular para estabilizar la alineación. Se recomienda que los pacientes sean valorados 7-14 días después de cada inyección para evaluar el efecto de la dosis aplicada. Las dosis subsecuentes para los pacientes que experimenten parálisis completa del músculo objetivo deberán ser comparables a la dosis inicial. Las dosis subsecuentes para los pacientes que experimenten parálisis incompleta del músculo objetivo pueden ser

incrementadas hasta dos veces, en comparación con la dosis administrada previamente. No se deberán administrar nuevas inyecciones hasta que los efectos de la dosis anterior hayan desaparecido, como lo evidencia el retorno de la función del músculo inyectado y de los músculos adyacentes.

La dosis máxima recomendada en forma de una inyección única para cualquier músculo individual determinado es de 25 U. El volumen recomendado de inyección de BOTOX® para el tratamiento del estrabismo es de 0.05 mL a 0.15 mL por músculo.

#### **Distonía Cervical:**

El tratamiento de la distonía cervical puede incluir, aunque sin limitarse a, la inyección de BOTOX® en el esternocleidomastoideo, el elevador de la escápula, los escalenos, el esplenio de la cabeza, el semiespinal, el largo y/o el trapecio o trapecios. En caso de haber cualquier dificultad para aislar los músculos individuales, las inyecciones deberán ser realizadas por un médico experimentado empleando asistencia electromiográfica.

En un estudio clínico controlado, las dosis variaron entre 95 y 360 U (con una media aproximada de 240 U). Como es el caso con cualquier tratamiento con un fármaco, la dosis inicial en un paciente sin experiencia previa al tratamiento deberá comenzar con la dosis más baja recomendada. No se deberán administrar más de 50 U en un sitio individual determinado. Puede que el limitar la dosis total inyectada en los músculos esternocleidomastoideos a 100 U o menos reduzca la incidencia de disfagia. El número óptimo de sitios de inyección depende del tamaño del músculo.

Por lo general, la mejoría clínica suele tener lugar dentro de las primeras dos semanas después de la inyección. El beneficio clínico máximo suele presentarse antes de que transcurran seis semanas después de la inyección. No se recomienda que los intervalos de tratamiento sean menores a dos meses. La duración del efecto benéfico reportada en estudios clínicos ha mostrado una variación sustancial (de 2 a 32 semanas) y típicamente ha sido de 12 a 16 semanas, aproximadamente. En general, la dosis acumulativa máxima para distonía cervical no deberá exceder 360 U en un intervalo de 3 meses.

#### **Espasticidad focal asociada a Parálisis Cerebral Pediátrica**

Antes de la inyección de Botox® deberá realizarse identificación de los objetivos del tratamiento y de los músculos específicos responsables del patrón limitante de espasticidad. Es necesario un examen clínico para evaluar a los músculos en un patrón de espasticidad focal y es posible que el uso de electromiografía, ultrasonido muscular o estimulación eléctrica aumente la precisión de las inyecciones de Botox®.

En pacientes pediátricos, la máxima dosis acumulativa en un intervalo de 3 meses por lo general no debe exceder 8.0 U/kg de peso corporal o 300 U, eligiendo el menor de los dos valores.

En estudios clínicos para el tratamiento de la espasticidad de las extremidades superiores, la dosis por músculo varió entre 0.5 y 2.0 U/kg de peso corporal en las extremidades

superiores por sesión de tratamiento. La dosis total varió entre 3.0 y 8.0 U/kg de peso corporal y no excedió de 300 Unidades dividido entre los músculos seleccionados en cualquier sesión de tratamiento. En estudios clínicos para el tratamiento de la deformidad en pie equino, la dosis por músculo varió de 2.0 a 4.0 Unidades/kg de peso corporal en las extremidades inferiores por sesión de tratamiento. La dosis total fue de 4.0 U/kg de peso corporal o 200 Unidades (la que fuera menor) dividida entre uno o dos sitios en el músculo gastrocnemio medial y lateral de una o las dos piernas en cualquier sesión de tratamiento. Puede que, después de la inyección inicial en el músculo gastrocnemio, sea necesario considerar incluir al tibial anterior o al tibial posterior para una mejoría adicional de la posición del pie al golpear el talón y al permanecer de pie.

| Músculos de extremidad superior | Dosis en unidades/kg/músculo | Número de inyecciones por músculo |
|---------------------------------|------------------------------|-----------------------------------|
| Biceps Braquial                 | 0.5 - 2.0                    | 2-4 sitios                        |
| Braquialis                      | 0.5 - 2.0                    | 1-2 sitios                        |
| Braquiorradial                  | 0.5 - 2.0                    | 1-2 sitios                        |
| Flexor ulnar del carpo          | 0.5 - 2.0                    | 1-2 sitios                        |
| Flexor radial del carpo         | 0.5 - 2.0                    | 1-2 sitios                        |
| Pronador redondo                | 0.5 - 2.0                    | 1-2 sitios                        |
| Pronador cuadrado               | 0.5 - 2.0                    | 1-2 sitios                        |
| Flexor profundo de los dedos    | 0.5 - 2.0                    | 1 sitio                           |
| Flexor superficial de los dedos | 0.5 - 2.0                    | 1 sitio                           |
| Flexor largo del pulgar         | 0.5 - 2.0                    | 1 sitio                           |
| Flexor corto del pulgar         | 0.5 - 2.0                    | 1 sitio                           |
| Oponente del pulgar             | 0.5 - 2.0                    | 1 sitio                           |
| Aductor del pulgar              | 0.5 - 2.0                    | 1 sitio                           |

| Músculos de extremidad inferior   | Dosis en unidades/kg/músculo | Número de inyecciones por músculo |
|---|------------------------------|-----------------------------------|
| Aductores de la cadera (aductor largo, aductor corto, aductor magno, isquiotibiales mediales) | 4.0                          | 2 sitios                          |
| Gastrocnemio  | 2.0                          | 1-2 sitios                        |
| Medial  | 2.0                          | 1-2 sitios                        |
| Lateral   |                              |                                   |

Por lo general, la mejoría clínica se presenta dentro de las dos primeras semanas después de la inyección. Se deberán administrar nuevas dosis cuando el efecto clínico de una inyección previa haya disminuido, pero típicamente la frecuencia de inyección no deberá exceder un tratamiento cada tres meses. El grado de espasticidad muscular en el momento de la reinyección puede llegar a hacer necesarias alteraciones de la dosis de Botox® y de los músculos a inyectar.

**Espasticidad focal de las extremidades superiores asociada con accidente cerebrovascular en adultos:**

En estudios clínicos controlados y abiertos se utilizaron las siguientes dosis para los músculos individuales (dosis máxima total de 400 U por sesión de tratamiento):

| Músculo                         | Dosis Total; Número de Sitios |
|---------------------------------|-------------------------------|
| Biceps braquial                 | 100 - 200 U; 1 a 4 sitios     |
| Flexor profundo de los dedos    | 15 - 50 U; 1-2 sitios         |
| Flexor superficial de los dedos | 15 - 50 U; 1-2 sitios         |
| Flexor radial del carpo         | 15 - 60 U; 1-2 sitios         |
| Flexor ulnar del carpo          | 10 - 50 U; 1-2 sitios         |
| Aductor del pulgar              | 20 U; 1-2 sitios              |
| Flexor largo del pulgar         | 20 U; 1-2 sitios              |

En estudios clínicos controlados, abiertos y en estudios no controlados se administraron dosis que usualmente variaron entre 200 y 240 U en los músculos flexores y de la muñeca (las cuales fueron divididas entre los músculos seleccionados) en una sesión de tratamiento dada.

En estudios clínicos controlados, la mejoría del tono muscular se presentó dentro de las primeras dos semanas, observándose por lo general el efecto pico dentro de un periodo de 4 a 6 semanas.

En un estudio de continuación abierto no controlado, la mayoría de los pacientes recibió una nueva inyección después de un intervalo de 12 a 16 semanas, cuando el efecto sobre el tono muscular había disminuido. Los pacientes en cuestión recibieron hasta cuatro inyecciones (con una dosis acumulativa máxima de 960 U) a lo largo de 54 semanas. Si el médico tratante lo considera apropiado, es posible administrar nuevas dosis cuando el efecto de una inyección previa haya disminuido. Por lo general, las nuevas inyecciones no deberán ser administradas antes de 12 semanas. El grado y el patrón de espasticidad muscular en el momento de la reinyección pueden llegar a hacer necesarias alteraciones de la dosis de BOTOX® y de los músculos a inyectar. Se deberá utilizar la dosis eficaz más baja.

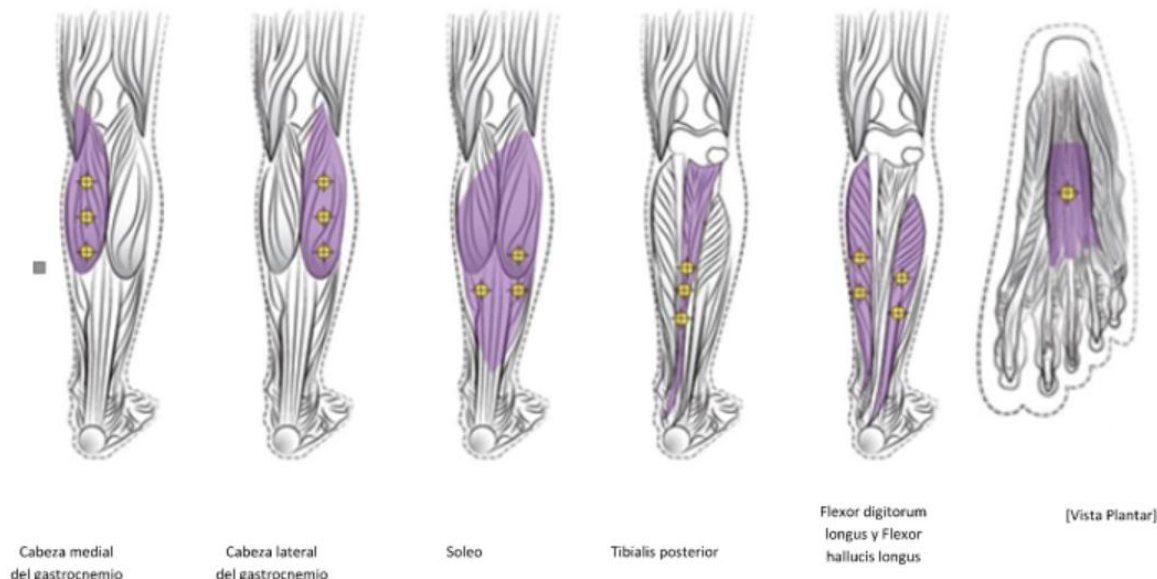
#### Espasticidad Focal de las extremidades inferiores asociada con accidente cerebrovascular en adultos:

La dosis recomendada para el tratamiento de la espasticidad de las extremidades inferiores que involucra el tobillo y dedos del pie en adultos es de 300 U – 400 U, distribuidas entre los músculos afectados (ver tabla y figura a continuación). Si el médico tratante lo considera apropiado, se puede repetir el tratamiento con Botox® cuando el efecto de una inyección previa haya disminuido, pero no antes de que hayan transcurrido 12 semanas desde la administración de la inyección anterior. El grado y el patrón de espasticidad muscular en el momento de la reinyección puede requerir alteraciones en la dosis de BOTOX® y los músculos a inyectar.

**Tabla: Dosificación de Botox® por músculo para espasticidad de las extremidades inferiores en adultos**

| Músculo                 | Dosis recomendada<br>Dosis total; Número de Sitios |
|-------------------------|--|
| Gastrocnemio            |  |
| Cabeza medial           | 75 Unidades; 3 sitios                              |
| Cabeza lateral          | 75 Unidades; 3 sitios                              |
| Soleo                   | 75 Unidades; 3 sitios                              |
| Tibial Posterior        | 75 Unidades; 3 sitios                              |
| Flexor hallucis longus  | 50 Unidades; 2 sitios                              |
| Flexor digitorum longus | 50 Unidades; 2 sitios                              |
| Flexor digitorum brevis | 25 Unidades; 1 sitio                               |

Figura: Sitios de inyección para espasticidad de las extremidades inferiores en adultos



### Disfonía Espasmódica:

A menos que la inyección sea realizada bajo visualización directa, se utiliza una aguja electromiográfica recubierta con Teflón y la inyección es realizada empleando orientación electromiográfica. Para la disfonía espasmódica aductora, la dosis inicial recomendada es de 1.0 a 2.5 U en un volumen de 0.1 mL inyectado en cada músculo tiroaritenoides. En los tratamientos subsecuentes, la dosis puede ser ajustada alterando la concentración de acuerdo a las características del paciente y de la respuesta a la terapia previa. Puede que en ocasiones un paciente necesite hasta 3 U por cuerda vocal. Sin embargo, con el paso de los años de tratamiento, muchos pacientes han reducido su dosis hasta una dosis tan baja como 0.2 U por músculo tiroaritenoides.

Para el tratamiento de la disfonía espasmódica abductora se suelen inyectar 2.0 a 5.0 U de BOTOX® unilateralmente en un músculo cricoaritenoides posterior a través de un abordaje transcricoideo, supracricoideo o retrocricoideo lateral.

La inyección suele ser administrada con el paciente en posición supina y con una almohada pequeña colocada bajo los hombros para mejorar la exposición laríngea. Para la disfonía espasmódica aductora se identifican los puntos de referencia de la superficie laríngea, incluyendo el cartílago tiroides y cricoides, y en particular el pequeño hueso de la membrana cricotiroidea. La identificación precisa de los puntos de referencia es una parte crítica de este procedimiento y puede llegar a resultar difícil en los individuos con cuello grueso.

También para el tratamiento de la disfonía espasmódica aductora, la aguja de registro EMG es avanzada en la línea media a través de la membrana cricotiroidea, dirigiendo la aguja en dirección rostral y con un ángulo aproximado de 30° en dirección lateral hacia el músculo tiroaritenoso designado. Para un procedimiento bilateral, la aguja es redirigida hacia el músculo contralateral correspondiente. Una vez dentro del músculo, la actividad electromiográfica de inserción es audible y la colocación puede ser confirmada pidiendo al paciente que articule una “e”. Una vez confirmada la colocación de la aguja se inyecta la dosis requerida de BOTOX® en un volumen de 0.1 mL (por lo general sin exceder 5 U).

En todos los casos de disfonía espasmódica abductora, se deberá realizar una endoscopia antes de cada tratamiento para evaluar la actividad dinámica de cada cuerda vocal y el tamaño de la vía aérea al nivel de la glotis. Típicamente se elige al músculo cricoaritenoso posterior (PCA) del lado más activo para la terapia. Se deberá utilizar un abordaje retrocricoideo en el cual la aguja de inyección, la cual contiene entre 2 y 5 U de BOTOX® en un volumen de 0.1 mL, es dirigida hacia el PCA describiendo una curva al nivel del cartílago cricoides para posicionarla detrás de la laringe. La laringe puede ser rotada lateralmente en el lado apropiado para mejorar el acceso. Para confirmar la colocación de la aguja, el paciente inhala con fuerza para activar el PCA, lo cual produce un patrón de interferencia EMG característico. A continuación se efectúa la inyección de BOTOX®. Se recomienda realizar exclusivamente inyecciones unilaterales en cada sesión de tratamiento. La determinación del PCA que debe ser inyectado en una sesión de tratamiento dada es realizada a través de una revisión endoscópica previa. Las sesiones de tratamiento son llevadas a cabo exclusivamente cuando la cuerda no inyectada presenta suficiente movimiento para prevenir estridor en el caso de que la cuerda inyectada se vuelva inmóvil. Ocasionalmente, un paciente con disfonía espasmódica abductora presentará un aumento de la actividad del músculo cricotiroideo —la cual también puede ser evaluada por EMG— y posiblemente se beneficiará de inyecciones suplementarias en dicho músculo.

Por lo general, el efecto pico es observado dentro de los 7 días posteriores a una inyección.

#### Hiperhidrosis:

**Hiperhidrosis axilar primaria:** La dosis inicial recomendada es de 50 U de BOTOX® es inyectada intradérmicamente utilizando una aguja calibre 30 en alícuotas de 0.1 a 0.2 mL distribuidas uniformemente en múltiples sitios (10-15) con una separación aproximada de 1-2 cm entre sí dentro del área hiperhidrótica de cada axila. El área hiperhidrótica puede ser definida utilizando técnicas de tinción estándar, por ejemplo, la prueba de yodo-almidón de Minor. BOTOX® es reconstituido con solución salina al 0.9% libre de preservantes (100 U/4 mL). Cada dosis es inyectada a una profundidad aproximada de 2 mm y en un ángulo de 45 grados respecto a la superficie de la piel con el lado del bisel hacia arriba para minimizar la filtración y para asegurar que el líquido inyectado permanezca dentro de la dermis.

Por lo general, la mejoría clínica suele presentarse dentro de la primera semana posterior a la inyección. La duración media de la respuesta después de tratamientos repetidos (hasta 4 tratamientos en pacientes tratados con 50 U de BOTOX®) fue de 6-8 meses.

Es posible administrar una nueva inyección de BOTOX® cuando el efecto clínico de una inyección previa haya disminuido y el médico tratante lo considere necesario. Las inyecciones no deberán ser repetidas con una frecuencia que exceda un tratamiento cada dos meses.

### Hiperactividad del Músculo Detrusor de la Vejiga:

#### *Trastornos de la vejiga*

Los pacientes no deberán presentar infección en el tracto urinario antes del tratamiento. Deberán administrarse antibióticos profilácticos 1-3 días antes del tratamiento, en el día del tratamiento, y 1-3 días después del tratamiento.

Generalmente se recomienda que los pacientes discontinúen el tratamiento antiplaquetario al menos tres días antes del procedimiento de inyección. Los pacientes con terapia anti-coagulante deben ser controlados adecuadamente para disminuir el riesgo de sangrado.

#### Vejiga Hiperactiva:

Debe realizarse una instilación intravesical de anestésico local diluido con o sin sedación antes de la inyección, de conformidad con la práctica local. Si se realiza una instilación local de anestésico, la vejiga debe ser drenada e irrigada con solución salina estéril antes de la inyección.

La dosis recomendada es 100 Unidades de BOTOX®. La dilución recomendada es 100 Unidades/10 mL con solución salina no preservada 0.9%. Elimine cualquier sobrante de solución salina. BOTOX® reconstituido (100 Unidades/10 mL) es inyectado en el músculo detrusor por medio de un citoscopio flexible o rígido, evitando el trigono. La vejiga debe ser instilada con suficiente solución salina para lograr una adecuada visualización para las inyecciones, pero debe evitarse la sobredistensión.

La aguja de inyección deberá llenarse con aproximadamente 1 mL de BOTOX® reconstituido antes de iniciar las inyecciones (dependiendo de la longitud de la aguja) para remover el aire atrapado. La aguja deberá ser insertada aproximadamente 2 mm en el detrusor y se deberán realizar 20 inyecciones de 0.5 mL cada una (para un volumen total de 10 mL) con una separación aproximada de 1 cm entre sí (vea la figura). Para la inyección final, se deberá inyectar aproximadamente 1 mL de solución salina normal estéril para administrar la dosis completa. Después de la administración de las inyecciones, la solución salina utilizada para la visualización de la pared de la vejiga no deberá ser drenada para que los pacientes puedan demostrar su capacidad de evacuar antes de abandonar la clínica. El paciente deberá ser observado durante 30 minutos como mínimo después de las inyecciones y hasta que haya ocurrido una evacuación espontánea.

La mejoría clínica puede presentarse dentro de un periodo de 2 semanas. Los pacientes deberán ser considerados para una nueva administración cuando el efecto clínico de las inyecciones previas haya disminuido (la duración media, en estudios clínicos de Fase 3, fue de 166 días [~24 semanas]), pero no antes de 3 meses después de la administración anterior, en la vejiga.

La duración general media de la respuesta fue ~212 días (~30 semanas) basado en los pacientes que recibieron tratamientos únicamente con BOTOX® 100 Unidades de los estudios pivotaes a través del estudio de extensión abierto (N=438).

#### **Hiperactividad Neurogénica del Detrusor:**

Es posible utilizar una instilación intravesical de un anestésico local diluido con o sin sedación, o anestesia general antes de la inyección de conformidad con la práctica local. Si se lleva a cabo una instilación de un anestésico local, la vejiga deberá ser drenada e irrigada con solución salina estéril antes de la inyección. La dosis recomendada es de 200 U de BOTOX®.

#### ***Botox® 100 U:***

Reconstituya dos viales de 100 U de BOTOX® con 6 mL de solución salina al 0.9% libre de preservantes cada uno y mezcle suavemente el contenido de cada vial. Extraiga 4 mL de cada vial a dos jeringas de 10 mL. Extraiga los 2 mL restantes de cada vial a una tercera jeringa de 10 mL.

Complete la reconstitución añadiendo 6 mL de solución salina al 0.9% libre de preservantes a cada una de las jeringas de 10 mL y mezcle con cuidado. Siguiendo el procedimiento anterior se obtendrán tres jeringas de 10 mL que contendrán 10 mL (~67 U) cada una, para un total de 200 U de BOTOX® reconstituido. Utilice el producto inmediatamente después de su reconstitución en la jeringa. Deseche toda solución salina no utilizada.

#### ***Botox® 200 U:***

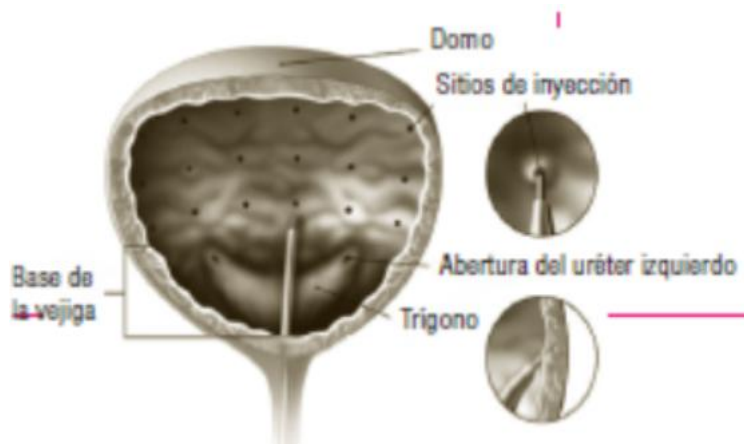
Reconstituya un vial de 200 U de BOTOX® con 6 mL de solución salina al 0.9% libre de preservantes y mezcle suavemente el contenido del vial. Extraiga 2 mL del vial a cada una de tres jeringas de 10 mL. Complete la reconstitución adicionando 8 mL de solución salina al 0.9% libre de preservantes a cada una de las jeringas de 10 mL y mezcle con cuidado. Siguiendo el procedimiento anterior se obtendrán tres jeringas de 10 mL que contendrán 10 mL (~67 U) cada una, para un total de 200 U de BOTOX® reconstituido. Utilice el producto inmediatamente después de su reconstitución en la jeringa. Deseche toda solución salina no utilizada.

BOTOX® reconstituido (200 U/30 mL) es inyectado en el músculo detrusor por medio de un cistoscopio flexible o rígido evitando el trigono. La vejiga deberá ser instilada con suficiente solución salina para obtener una visualización adecuada para las inyecciones, pero se deberá evitar una distensión excesiva.

La aguja de inyección deberá ser llenada con aproximadamente 1 mL, antes del inicio de las inyecciones (dependiendo de la longitud de la aguja) para eliminar todo aire presente.

La aguja deberá ser insertada aproximadamente 2 mm en el detrusor y se deberán realizar 30 inyecciones de 1 mL cada una (para un volumen total de 30 mL) con una separación aproximada de 1 cm entre sí (vea la figura). Para la inyección final, se deberá inyectar aproximadamente 1 mL de solución salina normal estéril para administrar la dosis completa. Después de la administración de las inyecciones, la solución salina utilizada para la visualización de la pared de la vejiga deberá ser drenada. El paciente deberá ser observado durante 30 minutos como mínimo después de las inyecciones.

La mejoría clínica puede presentarse dentro de un periodo de 2 semanas. Los pacientes deberán ser considerados para una nueva administración cuando el efecto clínico de las inyecciones previas haya disminuido (la duración media, en estudios clínicos de Fase 3, fue de 256-295 días o 36-42 semanas para BOTOX® 200 U), pero no antes de 3 meses después de la administración anterior, en la vejiga. La duración general de la respuesta media fue de 253 días (~36 semanas) basado en los pacientes que recibieron tratamiento únicamente con BOTOX® 200 Unidades a partir de los estudios pivotaes, a través del estudio de extensión abierto (N=174).

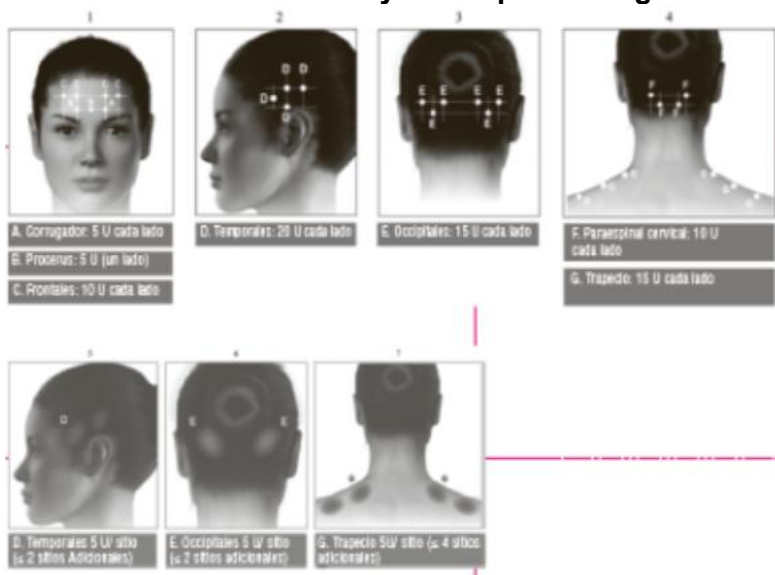


#### **Alternativo en la Profilaxis del Dolor de Cabeza en Migraña Crónica**

La dilución recomendada es de 100 unidades/2 mL, con una concentración final de 5 unidades por 0.1 mL. La dosis recomendada para tratar la migraña crónica es de 155 a 195 unidades administradas intramuscularmente (IM) utilizando una aguja calibre 30 estéril de 0.5 pulgadas en inyecciones de 0.1 mL (5 unidades) por sitio. Las inyecciones deberán ser divididas entre 7 áreas específicas de los músculos de la cabeza/cuello según se especifica en la siguiente tabla. Puede ser necesario utilizar una aguja de 1 pulgada en la región del cuello en el caso de los pacientes con músculos del cuello gruesos. Con excepción del músculo procerus, el cual deberá ser inyectado en un sitio (línea media), todos los músculos deberán ser inyectados bilateralmente utilizando la dosis mínima por músculo señalada en la siguiente tabla, ubicándose la mitad del número de sitios de inyección en el lado derecho y la otra mitad en el lado izquierdo de la cabeza y el cuello. Se recomienda repetir el tratamiento cada 12 semanas. De haber una ubicación (o ubicaciones) del dolor predominante(s), es posible administrar inyecciones adicionales en uno o ambos lados en

un máximo de 3 grupos de músculos específicos (occipital, temporal y trapecio) hasta alcanzar la dosis máxima por músculo indicada en la siguiente tabla.

Sitios recomendados de inyección para la migraña crónica:



### Dosis de BOTOX® por Músculo para la Migraña Crónica

| Área de la Cabeza/Cuello                                | Dosis Recomendada<br>Número Total de Unidades<br>(número de sitios de inyección IM <sup>a</sup> ) |
|---|---|
| Corrugador <sup>b</sup>                                 | 10 unidades (2 sitios)  |
| Frontal <sup>b</sup>                                    | 20 unidades (4 sitios)  |
| Procer  | 5 unidades (1 sitio)  |
| Occipital <sup>b</sup>                                  | 30 unidades (6 sitios); máximo: 40 unidades (hasta 8 sitios)                                      |
| Temporal <sup>b</sup>                                   | 40 unidades (8 sitios); máximo: 50 unidades (hasta 10 sitios)                                     |
| Grupo de músculos paraespinales cervicales <sup>b</sup> | 20 unidades (4 sitios)  |
| Trapecio <sup>b</sup>                                   | 30 unidades (6 sitios); máximo: 50 unidades (hasta 10 sitios)                                     |
| Rango de Dosis Total:                                   | 155 unidades a 195 unidades   |

<sup>a</sup> Cada sitio de inyección IM = 0.1 mL = 5 unidades de BOTOX<sup>®</sup>  
<sup>b</sup> Dosis distribuida bilateralmente en el caso de la dosis mínima

### Indicaciones cosméticas en adultos:

**Líneas glabellares, frontales y líneas laterales del canthus (patas de gallo) moderadas a severas asociadas con la actividad de los músculos faciales:**

**Líneas glabellares:** BOTOX<sup>®</sup> reconstituido (50 U/1.25 mL o 100 U/2.5 mL) es inyectado utilizando una aguja calibre 30 estéril. Se administra un volumen de 0.1 mL (4 U) en cada uno de los cinco sitios de inyección: dos inyecciones en cada músculo corrugador y una inyección en el músculo procerus para una dosis total de 20 U.

A fin de reducir la incidencia de ptosis, evítense las inyecciones cerca del músculo elevador palpebral superior, particularmente en los pacientes con complejos depresores del entrecejo de mayor tamaño.

Las inyecciones en la parte medial del corrugador y en la parte central de la ceja deberán ser aplicadas al menos 1 cm por encima del reborde óseo supraorbitario.

La mejoría de las líneas verticales entre las cejas (líneas glabellares) suele comenzar dentro de un periodo de 1 a 2 días, incrementándose en intensidad durante la primera semana posterior al tratamiento. La duración del efecto es de aproximadamente 3-4 meses en la mayoría de los pacientes. En algunos pacientes se ha reportado una duración del efecto de hasta 6 meses. La frecuencia de tratamiento no deberá exceder un tratamiento cada tres meses.

**Líneas frontales:** BOTOX® reconstituido (50 U/1.25 mL ó 100 U/2.5 mL) es inyectado utilizando una aguja calibre 30 estéril. Por lo general se inyectan 2-6 U intramuscularmente en cada uno de los 4 sitios de inyección en el musculo frontal (cada 1-2 cm a lo largo de cualquiera de los lados de un pliegue profundo de la piel de la frente, 2-3 cm por encima de la ceja) para una dosis total de hasta 24 U.

**Líneas Laterales del canthus (patas de gallo):** BOTOX® reconstituido (50 U/1.25 mL ó 100 U/2.5 mL) es inyectado utilizando una aguja calibre 30 estéril. Por lo general se deben inyectar 2-6 U bilateralmente en cada uno de los sitios de inyección (1-3 sitios) a una profundidad de 2-3 mm lateralmente con respecto al reborde orbitario lateral, donde se observa la mayoría de las líneas de una sonrisa forzada.

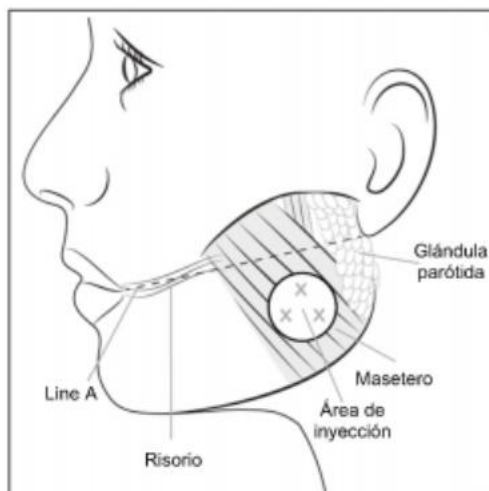
Las inyecciones deben ser aplicadas al menos 1 cm fuera de la órbita ósea y no deben ser aplicadas en la parte medial de la línea vertical que atraviesa al canto lateral, ni tampoco cerca del margen inferior del cigoma.

**Prominencia bilateral del músculo masetero grado 4 o 5:**

Utilizando una jeringa estéril del tamaño adecuado, aguja y técnica aséptica, inyectar hasta 12 Unidades/0.3 ml de BOTOX® reconstituido en 3 sitios por músculo masetero (6 inyecciones en total) para una dosis total de hasta 72 Unidades/1.8 ml (hasta 36 Unidades/0.9 ml por músculo masetero) (ver la figura a continuación).

**Identificar el lugar de tratamiento:** mientras el paciente está sentado en posición erguida, la zona de tratamiento debe situarse por debajo de una línea que va desde la comisura bucal en la esquina de la boca hasta el punto del borde inferior de la oreja (Línea A) y la parte inferior del lóbulo de la oreja, evitando tanto el risorio como la glándula parótida (figura a continuación, zona de inyección [marcada con un círculo]).

Zona de inyección para la prominencia del músculo masetero



Mientras la mandíbula del paciente está apretada al máximo, identificar la zona más abultada del músculo masetero como primer sitio de inyección. Identificar 2 sitios adicionales en relación con el primer sitio de inyección (figura anterior); cada sitio de inyección debe estar aproximadamente a 1 cm de distancia entre sí y a 1 cm del borde anterior del músculo masetero.

**Administración:** mientras la mandíbula del paciente está relajada, inyectar la aguja en cada sitio perpendicularmente y en toda la profundidad del músculo masetero. Para evitar una respuesta desigual del músculo, en cada inyección el volumen debe distribuirse entre las capas profunda y superficial del músculo masetero mientras se retira lentamente la aguja. Administrar hasta 12 U (0.3 ml) por inyección en cada uno de los 3 sitios de inyección.

Repetir el mismo procedimiento de inyección en el músculo masetero contralateral.

La mejoría de la prominencia del músculo masetero tras la inyección de BOTOX® comienza en 30 días. La mediana de la duración de la respuesta de BOTOX® para la mejoría de la prominencia del músculo masetero es de aproximadamente 6 a 9 meses. No se ha evaluado la seguridad y eficacia de administrar BOTOX® con una frecuencia superior a 3 meses.

#### Todas las indicaciones

En ausencia del efecto deseado después de la primera sesión de tratamiento (es decir, ausencia de mejoría clínica significativa con respecto a la línea basal antes de que transcurra un mes después de la inyección), se deberán tener en consideración las siguientes acciones:

- Verificación clínica del efecto de la toxina sobre el músculo (o músculos) inyectado(s), lo cual puede incluir un examen electromiográfico por parte de un especialista experimentado en electromiografía.

- Análisis de las potenciales causas de la falta de efecto, por ejemplo, selección inapropiada de los músculos a inyectar, dosis insuficiente, técnica de inyección deficiente, contractura fija, debilidad relativa de los músculos antagonistas y/o formación de anticuerpos neutralizantes contra la toxina;
- Reevaluación de la idoneidad del tratamiento con toxina botulínica tipo A.

Para la segunda sesión de tratamiento, en ausencia de efectos no deseados después de la primera sesión de tratamiento, el médico deberá tener en consideración lo siguiente:

- Ajuste de la dosis tomando en cuenta el análisis de la falla del tratamiento previo;
- Uso de orientación EMG según sea apropiado;
- Mantenimiento de un intervalo de tres meses entre las dos sesiones de tratamiento.

En caso de falla en el tratamiento o una disminución del efecto después de un nuevo tratamiento, tomando en cuenta los ajustes de la dosis y los objetivos de las inyecciones, se deberán tener en consideración métodos de tratamiento alternativos.

#### Modificación de reacciones adversas

##### General

En general, las reacciones adversas se presentan dentro de los primeros días posteriores a la inyección y, si bien suelen ser transitorias, pueden llegar a durar varios meses (o más tiempo en casos raros).

La debilidad muscular local representa la acción farmacológica esperada de la toxina botulínica en el tejido muscular. Sin embargo, se ha reportado debilidad de los músculos adyacentes y/o de músculos distantes del sitio de inyección.

Tal como cabe esperar para cualquier procedimiento de inyección, ha habido reportes de dolor localizado, inflamación, parestesia, hipoestesia, sensibilidad, hinchazón/edema, eritema, infección localizada, sangrado y/o formación de hematomas en asociación con la inyección. El dolor y/o la ansiedad relacionados con la aguja han traído consigo respuestas vasovagales que han incluido hipotensión sintomática transitoria y síncope.

#### EXPERIENCIA DE ESTUDIOS CLINICOS

##### Reacciones adversas – frecuencia por indicación:

A continuación, se presenta la frecuencia de reacciones adversas documentada durante los estudios clínicos para cada indicación. La frecuencia es definida de la siguiente manera: muy comunes ( $\geq 1/10$ ), comunes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), poco comunes ( $\geq 1/1,000$ ,  $< 1/100$ ) raros ( $\geq 1/10,000$ ,  $< 1/1,000$ ) y muy raros ( $< 1/10,000$ ).

##### Blefaroespasma / espasmo hemifacial:

355

Acta No. 06 de 2025 SEMPB Cuarta parte  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Los datos de seguridad fueron recopilados a partir de estudios clínicos controlados y de estudios abiertos que incluyeron a 1732 pacientes tratados con BOTOX®. Se reportaron las siguientes reacciones adversas:

**Trastornos del sistema nervioso:** Poco comunes: Mareos, parálisis facial; **Trastornos oculares;** Muy común: Ptosis del párpado; Comunes: Queratitis punteada, lagofthalmos,

ojo seco, fotofobia, irritación ocular, aumento del lagrimeo; Poco comunes: Queratitis, ectropión, diplopía, entropión, visión borrosa; Raros: Edema de los párpados; Muy raros: Queratitis ulcerativa, defecto epitelial corneal, perforación corneal.

**Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos;** Común: Equimosis; Poco común: Sarpullido.

**Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración:** Poco común: Fatiga.

#### Estrabismo:

En los datos de seguridad recopilados a partir de estudios clínicos controlados, los cuales incluyeron a aproximadamente 2058 pacientes tratados con BOTOX®, se reportaron las siguientes reacciones adversas: **Trastornos oculares:** Muy comunes: Ptosis del párpado, trastorno del movimiento ocular; Poco comunes: Hemorragias retrobulbares oculares, penetración en el ojo, pupila de Holmes-Adie; Raros: Hemorragia vítrea.

#### Distonía:

Los datos de seguridad fueron recopilados a partir de un estudio doble ciego controlado con placebo que incluyó a 231 pacientes tratados con BOTOX®. Se reportaron las siguientes reacciones adversas: **Infecciones e infestaciones:** Comunes: Rinitis, infección del tracto respiratorio superior. **Trastornos del sistema nervioso:** Comunes: Mareos, hipertonía, hipoestesia, somnolencia, cefalea. **Trastornos oculares;** Poco comunes: Diplopía, ptosis del párpado. **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:** Poco comunes: Disnea. **Trastornos gastrointestinales:** Muy común: Disfagia; Comunes: Boca seca, náuseas. **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:** Muy común: Debilidad muscular; Común: Rigidez musculoesquelética. **Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración:** Muy común: Dolor; Comunes: Astenia, malestar, síndrome similar a resfriado; Poco común: Pirexia

#### Espasticidad de las extremidades superiores asociada a Parálisis Cerebral Pediátrica:

Se reportaron las siguientes reacciones adversas en 74 niños tratados para espasticidad de las extremidades superiores: **Infecciones e infestaciones:** Comunes: Influenza, neumonía. **Trastornos del sistema nervioso:** Comunes: Torpeza, hipoquinesia. **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:** Comunes: Debilidad muscular, espasmos musculares, dedo en gatillo. **Trastornos renales y urinarios:** Común: Poliuria. **Trastornos gastrointestinales:** Comunes: Vómito. **Lesión, envenenamiento y complicaciones de procedimientos:** Comunes: Dislocación de articulación, caída, contusión. **Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración:** Muy común: Molestia en el sitio de inyección; Comunes: Formación de hematomas en el sitio de inyección, dolor en el sitio de inyección.

**Espasticidad de las extremidades inferiores asociada a Parálisis Cerebral Pediátrica:**

Se reportaron las siguientes reacciones adversas en los datos de seguridad recopilados a partir de dos estudios doble ciego, aleatorizados y controlados con placebo y de un estudio de extensión abierto, los cuales incluyeron a aproximadamente 304 pacientes tratados con BOTOX®: *Infecciones e infestaciones*: Muy comunes: Infección viral, infección del oído.

*Trastornos del sistema nervioso*: Comunes: Somnolencia, alteración de la marcha, parestesia. *Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos*: Común: Sarpullido. *Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo*: Comunes: Mialgia, debilidad muscular, dolor en extremidad. *Trastornos renales y urinarios*: Común: Incontinencia urinaria. Lesión, envenenamiento y complicaciones de procedimientos: Comunes: Caída. *Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración*: Comunes: Malestar, dolor en el sitio de inyección, astenia.

**Espasticidad focal de las extremidades superiores asociada con accidente cerebrovascular en adultos:**

Se reportaron las siguientes reacciones adversas en los datos de seguridad recopilados a partir de estudios doble ciego y abiertos que incluyeron a 339 pacientes tratados con BOTOX®:

*Trastornos del sistema nervioso*: Común: Hipertonía; Poco comunes: Hipoestesia, cefalea, parestesia. *Trastornos vasculares*: Poco comunes: Hipotensión ortostática. *Trastornos gastrointestinales*: Poco comunes: Náuseas. *Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos*: Comunes: Equimosis; Poco comunes: Dermatitis, prurito, sarpullido. *Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo*: Comunes: Dolor en extremidad, debilidad muscular; Poco comunes: Artralgia, bursitis. *Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración*: Comunes: Dolor en el sitio de inyección, pirexia, enfermedad similar a influenza; Poco comunes: Astenia, dolor, hipersensibilidad en el sitio de inyección, malestar.

**Espasticidad focal de las extremidades inferiores asociada con accidente cerebrovascular en adultos:** Las siguientes reacciones adversas, se reportaron con mayor frecuencia ( $\geq 1\%$ ) en los pacientes tratados con BOTOX® y con mayor frecuencia que por pacientes tratados con placebo en ensayos clínicos doble ciego controlados por placebo para el tratamiento de la espasticidad de las extremidades inferiores en adultos.

*Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración*: Común: Edema periférico.

*Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo*: Comunes: Artralgia, rigidez musculoesquelética.

*Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos*: Común: Sarpullido.

No se observó cambio en el perfil de seguridad general con la administración de dosis repetidas.

**Disfonía espasmódica:**

Se reportaron las siguientes reacciones adversas en los datos de seguridad recopilados a partir de los estudios clínicos con BOTOX®: *Trastornos del sistema nervioso*: Muy común: Disfonía. *Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos*: Comunes: Aspiración, estridor; Poco comunes: Tos. *Trastornos gastrointestinales*: Muy común: Disfagia; Poco común: Náuseas. *Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración*: Común: Dolor; Poco común: Enfermedad similar a influenza.

**Hiperhidrosis:** *Hiperhidrosis axilar primaria*: Se reportaron las siguientes reacciones adversas en los datos de seguridad recopilados a partir de estudios doble ciego y abiertos, los cuales incluyeron a 397 pacientes tratados con BOTOX®: *Trastornos del sistema nervioso*: Comunes: Cefalea, parestesia.

*Trastornos vasculares*: Común: Sofocos. *Trastornos gastrointestinales*: Común: Náuseas. *Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos*: Comunes: Hiperhidrosis, olor anormal de la piel, prurito, nódulo subcutáneo, alopecia. *Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo*: Común: Dolor en extremidad. *Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración*: Muy común: Dolor en el sitio de inyección; Comunes: Dolor, edema en el sitio de inyección, hemorragia en el sitio de inyección, hipersensibilidad en el sitio de inyección, irritación en el sitio de inyección, astenia. *Nota*: Se reportó un incremento de la sudoración no axilar en 4.5% de los pacientes, dentro del mes posterior a la inyección sin que se observara un patrón en lo que se refiere a los sitios anatómicos afectados. Se observó una resolución en aproximadamente 30% de los pacientes dentro de un periodo de cuatro meses.

En un estudio abierto de BOTOX® (50 U por axila) en pacientes adolescentes de 12 a 17 años de edad (n = 144), los eventos adversos más comunes (reportados en >3% de los pacientes) incluyeron amigdalitis (3.5%), nasofaringitis (4.9%) e infección del tracto respiratorio superior (21.5%). Las reacciones adversas de dolor en el sitio de inyección en hiperhidrosis fueron reportadas en dos pacientes cada uno. El perfil de seguridad de BOTOX® para el tratamiento de la hiperhidrosis en adolescentes fue similar al observado en la población adulta.

#### **Hiperactividad del músculo detrusor de la vejiga:**

##### ***Vejiga Hiperactiva:***

Las siguientes tasas fueron reportadas de los ensayos clínicos pivotaes doble-cego, placebo-controlados, fase 3, durante el ciclo de tratamiento completo con BOTOX® 100 U: *Infecciones e infestaciones*: Muy comunes: Infección del tracto urinario. Comunes: Bacteriuria. *Trastornos renales y urinarios* Muy comunes: Disuria. Comunes: Retención urinaria, polaquiuria. *Investigaciones*: Comunes: volumen de orina residual\*

\*PVR elevado no requiere cateterización

Las reacciones adversas relacionadas al procedimiento que se presentaron con una frecuencia común fueron disuria y hematuria.

La cateterización fue iniciada en el 6.5% después del tratamiento con BOTOX® 100 Unidades en comparación con 0.4% en el grupo placebo.

No se observaron cambios en el perfil general de seguridad con dosis repetidas.

#### **Hiperactividad Neurogénica del Detrusor:**

Se reportaron las siguientes tasas con BOTOX® (200 U) durante el ciclo de tratamiento completo (duración media de la exposición: 44 semanas) de los estudios clínicos doble ciego, placebo controlados: *Infecciones e infestaciones*: Muy común: Infección del tracto urinario. *Trastornos psiquiátricos*: Común: Insomnio. *Trastornos gastrointestinales*: Común: Estreñimiento. *Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo*: Comunes: Debilidad muscular, espasmo muscular. *Trastornos renales y urinarios*: Muy común: Retención urinaria; Comunes: Hematuria\*, disuria\*, divertículo de la vejiga. *Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración*: Comunes: Fatiga, alteración de la marcha. Lesión, envenenamiento y complicaciones de procedimientos: Comunes: Disreflexia autonómica\*, caída\*.

\*Reacciones adversas relacionadas con los procedimientos

No se observó un cambio del perfil de seguridad general con la administración de dosis repetidas.

No se observó una diferencia de la tasa anual de exacerbaciones de MS (número de eventos de exacerbación de MS por año-paciente) (BOTOX® = 0.23, placebo = 0.20) en los pacientes con MS enrolados en los estudios esenciales.

De los pacientes sin cateterización en la línea basal antes del tratamiento, se inició cateterización en 38.9% después del tratamiento con BOTOX® (200 U) en comparación con 17.3% con el placebo.

#### **Alternativo en la Profilaxis del Dolor de Cabeza en Migraña Crónica**

Los datos de seguridad fueron recopilados a partir de dos estudios doble ciego controlados con placebo que incluyeron a 687 pacientes tratados con BOTOX®. Se reportaron las siguientes reacciones adversas: *Trastornos del sistema nervioso*: Comunes: Cefalea, migraña, paresia facial. *Trastornos oculares*: Comunes: Ptosis del párpado. *Trastornos gastrointestinales*: Poco comunes: Disfagia. *Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración*: Comunes: Dolor en el sitio de inyección. *Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos*: Comunes: Prurito, salpullido; Poco comunes: Dolor de la piel. *Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo*: Comunes: Dolor del cuello, rigidez musculoesquelética, debilidad muscular, mialgia, dolor musculoesquelético, espasmos musculares, tirantez muscular; Poco comunes: Dolor en la mandíbula.

Se reportó migraña (incluyendo empeoramiento de migraña) en 3.8% de los pacientes tratados con BOTOX® y 2.6% de quienes recibieron un placebo, típicamente dentro del primer mes posterior al tratamiento. Estas reacciones no volvieron a presentarse en forma constante con los ciclos de tratamiento subsecuentes y la incidencia general disminuyó con las repeticiones del tratamiento. La tasa de discontinuaciones debidas a eventos adversos en estos estudios de Fase 3 fue de 3.8% con BOTOX® vs. 1.2% con placebo.

#### **Líneas glabellares, frontales y líneas laterales del canthus (patas de gallo) moderadas a severas asociadas con la actividad de los músculos faciales:**

**Líneas glabellares:** Se reportaron los siguientes eventos adversos en los datos de seguridad recopilados a partir de dos estudios doble ciego, multicéntricos y controlados con placebo que incluyeron a 405 pacientes tratados con BOTOX®: **Trastornos del sistema nervioso:** Comunes: Cefalea, parestesia. **Trastornos oculares:** Común: Ptosis del párpado. **Trastornos gastrointestinales:** Común: Náuseas. **Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos:** Comunes: Eritema, tirantez de la piel. **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:** Común: Debilidad muscular. **Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración:** Comunes: Dolor facial, edema en el sitio de inyección, equimosis, dolor en el sitio de inyección, irritación en el sitio de inyección.

**Frontales:** Se reportaron las siguientes reacciones adversas en los datos de seguridad recopilados a partir de los estudios clínicos en pacientes tratados con BOTOX®: **Trastornos del sistema nervioso:** Muy común: Cefalea. **Trastornos oculares:** Muy común: Edema de los párpados. **Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración:** Muy comunes: Formación de hematomas en el sitio de inyección, prurito en el sitio de aplicación, dolor facial.

**Canto lateral:** Se reportaron las siguientes reacciones adversas en los datos de seguridad recopilados a partir de los estudios clínicos en pacientes tratados con BOTOX®: **Trastornos del sistema nervioso:** Comunes: Cefalea. **Trastornos oculares:** Comunes: Ptosis del párpado, edema del párpado; Raros: Diplopía. **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:** Raros: Debilidad muscular. **Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración:** Muy común: Formación de hematomas en el sitio de inyección; Comunes: Dolor facial

No se reportaron eventos adversos con la administración simultánea de 44U para el tratamiento de las líneas de patas de gallo y líneas glabellares.

#### **Prominencia bilateral del músculo masetero grado 4 o 5.**

Los datos de seguridad se recopilaron a partir de estudios clínicos doble ciego controlados con placebo tratados con BOTOX®. Se notificaron las siguientes reacciones adversas

#### **Trastornos del sistema nervioso**

Común: Parálisis facial\*.

#### **Trastornos osteomusculares y del tejido conectivo**

Común: Trastorno de la masticación\*\*

Común: Abombamiento paradójico del músculo masetero\*\*\*.

#### **Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración**

Común: Dolor en el sitio de inyección

Común: Molestias en el sitio de inyección

Común: Debilidad muscular en el sitio de inyección

\*Los notificados con mayor frecuencia como sonrisa alterada.

**\*\*Dificultades en la masticación.**

**\*\*\*Relacionados con la técnica de inyección de BOTOX®.**

No se observaron cambios en el perfil de seguridad general con la repetición de la dosis hasta 3 tratamientos con BOTOX®.

#### **EXPERIENCIA POST-MARKETING**

Después del tratamiento con BOTOX®, ha habido raros reportes espontáneos de muerte, algunos asociados con disfagia, neumonía, y/o otras debilidades significativas. Reacciones graves y/o inmediatas de hipersensibilidad como, anafilaxis y enfermedad del suero, han sido reportadas en raras ocasiones, como también lo han sido otras manifestaciones de hipersensibilidad incluyendo urticaria, edema de tejidos blandos y disnea. Algunas de estas reacciones han sido reportadas después del uso de BOTOX® ya sea por si solo o en conjunción con otros productos asociados con reacciones similares. Se reportó un caso fatal de anafilaxis en el cual el paciente murió después de que se le inyectara BOTOX® diluido inapropiadamente en 5 mL de lidocaína al 1%. El papel causal de BOTOX®, de la lidocaína o de ambos no ha sido determinado.

Ha habido reportes raros de eventos adversos relacionados con el sistema cardiovascular (incluyendo arritmia e infarto del miocardio, algunos de ellos con desenlace fatal) después del tratamiento con BOTOX®. Algunos de los pacientes en cuestión presentaban factores de riesgo incluyendo enfermedad cardiovascular.

También se han reportado crisis convulsivas de nueva aparición o recurrentes después del tratamiento con BOTOX®, típicamente en pacientes con predisposición para sufrir estos eventos.

Se ha reportado glaucoma por cierre angular en muy raras ocasiones después del tratamiento con BOTOX® para blefaroespasmio.

Se ha reportado lagofthalmos después de la inyección con BOTOX® en las líneas glabellares o en las patas de gallo.

Se ha reportado edema del párpado después de la inyección periocular de BOTOX®.

La siguiente lista incluye reacciones medicamentosas adversas u otros eventos adversos medicamento relevantes que han sido reportados desde que el fármaco fue comercializado: denervación/atrofia muscular, depresión respiratoria y/o insuficiencia respiratoria, disnea y neumonía por aspiración, disartria, boca seca, estrabismo, neuropatía periférica, dolor abdominal, diarrea, náuseas, vómito, pirexia, anorexia, visión borrosa, alteración visual, hipoacusia, tinnitus, vértigo, parálisis facial, paresia facial, plexopatía braquial, radiculopatía, síncope, hipoestesia, malestar, mialgia, miastenia grave, parestesia, sarpullido, eritema multiforme, prurito, dermatitis psoriasiforme, hiperhidrosis y alopecia incluyendo madarosis, ojo seco y espasmos/contracciones musculares involuntarias localizadas.

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

### 3.4.2.7 BOTOX® 200U

Expediente : 20019432  
Radicado : 20231261474  
Fecha : 05/10/2023  
Interesado : ABBVIE S.A.S.

**Composición:** Cada vial contiene, ingrediente activo: Clostridium botulinum Tipo A complejo de neurotoxina 200 U (900kD).

**Forma farmacéutica:** Polvo estéril secado al vacío para reconstituir a solución inyectable.

#### **Indicaciones:**

Tratamiento de la hiperactividad muscular en las patologías abajo relacionadas, por su acción como agente inhibidor de la liberación de acetilcolina pre-sináptica:

#### **Oftalmología:**

- Blefaroespasma esencial benigno o asociado a distonía
- Estrabismo
- Distonía focal.

#### **Neurología:**

- Parálisis cerebral
- Tremor
- Espasticidad
- Distonías
- Mioclonías
- Espasmo hemifacial
- Cefalea tensional
- Torticolis espasmódica.

#### **Urología:**

- Hiperactividad del músculo detrusor de la vejiga.

#### **Otorrinolaringología:**

- Temblor palatal esencial
- Disfonía espasmódica.

#### **Dermatología:**

- Hiperhidrosis Focal Axilar y Palmar
- Tratamiento de Líneas Faciales Hiperfuncionales

**Traumatología/Ortopedia:**

- Padecimientos espásticos, dolor en espalda, cuello y espina dorsal asociados a contracturas patológicas.

Alternativo en la profilaxis del dolor de cabeza en migraña crónica severa que no ha respondido a la terapia convencional.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto Versión CCDS 23, Mayo 2023 allegado mediante radicado 20231261474
- IPP Versión CCDS 23, Mayo 2023 allegado mediante radicado 20231261474

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20231261474 el interesado solicita modificación de indicaciones, dosificación / grupo etario y reacciones adversas, y aprobación de inserto e IPP Versión CCDS 23, Mayo 2023 allegados mediante Radicado 20231261474, para el medicamento Botox® 200 U, principio activo Clostridium botulinum Tipo A complejo de neurotoxina 200 U (900kD), en la nueva indicación: *“Prominencia del músculo facial inferior: Indicado para la mejora del aspecto de la prominencia del músculo masetero en adultos”*.

Como evidencia de eficacia y seguridad, el interesado allega tres estudios clínicos:

**Estudio 1789-301-008 (M21-415):** Estudio fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de 18 meses, que comparó la seguridad y eficacia de Botox con placebo en sujetos con prominencia del músculo masetero (MMP) bilateral. Compuesto por dos periodos: período 1 comprendido entre los días 1 al 180, tratamiento único, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo; período 2 comprendido entre los días 180 a 540, tratamiento abierto, con hasta 2 retratamientos de Botox para sujetos que cumplieron con los criterios de retratamiento y período de seguimiento de seguridad. La eficacia fue evaluada mediante la mejora  $\geq 2$  grados con respecto al valor inicial en el día 90, según las evaluaciones del investigador de la Escala de prominencia del músculo masetero – MMPS (5 grados de gravedad: 1 = mínima, 2 = leve, 3 = moderada, 4 = marcada, 5 = muy marcada). El análisis de eficacia se realizó utilizando la población modificada por intención de tratar (mITT) (N = 370 participantes, 92 en el grupo placebo y 278 en el grupo Botox 72 U) que consiste en todos los sujetos aleatorizados con al menos 1 evaluación MMPS post-basal. Los respondedores de MMPS tratados con Botox en el día 90 (MMPS  $\geq$  mejora de 2 grados desde el inicio) fueron de 142 participantes (51.2%) en el grupo Botox versus 2 (2.2%) valor  $p < 0.0001$ . Los respondedores de MMPS tratados con Botox en el día 90 para todas las definiciones ( $\geq$  mejora de 2 grados, grado  $\leq 3$  de MMPS  $\geq$  mejoría de 1 grado) tuvieron

363

Acta No. 06 de 2025 SEMPB Cuarta parte  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

duraciones de respuesta medianas que variaron de 176 a 268 días, respectivamente (aproximadamente de 6 a 9 meses).

También se incluyeron medidas adicionales validadas de resultados informados por el paciente (PRO) para evaluar los signos MMP como *Lower Facial Shape Questionnaire* (LFSQ) medido por el cambio medio por mínimos cuadrados (LS):

- LFSQ - Evaluación de signos (LFSQ-SA): Al día 90 se presentó una disminución con Botox 72 U en comparación con placebo de -4.35 frente a -0.78, p nominal < 0.0001, continuando hasta el día 180 (P nominal < 0.0001).
- LFSQ – Evaluación de impacto psicosocial (LFSQ-IA): Al día 90 se presentó una disminución con Botox 72 U en comparación con placebo de -7.23 frente a -1.14, p nominal < 0.0001, continuando hasta el día 180 (P nominal < 0.0001).
- LFSQ - Evaluación de satisfacción con la apariencia y el impacto psicosocial (LFSQ-SAT): Al día 90 se presentó una mejora en el dominio “apariencia” con Botox 72 U en comparación con placebo de 4.26 frente a 0.56, p nominal < 0.0001 y una mejora en el dominio “psicosocial” de 2.86 frente a 0.25, p nominal < 0.0001.
- LFSQ – Evaluación de satisfacción con el tratamiento (LFSQ-TXSAT): Al día 90 la proporción de sujetos que se declararon muy satisfechos o satisfechos fue mayor en el grupo de Botox 72 U en comparación con el grupo de placebo (53.9% frente a 4.5%, P nominal < 0.0001).

*Participant Global Impression of Bother* (PGIB) para evaluar la molestia a partir de la apariencia de la parte inferior del rostro: En la línea de base, las puntuaciones medias de PGIB fueron similares entre los grupos de Botox 72 U y placebo, con una puntuación media de 3.0 (molestia considerable) en ambos grupos. Al día 90 se presentó una disminución con Botox 72 U en comparación con placebo de -1.42 frente a -0.25, P nominal < 0.0001, continuando hasta el día 180 (P nominal < 0.0001).

Con respecto a la seguridad, el evento adverso relacionado con el tratamiento notificado con mayor frecuencia fue el trastorno de la masticación. Se notificó abultamiento paradójico del músculo masetero en 7 sujetos después del tratamiento con Botox, fueron de gravedad leve y relacionados con el tratamiento del estudio. Todos los sujetos se recuperaron, pero uno abandonó el estudio debido a este evento. No se produjeron fallecimientos durante el estudio.

**Estudio 191622-130:** Estudio de apoyo fase II, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, de escalada de dosis (24 U, 48 U, 72 U y 96 U) en adultos de hasta 50 años con MMP simétrico bilateral de grado 4 o grado 5 según lo determinado por el investigador utilizando el MMPS. El estudio tuvo 187 participantes: 37 en el grupo placebo y 150 en el grupo Botox (37, 37, 38 y 38, en los grupos de 24 U, 48 U, 72 U y 96 U, respectivamente). Los sujetos que cumplieron con los criterios de retratamiento podrían recibir 1 retratamiento adicional (máximo de hasta 2 tratamientos durante el estudio). El criterio principal de valoración de eficacia fue el cambio desde el inicio en el volumen facial inferior en el día 90 calculado utilizando modelos de imágenes tridimensionales (3D) del sistema

de fotografía digital Vectra M3 (en adelante, imágenes 3D Vectra). El criterio de valoración secundario de eficacia fue el logro del grado  $\leq 3$  de MMPS en el día 90.

El análisis de eficacia se realizó utilizando la población mITT (N = 187), que consistió en todos los sujetos aleatorizados con al menos 1 evaluación post-basal de MMPS. El cambio desde el inicio en el volumen facial inferior (cm<sup>3</sup>) utilizando imágenes 3D Vectra en el día 90 (población mITT): Media LS = -8.20 (Botox 96 U), -7.41 (Botox 72 U), -6.84 (Botox 48 U), -4.40 (Botox 24 U) versus -0.52 (Placebo); Mediana = -8.00 (Botox 96 U), -6.24 (Botox 72 U), -5.82 (Botox 48 U), -4.48 (Botox 24 U) versus -0.09 (Placebo). Con respecto a MMPS Grado  $\leq 3$  = 89.5% (34/38 - Botox 96 U), 89.5% (34/38 - Botox 72 U), 83.3% (30/36 - Botox 48 U), 66.7% (24/36 - Botox 24 U) versus 35.1% (13/37 - Placebo).

La mediana de duración del tiempo hasta la pérdida del estado del respondedor en los grupos de Botox para todas las definiciones de respondedores de MMPS (es decir, MMPS Grado  $\leq 3$ ,  $\geq$  mejoría de 1 grado  $\geq$  mejora de 2 grados) fue de aproximadamente 6 a 9 meses para Botox 72 U.

**Estudio 1789-202-008:** Estudio de apoyo fase IIb, doble ciego, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de tratamiento único, que evaluó la seguridad y eficacia de dosis única de Botox (48 u o 72 U) en sujetos con MMP bilateral. El estudio tuvo 150 participantes: 48 en el grupo placebo y 102 en el grupo Botox (53 y 49 en los grupos 48 U y 72 U, respectivamente). El criterio principal de valoración de eficacia fue el logro del grado  $\leq 3$  de MMPS en el día 90, según las evaluaciones del investigador de la gravedad de MMP utilizando MMPS.

El análisis de eficacia se realizó utilizando la población mITT (N = 145), que consiste en todos los sujetos aleatorizados con al menos 1 evaluación MMPS post-basal. Los respondedores de MMPS tratados con Botox en el día 90 (MMPS  $\leq 3$ ) fueron de 42 (91.3%) en el grupo Botox 72 U, 48 (90.6%) en el grupo Botox 48 U versus 10 (21.7%) en el grupo placebo. El efecto máximo de una reducción clínicamente significativa de MMP para MMPS Grado  $\leq 3$  se observó en el día 90 y una respuesta sostenida continuó hasta el día 180 tanto para las dosis de BOTOX 48 U como para BOTOX 72 U versus placebo, según lo evaluado por el investigador.

Teniendo en cuenta la justificación del desarrollo del producto y los criterios de inclusión y de exclusión utilizados en los estudios que soportan la indicación propuesta, la Sala considera que se trata de una indicación con fines cosméticos para un medicamento incluido en Normas Farmacológicas que tiene diversas indicaciones médicas. La Sala recomienda aprobar como indicación cosmética la solicitada, por tanto, las indicaciones para el producto de la referencia así:

#### Indicaciones terapéuticas:

Tratamiento de la hiperactividad muscular en las siguientes patologías:

#### Oftalmología:

- Blefaroespasma esencial benigno o asociado a distonía
- Estrabismo
- Distonía focal.

**Neurología:**

- Parálisis cerebral
- Tremor esencial que no ha respondido a otros tratamientos orales
- Espasticidad
- Distonías
- Mioclonías que cursen con fenómenos distónicos
- Espasmo hemifacial;
- Cefalea tensional;
- Torticolis espasmódica.
- Alternativo en la profilaxis del dolor de cabeza en migraña crónica

**Urología:**

- Hiperactividad del musculo detrusor de la vejiga.

**Otorrinolaringología:**

- Temblor palatal esencial;
- Disfonía espasmódica.

**Dermatología:**

- Hiperhidrosis refractaria a tratamientos convencionales.

**Traumatología/Ortopedia:**

- Padecimientos espásticos, dolor en espalda, cuello y espina dorsal asociado a contracturas patológicas.

**Trastornos maxilo-faciales**

- Bruxismo temporo-maxilar severo cuando las terapias convencionales no han producido resultados satisfactorios.

**Proctología: Fisura anal.**

**Gastroenterología: Acalasia en casos de que no pueda hacerse dilatación neumática o cirugía.**

**Indicaciones cosméticas en adultos:**

**- Líneas glabellares, frontales y laterales del canthus (patas de gallo) moderadas a severas asociadas a la actividad de los músculos faciales.**

**- Prominencia bilateral del músculo masetero grado 4 o 5.**

**Modificación de dosificación / grupo etario**

**Administración: BOTOX® está indicado para uso intramuscular, intradérmico o intradetrusor de acuerdo al uso indicado.**

### **General**

**BOTOX® debe ser administrado solo por médicos con la calificación apropiada y con experiencia en el tratamiento y en el uso del equipo necesario.**

**Los niveles de dosis óptimos y el número de sitios de inyección por músculo no han sido establecidos para todas las indicaciones. La dosis exacta y el número de sitios de inyección deberán ser determinados de acuerdo con las necesidades del paciente con base en el tamaño, el número y la ubicación de los músculos involucrados, en la severidad de la enfermedad, en la presencia de debilidad muscular local, en la respuesta al tratamiento previo y en la condición médica del paciente.**

**Como con cualquier tratamiento con medicamento, la administración inicial en un paciente sin experiencia previa al tratamiento deberá comenzar con la dosis más baja recomendada. Si fuese necesario, dicha dosis puede ser incrementada gradualmente en tratamientos subsecuentes hasta alcanzar la dosis máxima generalmente estudiada o indicada.**

**En general, BOTOX® no deberá ser inyectado con una frecuencia mayor a un tratamiento cada tres meses. Se deben seguir las indicaciones específicas con respecto a la dosis y a la administración.**

**Si bien no hay datos disponibles derivados de estudios clínicos controlados acerca del tratamiento concurrente de múltiples indicaciones, en general, como consideración práctica al tratar a pacientes adultos (incluyendo el tratamiento para múltiples indicaciones), la dosis acumulativa máxima no deberá exceder 400 U en un intervalo de 3 meses. En el tratamiento de paciente pediátricos, la dosis acumulativa máxima en un intervalo de 3 meses, generalmente no deberá exceder 8 U/kg de peso corporal o 300 U, eligiendo el menor de los dos valores. Los resultados clínicos (incluyendo los riesgos) para dosis más elevadas en los diferentes grupos de edad no han sido establecidos completamente.**

**El término “Unidad” (U) en el cual se basa la dosis es una medición específica de la actividad de la toxina que es propia de la formulación de toxina botulínica tipo A de Allergan. Por lo tanto, las U utilizadas para describir la actividad de BOTOX® son diferentes de las utilizadas para describir la actividad de otras preparaciones de toxina botulínica y las U representativas de la actividad de BOTOX®, no son intercambiables con las U de otros productos.**

**Las dosis para los pacientes mayores de 65 años son las mismas que para los adultos más jóvenes. La administración inicial deberá comenzar con la dosis más baja recomendada para la indicación específica.**

**La seguridad y eficacia de BOTOX® no ha sido establecida en niños menores de 2 años, para la indicación de espasticidad de las extremidades superiores e inferiores asociada con parálisis cerebral, en niños menores de 12 años para las indicaciones de blefaroespasma, espasmo hemifacial, estrabismo, disfonía espasmódica o hiperhidrosis, en pacientes menores de 16 años para la indicación de distonía cervical ni en pacientes**

menores de 18 años para las indicaciones de espasticidad de las extremidades superiores e inferiores asociada con accidente cerebrovascular, cefaleas en migraña crónica, vejiga hiperactiva, hiperactividad neurogénica del detrusor, arrugas en la parte superior del rostro, o la prominencia del músculo masetero.

En investigaciones clínicas, BOTOX® reconstituido ha sido inyectado utilizando una aguja estéril calibre 25 a 33, de longitud apropiada para el músculo esquelético y para las indicaciones dermatológicas. La localización del músculo objetivo mediante guía electromiográfica, estimulación del nervio o técnicas ecográficas pueden ser útiles. Las inyecciones intradetrusor son realizadas bajo visualización directa vía cistoscopio con una aguja apropiada.

Se recomienda que BOTOX® sea usado para un único uso y en una única sesión de tratamiento. Para instrucciones más específicas sobre la dilución, manejo y disposición de residuos del producto ver sección Instrucciones de Uso, Manejo y Disposición.

#### Indicaciones terapéuticas:

##### Blefaroespasmó:

La dosis recomendada inicial es de 1.25 a 2.5 U (volumen de 0.05 mL a 0.1 mL en cada sitio) inyectadas en el orbicular medial y lateral del párpado superior y en el orbicular lateral del párpado inferior.

Puede que el evitar la inyección cerca del elevador palpebral superior reduzca la incidencia de ptosis del párpado. Puede que el evitar la inyección en el párpado inferior medial (reduciendo así la difusión al oblicuo inferior) reduzca la incidencia de diplopía. Puede presentarse con frecuencia equimosis en los tejidos blandos de los párpados. Ello puede ser minimizado aplicando presión ligera al sitio de inyección inmediatamente después de la administración.

En general, el efecto inicial de las inyecciones es observado dentro de 3 días y el efecto pico es alcanzado una a dos semanas después del tratamiento. Cada tratamiento dura aproximadamente 3 meses, una vez transcurridos los cuales, el procedimiento puede ser repetido según sea necesario.

La dosis inicial no deberá exceder 25 U por ojo. En las sesiones de tratamiento sucesivas, la dosis puede ser incrementada al doble en comparación con la dosis administrada previamente, si se considera que la respuesta al tratamiento inicial fue insuficiente (definida como un efecto que dura menos de dos meses). Sin embargo, en la mayoría de las situaciones, parece haber un aumento mínimo del beneficio al inyectar más de 5 U por sitio.

En general, la dosis acumulativa de BOTOX® para el tratamiento del blefaroespasmó no deberá exceder 200 U en un periodo de 2 meses.

### **Espasmo Hemifacial:**

Los pacientes con espasmo hemifacial o trastornos del nervio craneal VII deberán ser tratados como los pacientes con blefaroespasmo unilateral, inyectándose otros músculos faciales afectados (corrugador, cigomático mayor, orbicular de la boca) según sea necesario. En general, la dosis acumulativa de BOTOX® para el tratamiento de espasmo hemifacial no deberá exceder 200 U en un periodo de 2 meses.

### **Estrabismo:**

BOTOX® debe ser inyectado, en los músculos extraoculares, siendo necesaria orientación electromiográfica. Para preparar el ojo para una inyección de BOTOX®, se recomienda la administración de varias gotas de un anestésico local y un descongestionante ocular varios minutos antes de la inyección.

Dosis iniciales: utilícense las dosis más bajas para el tratamiento de desviaciones leves y dosis más elevadas para desviaciones más pronunciadas.

1. Para músculos verticales y para estrabismo horizontal de menos de 20 dioptrías de prisma: 1.25 a 2.5 U (0.05 a 0.10 mL) en cualquier músculo individual dado.
2. Para estrabismo horizontal de 20 a 50 dioptrías de prisma: 2.5 a 5 U (0.10 a 0.20 mL) en cualquier músculo individual dado.
3. Para parálisis del nervio craneal VI que persiste durante un mes o más: 1.25 a 2.5 U (0.05 a 0.10 mL) en el recto medial.

Las dosis iniciales de BOTOX® suelen inducir parálisis de los músculos inyectados una a dos semanas después de la inyección. La intensidad de la parálisis se incrementa durante la primera semana. La parálisis dura 2 a 6 semanas y se resuelve gradualmente a lo largo de un periodo similar.

Las correcciones excesivas de más de 6 meses de duración han sido raras.

Aproximadamente la mitad de los pacientes tratados necesitará dosis adicionales debido a una respuesta clínica inadecuada del músculo después de la dosis inicial o debido a factores mecánicos tales como restricciones o desviaciones altas, o a la falta de fusión motora binocular para estabilizar la alineación. Se recomienda que los pacientes sean valorados 7-14 días después de cada inyección para evaluar el efecto de la dosis aplicada. Las dosis subsecuentes para los pacientes que experimenten parálisis completa del músculo objetivo deberán ser comparables a la dosis inicial. Las dosis subsecuentes para los pacientes que experimenten parálisis incompleta del músculo objetivo pueden ser incrementadas hasta dos veces, en comparación con la dosis administrada previamente. No se deberán administrar nuevas inyecciones hasta que los efectos de la dosis anterior hayan desaparecido, como lo evidencia el retorno de la función del músculo inyectado y de los músculos adyacentes.

La dosis máxima recomendada en forma de una inyección única para cualquier músculo individual determinado es de 25 U. El volumen recomendado de inyección de BOTOX® para el tratamiento del estrabismo es de 0.05 mL a 0.15 mL por músculo.

#### Distonía Cervical:

El tratamiento de la distonía cervical puede incluir, aunque sin limitarse a, la inyección de BOTOX® en el esternocleidomastoideo, el elevador de la escápula, los escalenos, el esplenio de la cabeza, el semiespinal, el largo y/o el trapecio o trapecios. En caso de haber cualquier dificultad para aislar los músculos individuales, las inyecciones deberán ser realizadas por un médico experimentado empleando asistencia electromiográfica.

En un estudio clínico controlado, las dosis variaron entre 95 y 360 U (con una media aproximada de 240 U). Como es el caso con cualquier tratamiento con un fármaco, la dosis inicial en un paciente sin experiencia previa al tratamiento deberá comenzar con la dosis más baja recomendada. No se deberán administrar más de 50 U en un sitio individual determinado. Puede que el limitar la dosis total inyectada en los músculos esternocleidomastoideos a 100 U o menos reduzca la incidencia de disfagia. El número óptimo de sitios de inyección depende del tamaño del músculo.

Por lo general, la mejoría clínica suele tener lugar dentro de las primeras dos semanas después de la inyección. El beneficio clínico máximo suele presentarse antes de que transcurran seis semanas después de la inyección. No se recomienda que los intervalos de tratamiento sean menores a dos meses. La duración del efecto benéfico reportada en estudios clínicos ha mostrado una variación sustancial (de 2 a 32 semanas) y típicamente ha sido de 12 a 16 semanas, aproximadamente. En general, la dosis acumulativa máxima para distonía cervical no deberá exceder 360 U en un intervalo de 3 meses.

#### Espasticidad focal asociada a Parálisis Cerebral Pediátrica

Antes de la inyección de Botox® deberá realizarse identificación de los objetivos del tratamiento y de los músculos específicos responsables del patrón limitante de espasticidad. Es necesario un examen clínico para evaluar a los músculos en un patrón de espasticidad focal y es posible que el uso de electromiografía, ultrasonido muscular o estimulación eléctrica aumente la precisión de las inyecciones de Botox®.

En pacientes pediátricos, la máxima dosis acumulativa en un intervalo de 3 meses por lo general no debe exceder 8.0 U/kg de peso corporal o 300 U, eligiendo el menor de los dos valores.

En estudios clínicos para el tratamiento de la espasticidad de las extremidades superiores, la dosis por músculo varió entre 0.5 y 2.0 U/kg de peso corporal en las extremidades superiores por sesión de tratamiento. La dosis total varió entre 3.0 y 8.0 U/kg de peso corporal y no excedió de 300 Unidades dividido entre los músculos seleccionados en cualquier sesión de tratamiento. En estudios clínicos para el tratamiento de la deformidad en pie equino, la dosis por músculo varió de 2.0 a 4.0 Unidades/kg de peso corporal en las extremidades inferiores por sesión de tratamiento. La dosis total fue de 4.0 U/kg de peso

370

Acta No. 06 de 2025 SEMPB Cuarta parte  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

corporal o 200 Unidades (la que fuera menor) dividida entre uno o dos sitios en el músculo gastrocnemio medial y lateral de una o las dos piernas en cualquier sesión de tratamiento. Puede que, después de la inyección inicial en el músculo gastrocnemio, sea necesario considerar incluir al tibial anterior o al tibial posterior para una mejoría adicional de la posición del pie al golpear el talón y al permanecer de pie.

| Músculos de extremidad superior | Dosis en unidades/kg/músculo | Número de inyecciones por músculo |
|---------------------------------|------------------------------|-----------------------------------|
| Biceps Braquial                 | 0.5 - 2.0                    | 2-4 sitios                        |
| Braquialis                      | 0.5 - 2.0                    | 1-2 sitios                        |
| Braquiorradial                  | 0.5 - 2.0                    | 1-2 sitios                        |
| Flexor ulnar del carpo          | 0.5 - 2.0                    | 1-2 sitios                        |
| Flexor radial del carpo         | 0.5 - 2.0                    | 1-2 sitios                        |
| Pronador redondo                | 0.5 - 2.0                    | 1-2 sitios                        |
| Pronador cuadrado               | 0.5 - 2.0                    | 1-2 sitios                        |
| Flexor profundo de los dedos    | 0.5 - 2.0                    | 1 sitio                           |
| Flexor superficial de los dedos | 0.5 - 2.0                    | 1 sitio                           |
| Flexor largo del pulgar         | 0.5 - 2.0                    | 1 sitio                           |
| Flexor corto del pulgar         | 0.5 - 2.0                    | 1 sitio                           |
| Oponente del pulgar             | 0.5 - 2.0                    | 1 sitio                           |
| Aductor del pulgar              | 0.5 - 2.0                    | 1 sitio                           |

| Músculos de extremidad inferior   | Dosis en unidades/kg/músculo | Número de inyecciones por músculo |
|---|------------------------------|-----------------------------------|
| Aductores de la cadera (aductor largo, aductor corto, aductor magno, isquiotibiales mediales) | 4.0                          | 2 sitios                          |
| Gastrocnemio  | 2.0                          | 1-2 sitios                        |
| Medial  | 2.0                          | 1-2 sitios                        |
| Lateral   |                              |                                   |

Por lo general, la mejoría clínica se presenta dentro de las dos primeras semanas después de la inyección. Se deberán administrar nuevas dosis cuando el efecto clínico de una inyección previa haya disminuido, pero típicamente la frecuencia de inyección no deberá exceder un tratamiento cada tres meses. El grado de espasticidad muscular en el momento de la reinyección puede llegar a hacer necesarias alteraciones de la dosis de Botox® y de los músculos a inyectar.

**Espasticidad focal de las extremidades superiores asociada con accidente cerebrovascular en adultos:**

En estudios clínicos controlados y abiertos se utilizaron las siguientes dosis para los músculos individuales (dosis máxima total de 400 U por sesión de tratamiento):

| Músculo                         | Dosis Total; Número de Sitios |
|---------------------------------|-------------------------------|
| Biceps braquial                 | 100 - 200 U; 1 a 4 sitios     |
| Flexor profundo de los dedos    | 15 - 50 U; 1-2 sitios         |
| Flexor superficial de los dedos | 15 - 50 U; 1-2 sitios         |
| Flexor radial del carpo         | 15 - 60 U; 1-2 sitios         |
| Flexor ulnar del carpo          | 10 - 50 U; 1-2 sitios         |
| Aductor del pulgar              | 20 U; 1-2 sitios              |
| Flexor largo del pulgar         | 20 U; 1-2 sitios              |

En estudios clínicos controlados, abiertos y en estudios no controlados se administraron dosis que usualmente variaron entre 200 y 240 U en los músculos flexores y de la muñeca

(las cuales fueron divididas entre los músculos seleccionados) en una sesión de tratamiento dada.

En estudios clínicos controlados, la mejoría del tono muscular se presentó dentro de las primeras dos semanas, observándose por lo general el efecto pico dentro de un periodo de 4 a 6 semanas.

En un estudio de continuación abierto no controlado, la mayoría de los pacientes recibió una nueva inyección después de un intervalo de 12 a 16 semanas, cuando el efecto sobre el tono muscular había disminuido. Los pacientes en cuestión recibieron hasta cuatro inyecciones (con una dosis acumulativa máxima de 960 U) a lo largo de 54 semanas. Si el médico tratante lo considera apropiado, es posible administrar nuevas dosis cuando el efecto de una inyección previa haya disminuido. Por lo general, las nuevas inyecciones no deberán ser administradas antes de 12 semanas. El grado y el patrón de espasticidad muscular en el momento de la reinyección pueden llegar a hacer necesarias alteraciones de la dosis de BOTOX® y de los músculos a inyectar. Se deberá utilizar la dosis eficaz más baja.

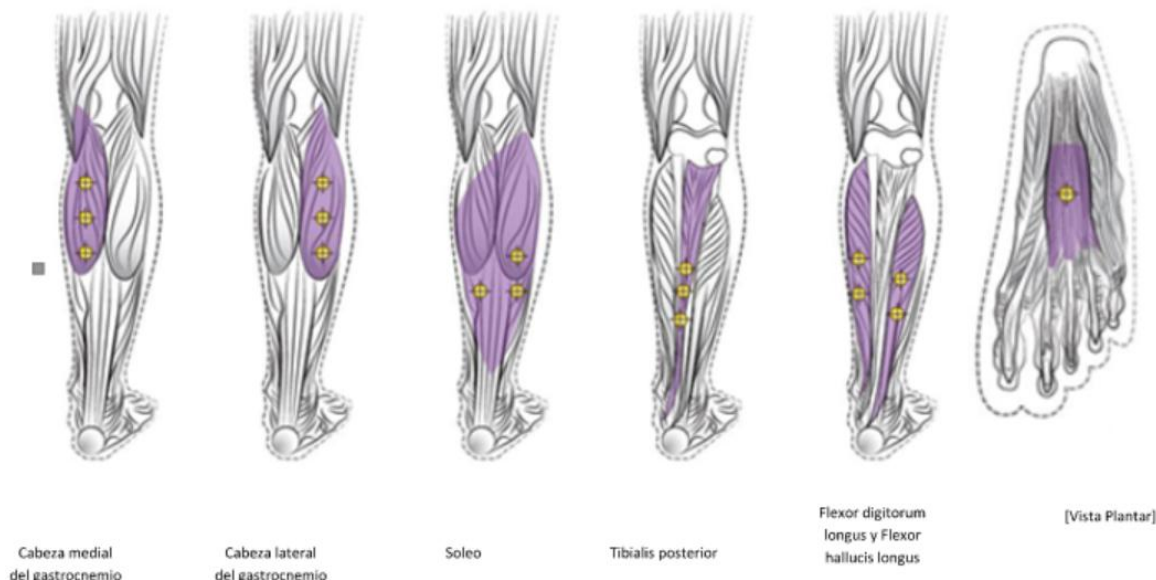
**Espasticidad Focal de las extremidades inferiores asociada con accidente cerebrovascular en adultos:**

La dosis recomendada para el tratamiento de la espasticidad de las extremidades inferiores que involucra el tobillo y dedos del pie en adultos es de 300 U – 400 U, distribuidas entre los músculos afectados (ver tabla y figura a continuación). Si el médico tratante lo considera apropiado, se puede repetir el tratamiento con Botox® cuando el efecto de una inyección previa haya disminuido, pero no antes de que hayan transcurrido 12 semanas desde la administración de la inyección anterior. El grado y el patrón de espasticidad muscular en el momento de la reinyección puede requerir alteraciones en la dosis de BOTOX® y los músculos a inyectar.

**Tabla: Dosificación de Botox® por músculo para espasticidad de las extremidades inferiores en adultos**

| Músculo                 | Dosis recomendada<br>Dosis total; Número de Sitios |
|-------------------------|--|
| Gastrocnemio            |  |
| Cabeza medial           | 75 Unidades; 3 sitios                              |
| Cabeza lateral          | 75 Unidades; 3 sitios                              |
| Soleo                   | 75 Unidades; 3 sitios                              |
| Tibial Posterior        | 75 Unidades; 3 sitios                              |
| Flexor hallucis longus  | 50 Unidades; 2 sitios                              |
| Flexor digitorum longus | 50 Unidades; 2 sitios                              |
| Flexor digitorum brevis | 25 Unidades; 1 sitio                               |

**Figura: Sitios de inyección para espasticidad de las extremidades inferiores en adultos**



### Disfonía Espasmódica:

A menos que la inyección sea realizada bajo visualización directa, se utiliza una aguja electromiográfica recubierta con Teflón y la inyección es realizada empleando orientación electromiográfica. Para la disfonía espasmódica aductora, la dosis inicial recomendada es de 1.0 a 2.5 U en un volumen de 0.1 mL inyectado en cada músculo tiroaritenideo. En los tratamientos subsecuentes, la dosis puede ser ajustada alterando la concentración de acuerdo a las características del paciente y de la respuesta a la terapia previa. Puede que en ocasiones un paciente necesite hasta 3 U por cuerda vocal. Sin embargo, con el paso de los años de tratamiento, muchos pacientes han reducido su dosis hasta una dosis tan baja como 0.2 U por músculo tiroaritenideo.

Para el tratamiento de la disfonía espasmódica abductora se suelen inyectar 2.0 a 5.0 U de BOTOX® unilateralmente en un músculo cricoaritenideo posterior a través de un abordaje transcricoideo, supracricoideo o retrocricoideo lateral.

La inyección suele ser administrada con el paciente en posición supina y con una almohada pequeña colocada bajo los hombros para mejorar la exposición laríngea. Para la disfonía espasmódica aductora se identifican los puntos de referencia de la superficie laríngea, incluyendo el cartílago tiroides y cricoides, y en particular el pequeño hueco de la membrana cricotiroidea. La identificación precisa de los puntos de referencia es una parte crítica de este procedimiento y puede llegar a resultar difícil en los individuos con cuello grueso.

También para el tratamiento de la disfonía espasmódica aductora, la aguja de registro EMG es avanzada en la línea media a través de la membrana cricotiroidea, dirigiendo la aguja en dirección rostral y con un ángulo aproximado de 30° en dirección lateral hacia el músculo tiroaritenideo designado. Para un procedimiento bilateral, la aguja es redirigida

hacia el músculo contralateral correspondiente. Una vez dentro del músculo, la actividad electromiográfica de inserción es audible y la colocación puede ser confirmada pidiendo al paciente que articule una “e”. Una vez confirmada la colocación de la aguja se inyecta la dosis requerida de BOTOX® en un volumen de 0.1 mL (por lo general sin exceder 5 U).

En todos los casos de disfonía espasmódica abductora, se deberá realizar una endoscopia antes de cada tratamiento para evaluar la actividad dinámica de cada cuerda vocal y el tamaño de la vía aérea al nivel de la glotis. Típicamente se elige al músculo cricoaritenoides posterior (PCA) del lado más activo para la terapia. Se deberá utilizar un abordaje retrocricoideo en el cual la aguja de inyección, la cual contiene entre 2 y 5 U de BOTOX® en un volumen de 0.1 mL, es dirigida hacia el PCA describiendo una curva al nivel del cartilago cricoides para posicionarla detrás de la laringe. La laringe puede ser rotada lateralmente en el lado apropiado para mejorar el acceso. Para confirmar la colocación de la aguja, el paciente inhala con fuerza para activar el PCA, lo cual produce un patrón de interferencia EMG característico. A continuación se efectúa la inyección de BOTOX®. Se recomienda realizar exclusivamente inyecciones unilaterales en cada sesión de tratamiento. La determinación del PCA que debe ser inyectado en una sesión de tratamiento dada es realizada a través de una revisión endoscópica previa. Las sesiones de tratamiento son llevadas a cabo exclusivamente cuando la cuerda no inyectada presenta suficiente movimiento para prevenir estridor en el caso de que la cuerda inyectada se vuelva inmóvil. Ocasionalmente, un paciente con disfonía espasmódica abductora presentará un aumento de la actividad del músculo cricotiroideo —la cual también puede ser evaluada por EMG— y posiblemente se beneficiará de inyecciones suplementarias en dicho músculo.

Por lo general, el efecto pico es observado dentro de los 7 días posteriores a una inyección.

#### Hiperhidrosis:

**Hiperhidrosis axilar primaria:** La dosis inicial recomendada es de 50 U de BOTOX® es inyectada intradérmicamente utilizando una aguja calibre 30 en alícuotas de 0.1 a 0.2 mL distribuidas uniformemente en múltiples sitios (10-15) con una separación aproximada de 1-2 cm entre si dentro del área hiperhidrótica de cada axila. El área hiperhidrótica puede ser definida utilizando técnicas de tinción estándar, por ejemplo, la prueba de yodo-almidón de Minor. BOTOX® es reconstituido con solución salina al 0.9% libre de preservantes (100 U/4 mL). Cada dosis es inyectada a una profundidad aproximada de 2 mm y en un Angulo de 45 grados respecto a la superficie de la piel con el lado del bisel hacia arriba para minimizar la filtración y para asegurar que el líquido inyectado permanezca dentro de la dermis.

Por lo general, la mejoría clínica suele presentarse dentro de la primera semana posterior a la inyección. La duración media de la respuesta después de tratamientos repetidos (hasta 4 tratamientos en pacientes tratados con 50 U de BOTOX®) fue de 6-8 meses.

Es posible administrar una nueva inyección de BOTOX® cuando el efecto clínico de una inyección previa haya disminuido y el médico tratante lo considere necesario. Las

inyecciones no deberán ser repetidas con una frecuencia que exceda un tratamiento cada dos meses.

### **Hiperactividad del Músculo Detrusor de la Vejiga:**

#### ***Trastornos de la vejiga***

Los pacientes no deberán presentar infección en el tracto urinario antes del tratamiento. Deberán administrarse antibióticos profilácticos 1-3 días antes del tratamiento, en el día del tratamiento, y 1-3 días después del tratamiento.

Generalmente se recomienda que los pacientes discontinúen el tratamiento antiplaquetario al menos tres días antes del procedimiento de inyección. Los pacientes con terapia anti-coagulante deben ser controlados adecuadamente para disminuir el riesgo de sangrado.

#### **Vejiga Hiperactiva:**

Debe realizarse una instilación intravesical de anestésico local diluido con o sin sedación antes de la inyección, de conformidad con la práctica local. Si se realiza una instilación local de anestésico, la vejiga debe ser drenada e irrigada con solución salina estéril antes de la inyección.

La dosis recomendada es 100 Unidades de BOTOX®. La dilución recomendada es 100 Unidades/10 mL con solución salina no preservada 0.9%. Elimine cualquier sobrante de solución salina. BOTOX® reconstituido (100 Unidades/10 mL) es inyectado en el músculo detrusor por medio de un citoscopio flexible o rígido, evitando el trigono. La vejiga debe ser instilada con suficiente solución salina para lograr una adecuada visualización para las inyecciones, pero debe evitarse la sobredistensión.

La aguja de inyección deberá llenarse con aproximadamente 1 mL de BOTOX® reconstituido antes de iniciar las inyecciones (dependiendo de la longitud de la aguja) para remover el aire atrapado. La aguja deberá ser insertada aproximadamente 2 mm en el detrusor y se deberán realizar 20 inyecciones de 0.5 mL cada una (para un volumen total de 10 mL) con una separación aproximada de 1 cm entre sí (vea la figura). Para la inyección final, se deberá inyectar aproximadamente 1 mL de solución salina normal estéril para administrar la dosis completa. Después de la administración de las inyecciones, la solución salina utilizada para la visualización de la pared de la vejiga no deberá ser drenada para que los pacientes puedan demostrar su capacidad de evacuar antes de abandonar la clínica. El paciente deberá ser observado durante 30 minutos como mínimo después de las inyecciones y hasta que haya ocurrido una evacuación espontánea.

La mejoría clínica puede presentarse dentro de un periodo de 2 semanas. Los pacientes deberán ser considerados para una nueva administración cuando el efecto clínico de las inyecciones previas haya disminuido (la duración media, en estudios clínicos de Fase 3, fue de 166 días [~24 semanas]), pero no antes de 3 meses después de la administración anterior, en la vejiga.

La duración general media de la respuesta fue ~212 días (~30 semanas) basado en los pacientes que recibieron tratamientos únicamente con BOTOX® 100 Unidades de los estudios pivotaes a través del estudio de extensión abierto (N=438).

**Hiperactividad Neurogénica del Detrusor:**

Es posible utilizar una instilación intravesical de un anestésico local diluido con o sin sedación, o anestesia general antes de la inyección de conformidad con la práctica local. Si se lleva a cabo una instilación de un anestésico local, la vejiga deberá ser drenada e irrigada con solución salina estéril antes de la inyección. La dosis recomendada es de 200 U de BOTOX®.

**Botox® 100 U:**

Reconstituya dos viales de 100 U de BOTOX® con 6 mL de solución salina al 0.9% libre de preservantes cada uno y mezcle suavemente el contenido de cada vial. Extraiga 4 mL de cada vial a dos jeringas de 10 mL. Extraiga los 2 mL restantes de cada vial a una tercera jeringa de 10 mL.

Complete la reconstitución añadiendo 6 mL de solución salina al 0.9% libre de preservantes a cada una de las jeringas de 10 mL y mezcle con cuidado. Siguiendo el procedimiento anterior se obtendrán tres jeringas de 10 mL que contendrán 10 mL (~67 U) cada una, para un total de 200 U de BOTOX® reconstituido. Utilice el producto inmediatamente después de su reconstitución en la jeringa. Deseche toda solución salina no utilizada.

**Botox® 200 U:**

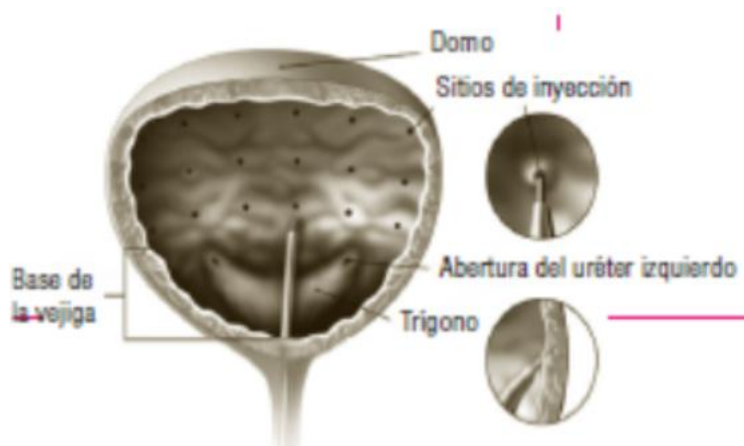
Reconstituya un vial de 200 U de BOTOX® con 6 mL de solución salina al 0.9% libre de preservantes y mezcle suavemente el contenido del vial. Extraiga 2 mL del vial a cada una de tres jeringas de 10 mL. Complete la reconstitución adicionando 8 mL de solución salina al 0.9% libre de preservantes a cada una de las jeringas de 10 mL y mezcle con cuidado. Siguiendo el procedimiento anterior se obtendrán tres jeringas de 10 mL que contendrán 10 mL (~67 U) cada una, para un total de 200 U de BOTOX® reconstituido. Utilice el producto inmediatamente después de su reconstitución en la jeringa. Deseche toda solución salina no utilizada.

BOTOX® reconstituido (200 U/30 mL) es inyectado en el músculo detrusor por medio de un cistoscopio flexible o rígido evitando el trígono. La vejiga deberá ser instilada con suficiente solución salina para obtener una visualización adecuada para las inyecciones, pero se deberá evitar una distensión excesiva.

La aguja de inyección deberá ser llenada con aproximadamente 1 mL, antes del inicio de las inyecciones (dependiendo de la longitud de la aguja) para eliminar todo aire presente. La aguja deberá ser insertada aproximadamente 2 mm en el detrusor y se deberán realizar 30 inyecciones de 1 mL cada una (para un volumen total de 30 mL) con una separación aproximada de 1 cm entre sí (vea la figura). Para la inyección final, se deberá inyectar aproximadamente 1 mL de solución salina normal estéril para administrar la dosis completa. Después de la administración de las inyecciones, la solución salina utilizada

para la visualización de la pared de la vejiga deberá ser drenada. El paciente deberá ser observado durante 30 minutos como mínimo después de las inyecciones.

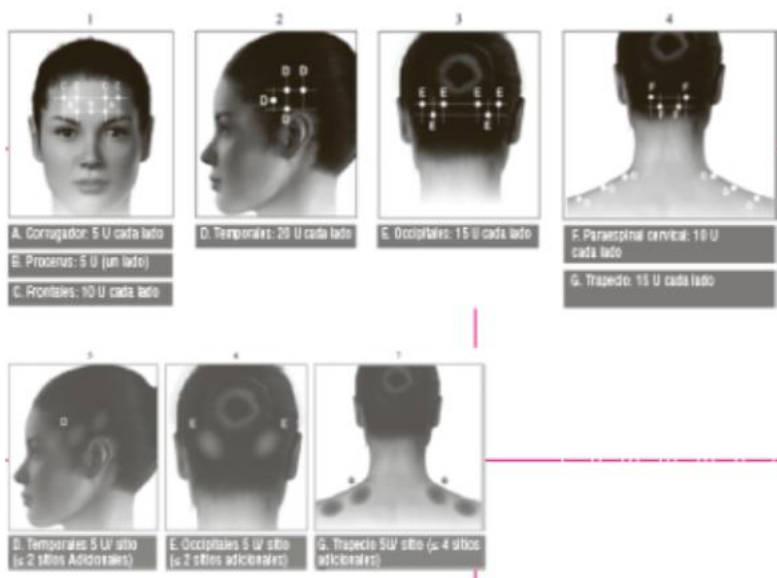
La mejoría clínica puede presentarse dentro de un periodo de 2 semanas. Los pacientes deberán ser considerados para una nueva administración cuando el efecto clínico de las inyecciones previas haya disminuido (la duración media, en estudios clínicos de Fase 3, fue de 256-295 días o 36-42 semanas para BOTOX® 200 U), pero no antes de 3 meses después de la administración anterior, en la vejiga. La duración general de la respuesta media fue de 253 días (~36 semanas) basado en los pacientes que recibieron tratamiento únicamente con BOTOX® 200 Unidades a partir de los estudios pivotaes, a través del estudio de extensión abierto (N=174).



#### **Alternativo en la Profilaxis del Dolor de Cabeza en Migraña Crónica**

La dilución recomendada es de 100 unidades/2 mL, con una concentración final de 5 unidades por 0.1 mL. La dosis recomendada para tratar la migraña crónica es de 155 a 195 unidades administradas intramuscularmente (IM) utilizando una aguja calibre 30 estéril de 0.5 pulgadas en inyecciones de 0.1 mL (5 unidades) por sitio. Las inyecciones deberán ser divididas entre 7 áreas específicas de los músculos de la cabeza/cuello según se especifica en la siguiente tabla. Puede ser necesario utilizar una aguja de 1 pulgada en la región del cuello en el caso de los pacientes con músculos del cuello gruesos. Con excepción del músculo procerus, el cual deberá ser inyectado en un sitio (línea media), todos los músculos deberán ser inyectados bilateralmente utilizando la dosis mínima por músculo señalada en la siguiente tabla, ubicándose la mitad del número de sitios de inyección en el lado derecho y la otra mitad en el lado izquierdo de la cabeza y el cuello. Se recomienda repetir el tratamiento cada 12 semanas. De haber una ubicación (o ubicaciones) del dolor predominante(s), es posible administrar inyecciones adicionales en uno o ambos lados en un máximo de 3 grupos de músculos específicos (occipital, temporal y trapecio) hasta alcanzar la dosis máxima por músculo indicada en la siguiente tabla.

**Sitios recomendados de inyección para la migraña crónica:**



### Dosis de BOTOX® por Músculo para la Migraña Crónica

| Área de la Cabeza/Cuello                                | Dosis Recomendada<br>Número Total de Unidades<br>(número de sitios de inyección IM <sup>a</sup> ) |
|---|---|
| Corrugador <sup>b</sup>                                 | 10 unidades (2 sitios)  |
| Frontal <sup>b</sup>                                    | 20 unidades (4 sitios)  |
| Procer <sup>b</sup>                                     | 5 unidades (1 sitio)  |
| Occipital <sup>b</sup>                                  | 30 unidades (6 sitios); máximo: 40 unidades (hasta 8 sitios)                                      |
| Temporal <sup>b</sup>                                   | 40 unidades (8 sitios); máximo: 50 unidades (hasta 10 sitios)                                     |
| Grupo de músculos paraespinales cervicales <sup>b</sup> | 20 unidades (4 sitios)  |
| Trapecio <sup>b</sup>                                   | 30 unidades (6 sitios); máximo: 50 unidades (hasta 10 sitios)                                     |
| Rango de Dosis Total:                                   | 155 unidades a 195 unidades   |

<sup>a</sup> Cada sitio de inyección IM = 0,1 mL = 5 unidades de BOTOX®

<sup>b</sup> Dosis distribuida bilateralmente en el caso de la dosis mínima

### Indicaciones cosméticas en adultos:

**Líneas glabellares, frontales y líneas laterales del canthus (patas de gallo) moderadas a severas asociadas con la actividad de los músculos faciales:**

**Líneas glabellares:** BOTOX® reconstituido (50 U/1.25 mL o 100 U/2.5 mL) es inyectado utilizando una aguja calibre 30 estéril. Se administra un volumen de 0.1 mL (4 U) en cada uno de los cinco sitios de inyección: dos inyecciones en cada músculo corrugador y una inyección en el músculo procerus para una dosis total de 20 U.

**A fin de reducir la incidencia de ptosis, evítense las inyecciones cerca del músculo elevador palpebral superior, particularmente en los pacientes con complejos depresores del entrecejo de mayor tamaño.**

Las inyecciones en la parte medial del corrugador y en la parte central de la ceja deberán ser aplicadas al menos 1 cm por encima del reborde óseo supraorbitario.

La mejoría de las líneas verticales entre las cejas (líneas glabellares) suele comenzar dentro de un periodo de 1 a 2 días, incrementándose en intensidad durante la primera semana posterior al tratamiento. La duración del efecto es de aproximadamente 3-4 meses en la mayoría de los pacientes. En algunos pacientes se ha reportado una duración del efecto de hasta 6 meses. La frecuencia de tratamiento no deberá exceder un tratamiento cada tres meses.

**Líneas frontales:** BOTOX® reconstituido (50 U/1.25 mL ó 100 U/2.5 mL) es inyectado utilizando una aguja calibre 30 estéril. Por lo general se inyectan 2-6 U intramuscularmente en cada uno de los 4 sitios de inyección en el musculo frontal (cada 1-2 cm a lo largo de cualquiera de los lados de un pliegue profundo de la piel de la frente, 2-3 cm por encima de la ceja) para una dosis total de hasta 24 U.

**Líneas Laterales del canthus (patas de gallo):** BOTOX® reconstituido (50 U/1.25 mL ó 100 U/2.5 mL) es inyectado utilizando una aguja calibre 30 estéril. Por lo general se deben inyectar 2-6 U bilateralmente en cada uno de los sitios de inyección (1-3 sitios) a una profundidad de 2-3 mm lateralmente con respecto al reborde orbitario lateral, donde se observa la mayoría de las líneas de una sonrisa forzada.

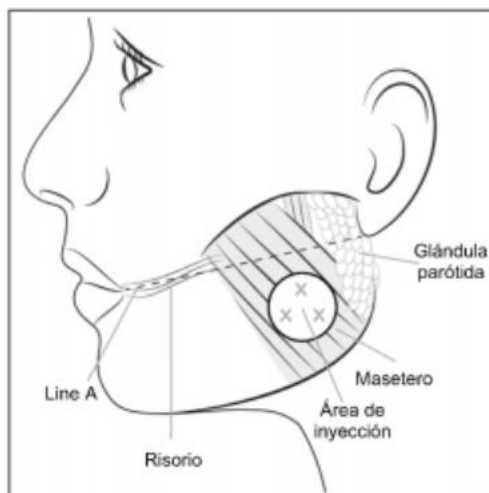
Las inyecciones deben ser aplicadas al menos 1 cm fuera de la órbita ósea y no deben ser aplicadas en la parte medial de la línea vertical que atraviesa al canto lateral, ni tampoco cerca del margen inferior del cigoma.

**Prominencia bilateral del músculo masetero grado 4 o 5:**

Utilizando una jeringa estéril del tamaño adecuado, aguja y técnica aséptica, inyectar hasta 12 Unidades/0.3 ml de BOTOX® reconstituido en 3 sitios por músculo masetero (6 inyecciones en total) para una dosis total de hasta 72 Unidades/1.8 ml (hasta 36 Unidades/0.9 ml por músculo masetero) (ver la figura a continuación).

***Identificar el lugar de tratamiento:*** mientras el paciente está sentado en posición erguida, la zona de tratamiento debe situarse por debajo de una línea que va desde la comisura bucal en la esquina de la boca hasta el punto del borde inferior de la oreja (Línea A) y la parte inferior del lóbulo de la oreja, evitando tanto el risorio como la glándula parótida (figura a continuación, zona de inyección [marcada con un círculo]).

Zona de inyección para la prominencia del músculo masetero



Mientras la mandíbula del paciente está apretada al máximo, identificar la zona más abultada del músculo masetero como primer sitio de inyección. Identificar 2 sitios adicionales en relación con el primer sitio de inyección (figura anterior); cada sitio de inyección debe estar aproximadamente a 1 cm de distancia entre sí y a 1 cm del borde anterior del músculo masetero.

**Administración:** mientras la mandíbula del paciente está relajada, inyectar la aguja en cada sitio perpendicularmente y en toda la profundidad del músculo masetero. Para evitar una respuesta desigual del músculo, en cada inyección el volumen debe distribuirse entre las capas profunda y superficial del músculo masetero mientras se retira lentamente la aguja. Administrar hasta 12 U (0.3 ml) por inyección en cada uno de los 3 sitios de inyección.

Repetir el mismo procedimiento de inyección en el músculo masetero contralateral.

La mejoría de la prominencia del músculo masetero tras la inyección de BOTOX® comienza en 30 días. La mediana de la duración de la respuesta de BOTOX® para la mejoría de la prominencia del músculo masetero es de aproximadamente 6 a 9 meses. No se ha evaluado la seguridad y eficacia de administrar BOTOX® con una frecuencia superior a 3 meses.

#### Todas las indicaciones

En ausencia del efecto deseado después de la primera sesión de tratamiento (es decir, ausencia de mejoría clínica significativa con respecto a la línea basal antes de que transcurra un mes después de la inyección), se deberán tener en consideración las siguientes acciones:

- Verificación clínica del efecto de la toxina sobre el músculo (o músculos) inyectado(s), lo cual puede incluir un examen electromiográfico por parte de un especialista experimentado en electromiografía.

- Análisis de las potenciales causas de la falta de efecto, por ejemplo, selección inapropiada de los músculos a inyectar, dosis insuficiente, técnica de inyección deficiente, contractura fija, debilidad relativa de los músculos antagonistas y/o formación de anticuerpos neutralizantes contra la toxina;
- Reevaluación de la idoneidad del tratamiento con toxina botulínica tipo A.

Para la segunda sesión de tratamiento, en ausencia de efectos no deseados después de la primera sesión de tratamiento, el médico deberá tener en consideración lo siguiente:

- Ajuste de la dosis tomando en cuenta el análisis de la falla del tratamiento previo;
- Uso de orientación EMG según sea apropiado;
- Mantenimiento de un intervalo de tres meses entre las dos sesiones de tratamiento.

En caso de falla en el tratamiento o una disminución del efecto después de un nuevo tratamiento, tomando en cuenta los ajustes de la dosis y los objetivos de las inyecciones, se deberán tener en consideración métodos de tratamiento alternativos.

#### Modificación de reacciones adversas

##### General

En general, las reacciones adversas se presentan dentro de los primeros días posteriores a la inyección y, si bien suelen ser transitorias, pueden llegar a durar varios meses (o más tiempo en casos raros).

La debilidad muscular local representa la acción farmacológica esperada de la toxina botulínica en el tejido muscular. Sin embargo, se ha reportado debilidad de los músculos adyacentes y/o de músculos distantes del sitio de inyección.

Tal como cabe esperar para cualquier procedimiento de inyección, ha habido reportes de dolor localizado, inflamación, parestesia, hipoestesia, sensibilidad, hinchazón/edema, eritema, infección localizada, sangrado y/o formación de hematomas en asociación con la inyección. El dolor y/o la ansiedad relacionados con la aguja han traído consigo respuestas vasovagales que han incluido hipotensión sintomática transitoria y síncope.

#### EXPERIENCIA DE ESTUDIOS CLINICOS

##### Reacciones adversas – frecuencia por indicación:

A continuación, se presenta la frecuencia de reacciones adversas documentada durante los estudios clínicos para cada indicación. La frecuencia es definida de la siguiente manera: muy comunes ( $\geq 1/10$ ), comunes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), poco comunes ( $\geq 1/1,000$ ,  $< 1/100$ ) raros ( $\geq 1/10,000$ ,  $< 1/1,000$ ) y muy raros ( $< 1/10,000$ ).

##### Blefaroespasmos / espasmo hemifacial:

Los datos de seguridad fueron recopilados a partir de estudios clínicos controlados y de estudios abiertos que incluyeron a 1732 pacientes tratados con BOTOX®. Se reportaron las siguientes reacciones adversas:

**Trastornos del sistema nervioso:** Poco comunes: Mareos, parálisis facial;

**Trastornos oculares;** Muy común: Ptosis del párpado; Comunes: Queratitis punteada, lagofthalmos,

ojo seco, fotofobia, irritación ocular, aumento del lagrimeo; Poco comunes: Queratitis, ectropión, diplopía, entropión, visión borrosa; Raros: Edema de los párpados; Muy raros: Queratitis ulcerativa, defecto epitelial corneal, perforación corneal.

**Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos;** Común: Equimosis; Poco común: Sarpullido.

**Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración:** Poco común: Fatiga.

#### Estrabismo:

En los datos de seguridad recopilados a partir de estudios clínicos controlados, los cuales incluyeron a aproximadamente 2058 pacientes tratados con BOTOX®, se reportaron las siguientes reacciones adversas: **Trastornos oculares:** Muy comunes: Ptosis del párpado, trastorno del movimiento ocular; Poco comunes: Hemorragias retrobulbares oculares, penetración en el ojo, pupila de Holmes-Adie; Raros: Hemorragia vítrea.

#### Distonía:

Los datos de seguridad fueron recopilados a partir de un estudio doble ciego controlado con placebo que incluyó a 231 pacientes tratados con BOTOX®. Se reportaron las siguientes reacciones adversas: **Infecciones e infestaciones:** Comunes: Rinitis, infección del tracto respiratorio superior. **Trastornos del sistema nervioso:** Comunes: Mareos, hipertonía, hipoestesia, somnolencia, cefalea. **Trastornos oculares;** Poco comunes: Diplopía, ptosis del párpado. **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:** Poco comunes: Disnea. **Trastornos gastrointestinales:** Muy común: Disfagia; Comunes: Boca seca, náuseas. **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:** Muy común: Debilidad muscular; Común: Rigidez musculoesquelética. **Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración:** Muy común: Dolor; Comunes: Astenia, malestar, síndrome similar a resfriado; Poco común: Pirexia

#### Espasticidad de las extremidades superiores asociada a Parálisis Cerebral Pediátrica:

Se reportaron las siguientes reacciones adversas en 74 niños tratados para espasticidad de las extremidades superiores: **Infecciones e infestaciones:** Comunes: Influenza, neumonía. **Trastornos del sistema nervioso:** Comunes: Torpeza, hipoquinesia. **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:** Comunes: Debilidad muscular, espasmos musculares, dedo en gatillo. **Trastornos renales y urinarios:** Común: Poliuria. **Trastornos gastrointestinales:** Comunes: Vómito. **Lesión, envenenamiento y complicaciones de procedimientos:** Comunes: Dislocación de articulación, caída, contusión. **Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración:** Muy común: Molestia en el sitio de inyección; Comunes: Formación de hematomas en el sitio de inyección, dolor en el sitio de inyección.

**Espasticidad de las extremidades inferiores asociada a Parálisis Cerebral Pediátrica:**

Se reportaron las siguientes reacciones adversas en los datos de seguridad recopilados a partir de dos estudios doble ciego, aleatorizados y controlados con placebo y de un estudio de extensión abierto, los cuales incluyeron a aproximadamente 304 pacientes tratados con BOTOX®: *Infecciones e infestaciones*: Muy comunes: Infección viral, infección del oído.

*Trastornos del sistema nervioso*: Comunes: Somnolencia, alteración de la marcha, parestesia. *Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos*: Común: Sarpullido. *Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo*: Comunes: Mialgia, debilidad muscular, dolor en extremidad. *Trastornos renales y urinarios*: Común: Incontinencia urinaria. Lesión, envenenamiento y complicaciones de procedimientos: Comunes: Caída. *Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración*: Comunes: Malestar, dolor en el sitio de inyección, astenia.

**Espasticidad focal de las extremidades superiores asociada con accidente cerebrovascular en adultos:**

Se reportaron las siguientes reacciones adversas en los datos de seguridad recopilados a partir de estudios doble ciego y abiertos que incluyeron a 339 pacientes tratados con BOTOX®:

*Trastornos del sistema nervioso*: Común: Hipertonía; Poco comunes: Hipoestesia, cefalea, parestesia. *Trastornos vasculares*: Poco comunes: Hipotensión ortostática. *Trastornos gastrointestinales*: Poco comunes: Náuseas. *Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos*: Comunes: Equimosis; Poco comunes: Dermatitis, prurito, sarpullido. *Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo*: Comunes: Dolor en extremidad, debilidad muscular; Poco comunes: Artralgia, bursitis. *Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración*: Comunes: Dolor en el sitio de inyección, pirexia, enfermedad similar a influenza; Poco comunes: Astenia, dolor, hipersensibilidad en el sitio de inyección, malestar.

**Espasticidad focal de las extremidades inferiores asociada con accidente cerebrovascular en adultos:** Las siguientes reacciones adversas, se reportaron con mayor frecuencia ( $\geq 1\%$ ) en los pacientes tratados con BOTOX® y con mayor frecuencia que por pacientes tratados con placebo en ensayos clínicos doble ciego controlados por placebo para el tratamiento de la espasticidad de las extremidades inferiores en adultos.

*Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración*: Común: Edema periférico.

*Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo*: Comunes: Artralgia, rigidez musculoesquelética.

*Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos*: Común: Sarpullido.

No se observó cambio en el perfil de seguridad general con la administración de dosis repetidas.

**Disfonía espasmódica:**

Se reportaron las siguientes reacciones adversas en los datos de seguridad recopilados a partir de los estudios clínicos con BOTOX®: *Trastornos del sistema nervioso*: Muy común: Disfonía. *Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos*: Comunes: Aspiración, estridor; Poco comunes: Tos. *Trastornos gastrointestinales*: Muy común: Disfagia; Poco común: Náuseas. *Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración*: Común: Dolor; Poco común: Enfermedad similar a influenza.

**Hiperhidrosis:** *Hiperhidrosis axilar primaria*: Se reportaron las siguientes reacciones adversas en los datos de seguridad recopilados a partir de estudios doble ciego y abiertos, los cuales incluyeron a 397 pacientes tratados con BOTOX®: *Trastornos del sistema nervioso*: Comunes: Cefalea, parestesia.

*Trastornos vasculares*: Común: Sofocos. *Trastornos gastrointestinales*: Común: Náuseas. *Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos*: Comunes: Hiperhidrosis, olor anormal de la piel, prurito, nódulo subcutáneo, alopecia. *Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo*: Común: Dolor en extremidad. *Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración*: Muy común: Dolor en el sitio de inyección; Comunes: Dolor, edema en el sitio de inyección, hemorragia en el sitio de inyección, hipersensibilidad en el sitio de inyección, irritación en el sitio de inyección, astenia. *Nota*: Se reportó un incremento de la sudoración no axilar en 4.5% de los pacientes, dentro del mes posterior a la inyección sin que se observara un patrón en lo que se refiere a los sitios anatómicos afectados. Se observó una resolución en aproximadamente 30% de los pacientes dentro de un periodo de cuatro meses.

En un estudio abierto de BOTOX® (50 U por axila) en pacientes adolescentes de 12 a 17 años de edad (n = 144), los eventos adversos más comunes (reportados en >3% de los pacientes) incluyeron amigdalitis (3.5%), nasofaringitis (4.9%) e infección del tracto respiratorio superior (21.5%). Las reacciones adversas de dolor en el sitio de inyección en hiperhidrosis fueron reportadas en dos pacientes cada uno. El perfil de seguridad de BOTOX® para el tratamiento de la hiperhidrosis en adolescentes fue similar al observado en la población adulta.

#### **Hiperactividad del músculo detrusor de la vejiga:**

##### ***Vejiga Hiperactiva:***

Las siguientes tasas fueron reportadas de los ensayos clínicos pivotales doble-cego, placebo-controlados, fase 3, durante el ciclo de tratamiento completo con BOTOX® 100 U: *Infecciones e infestaciones*: Muy comunes: Infección del tracto urinario. Comunes: Bacteriuria. *Trastornos renales y urinarios* Muy comunes: Disuria. Comunes: Retención urinaria, polaquiuria. *Investigaciones*: Comunes: volumen de orina residual\*

\*PVR elevado no requiere cateterización

Las reacciones adversas relacionadas al procedimiento que se presentaron con una frecuencia común fueron disuria y hematuria.

La cateterización fue iniciada en el 6.5% después del tratamiento con BOTOX® 100 Unidades en comparación con 0.4% en el grupo placebo.

No se observaron cambios en el perfil general de seguridad con dosis repetidas.

### Hiperactividad Neurogénica del Detrusor:

Se reportaron las siguientes tasas con BOTOX® (200 U) durante el ciclo de tratamiento completo (duración media de la exposición: 44 semanas) de los estudios clínicos doble ciego, placebo controlados: *Infecciones e infestaciones*: Muy común: Infección del tracto urinario. *Trastornos psiquiátricos*: Común: Insomnio. *Trastornos gastrointestinales*: Común: Estreñimiento. *Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo*: Comunes: Debilidad muscular, espasmo muscular. *Trastornos renales y urinarios*: Muy común: Retención urinaria; Comunes: Hematuria\*, disuria\*, divertículo de la vejiga. *Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración*: Comunes: Fatiga, alteración de la marcha. Lesión, envenenamiento y complicaciones de procedimientos: Comunes: Disreflexia autonómica\*, caída\*.

\*Reacciones adversas relacionadas con los procedimientos

No se observó un cambio del perfil de seguridad general con la administración de dosis repetidas.

No se observó una diferencia de la tasa anual de exacerbaciones de MS (número de eventos de exacerbación de MS por año-paciente) (BOTOX® = 0.23, placebo = 0.20) en los pacientes con MS enrolados en los estudios esenciales.

De los pacientes sin cateterización en la línea basal antes del tratamiento, se inició cateterización en 38.9% después del tratamiento con BOTOX® (200 U) en comparación con 17.3% con el placebo.

### Alternativo en la Profilaxis del Dolor de Cabeza en Migraña Crónica

Los datos de seguridad fueron recopilados a partir de dos estudios doble ciego controlados con placebo que incluyeron a 687 pacientes tratados con BOTOX®. Se reportaron las siguientes reacciones adversas: *Trastornos del sistema nervioso*: Comunes: Cefalea, migraña, parestia facial. *Trastornos oculares*: Comunes: Ptosis del párpado. *Trastornos gastrointestinales*: Poco comunes: Disfagia. *Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración*: Comunes: Dolor en el sitio de inyección. *Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos*: Comunes: Prurito, salpullido; Poco comunes: Dolor de la piel. *Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo*: Comunes: Dolor del cuello, rigidez musculoesquelética, debilidad muscular, mialgia, dolor musculoesquelético, espasmos musculares, tirantez muscular; Poco comunes: Dolor en la mandíbula.

Se reportó migraña (incluyendo empeoramiento de migraña) en 3.8% de los pacientes tratados con BOTOX® y 2.6% de quienes recibieron un placebo, típicamente dentro del primer mes posterior al tratamiento. Estas reacciones no volvieron a presentarse en forma constante con los ciclos de tratamiento subsecuentes y la incidencia general disminuyó con las repeticiones del tratamiento. La tasa de discontinuaciones debidas a eventos adversos en estos estudios de Fase 3 fue de 3.8% con BOTOX® vs. 1.2% con placebo.

### Líneas glabellares, frontales y líneas laterales del canthus (patas de gallo) moderadas a severas asociadas con la actividad de los músculos faciales:

**Líneas glabellares:** Se reportaron los siguientes eventos adversos en los datos de seguridad recopilados a partir de dos estudios doble ciego, multicéntricos y controlados con placebo que incluyeron a 405 pacientes tratados con BOTOX®: **Trastornos del sistema nervioso:** Comunes: Cefalea, parestesia. **Trastornos oculares:** Común: Ptosis del párpado. **Trastornos gastrointestinales:** Común: Náuseas. **Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos:** Comunes: Eritema, tirantez de la piel. **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:** Común: Debilidad muscular. **Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración:** Comunes: Dolor facial, edema en el sitio de inyección, equimosis, dolor en el sitio de inyección, irritación en el sitio de inyección.

**Frontales:** Se reportaron las siguientes reacciones adversas en los datos de seguridad recopilados a partir de los estudios clínicos en pacientes tratados con BOTOX®: **Trastornos del sistema nervioso:** Muy común: Cefalea. **Trastornos oculares:** Muy común: Edema de los párpados. **Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración:** Muy comunes: Formación de hematomas en el sitio de inyección, prurito en el sitio de aplicación, dolor facial.

**Canto lateral:** Se reportaron las siguientes reacciones adversas en los datos de seguridad recopilados a partir de los estudios clínicos en pacientes tratados con BOTOX®: **Trastornos del sistema nervioso:** Comunes: Cefalea. **Trastornos oculares:** Comunes: Ptosis del párpado, edema del párpado; Raros: Diplopía. **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:** Raros: Debilidad muscular. **Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración:** Muy común: Formación de hematomas en el sitio de inyección; Comunes: Dolor facial

No se reportaron eventos adversos con la administración simultánea de 44U para el tratamiento de las líneas de patas de gallo y líneas glabellares.

#### **Prominencia bilateral del músculo masetero grado 4 o 5.**

Los datos de seguridad se recopilaron a partir de estudios clínicos doble ciego controlados con placebo tratados con BOTOX®. Se notificaron las siguientes reacciones adversas

#### **Trastornos del sistema nervioso**

Común: Parálisis facial\*.

#### **Trastornos osteomusculares y del tejido conectivo**

Común: Trastorno de la masticación\*\*

Común: Abombamiento paradójico del músculo masetero\*\*\*.

#### **Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración**

Común: Dolor en el sitio de inyección

Común: Molestias en el sitio de inyección

Común: Debilidad muscular en el sitio de inyección

\*Los notificados con mayor frecuencia como sonrisa alterada.

**\*\*Dificultades en la masticación.**

**\*\*\*Relacionados con la técnica de inyección de BOTOX®.**

No se observaron cambios en el perfil de seguridad general con la repetición de la dosis hasta 3 tratamientos con BOTOX®.

#### **EXPERIENCIA POST-MARKETING**

Después del tratamiento con BOTOX®, ha habido raros reportes espontáneos de muerte, algunos asociados con disfagia, neumonía, y/o otras debilidades significativas. Reacciones graves y/o inmediatas de hipersensibilidad como, anafilaxis y enfermedad del suero, han sido reportadas en raras ocasiones, como también lo han sido otras manifestaciones de hipersensibilidad incluyendo urticaria, edema de tejidos blandos y disnea. Algunas de estas reacciones han sido reportadas después del uso de BOTOX® ya sea por si solo o en conjunción con otros productos asociados con reacciones similares. Se reportó un caso fatal de anafilaxis en el cual el paciente murió después de que se le inyectara BOTOX® diluido inapropiadamente en 5 mL de lidocaína al 1%. El papel causal de BOTOX®, de la lidocaína o de ambos no ha sido determinado.

Ha habido reportes raros de eventos adversos relacionados con el sistema cardiovascular (incluyendo arritmia e infarto del miocardio, algunos de ellos con desenlace fatal) después del tratamiento con BOTOX®. Algunos de los pacientes en cuestión presentaban factores de riesgo incluyendo enfermedad cardiovascular.

También se han reportado crisis convulsivas de nueva aparición o recurrentes después del tratamiento con BOTOX®, típicamente en pacientes con predisposición para sufrir estos eventos.

Se ha reportado glaucoma por cierre angular en muy raras ocasiones después del tratamiento con BOTOX® para blefaroespasmos.

Se ha reportado lagofthalmos después de la inyección con BOTOX® en las líneas glabellares o en las patas de gallo.

Se ha reportado edema del párpado después de la inyección periocular de BOTOX®.

La siguiente lista incluye reacciones medicamentosas adversas u otros eventos adversos medicamente relevantes que han sido reportados desde que el fármaco fue comercializado: denervación/atrofia muscular, depresión respiratoria y/o insuficiencia respiratoria, disnea y neumonía por aspiración, disartria, boca seca, estrabismo, neuropatía periférica, dolor abdominal, diarrea, náuseas, vómito, pirexia, anorexia, visión borrosa, alteración visual, hipoacusia, tinnitus, vértigo, parálisis facial, paresia facial, plexopatía braquial, radiculopatía, síncope, hipoestesia, malestar, mialgia, miastenia grave, parestesia, sarpullido, eritema multiforme, prurito, dermatitis psoriasiforme, hiperhidrosis y alopecia incluyendo madarosis, ojo seco y espasmos/contracciones musculares involuntarias localizadas.

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

### 3.4.2.8 OPDIVO® 40mg/4mL.

Expediente : 20108161  
Radicado : 20231297898  
Fecha : 24/11/2023  
Interesado : BRISTOL MYERS SQUIBB DE COLOMBIA S.A.

**Composición:** Cada vial de solución inyectable para infusión intravenosa contiene 40 mg de Nivolumab

**Forma farmacéutica:** Solución para infusión

#### Indicaciones:

- *Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas (NSCLC):*  
Nivolumab (Opdivo®) está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) que muestra progresión durante o después de la quimioterapia basada en platino. Previo a recibir Nivolumab (Opdivo®), los pacientes con mutaciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber presentado progresión de la enfermedad con una terapia aprobada para estas mutaciones.

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

- *Melanoma:*  
Nivolumab (Opdivo®) como monoterapia o en combinación con ipilimumab, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con melanoma avanzado (irreseccable o metastásico).

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

- *Carcinoma de células renales (RCC):*  
Nivolumab (Opdivo®) está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma avanzado de células renales (RCC, por sus siglas en inglés) que han recibido terapia anti-angiogénica previa.

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

Nivolumab (Opdivo®) en combinación con cabozantinib, está indicado para el tratamiento en primera línea de pacientes con carcinoma de células renales avanzado (RCC, por sus siglas en inglés).

– *Cáncer de Cabeza y Cuello (HNSCC):*

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

– *Carcinoma de células escamosas de esófago (CCEE):*

Nivolumab (Opdivo®) en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidina y platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con carcinoma de células escamosas de esófago irreseccable avanzado, recurrente o metastásico con expresión de PD-L1 en células tumorales  $\geq 1\%$ .

– *Cáncer de esófago o de la unión gastroesofágica:*

Nivolumab (Opdivo®) en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidina y platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de la unión gastroesofágica o esofágico, avanzado o metastásico en pacientes adultos cuyos tumores son HER2 negativo y expresan PD-L1 con un CPS  $\geq 5$  (CPS, siglas en inglés de Puntuación Combinada Positiva).

Nivolumab (Opdivo®) como monoterapia está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con cáncer de esófago o de la unión gastroesofágica con enfermedad patológica residual tras quimiorradioterapia neoadyuvante previa.

– *Adenocarcinoma gástrico:*

Nivolumab (Opdivo®) en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidina y platino, está indicado para el tratamiento de primera línea del adenocarcinoma gástrico avanzado o metastásico en pacientes adultos cuyos tumores son HER2 negativo y expresan PD-L1 con un CPS  $\geq 5$  (CPS, siglas en inglés de Puntuación Combinada Positiva).

– *Mesotelioma pleural maligno:*

Nivolumab (Opdivo®) en combinación con ipilimumab, está indicado como tratamiento en primera línea de pacientes adultos con mesotelioma pleural maligno irreseccable tipo histológico no epitelioides con expresión de PD-L1 en células tumorales  $\geq 1\%$ .

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

- Modificación de indicaciones

**CONCEPTO:** Revisada la información allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20231297898 el interesado solicita modificación de indicaciones para nivolumab 40 mg/ 4 mL solución para infusión (OPDIVO®).

El interesado presenta resultados del estudio NCT02872116 (CheckMate 649). Estudio de fase 3 que evaluó el uso de nivolumab combinado con quimioterapia como tratamiento de primera línea para pacientes con cáncer gástrico avanzado, cáncer de la unión gastroesofágica o adenocarcinoma de esófago. Se comparó esta combinación con la quimioterapia estándar. Se incluyeron 1581 pacientes (789 en el brazo de nivolumab más quimioterapia y 792 en el brazo de quimioterapia) con tumores no positivos para HER2, se administraron nivolumab + quimioterapia (XELOX o FOLFOX) o solo quimioterapia y se evaluaron la supervivencia global (OS) y la supervivencia libre de progresión (PFS) en pacientes con expresión de PD-L1 CPS  $\geq 5$ . Los criterios primarios de valoración fueron la supervivencia general (SG) y la supervivencia sin progresión (SSP) mediante una revisión central independiente enmascarada (BICR) en pacientes cuyos tumores expresaron una puntuación positiva combinada (CPS) de PD-L1  $\geq 5$  después de un seguimiento mínimo de 36.2 meses.

En lo relacionado con la OS nivolumab + quimioterapia (QT) redujo el riesgo de muerte en un 29% en comparación con QT sola (HR 0.71;  $p < 0.0001$ ). con una mediana de 14.4 meses con nivolumab + QT vs. 11.1 meses con solo QT. La PFS se redujo el riesgo de progresión de la enfermedad o muerte en 32% con nivolumab + QT (HR 0.68;  $p < 0.0001$ ). La tasa de respuesta objetiva fue de 60% de los pacientes tratados con nivolumab + QT comparado con 45% en el grupo de solo QT. La mediana de duración de la respuesta fue de 9.5 meses para nivolumab + QT vs. 7.0 meses con solo QT.

Los eventos adversos grado 3-4 se reportaron en el 59% de los pacientes con nivolumab + QT vs. 44% con QT sola. El 22% de los pacientes tratados con nivolumab + QT experimentaron eventos adversos graves, comparado con 12% en el grupo de QT. Se registraron 36% eventos adversos que llevaron a la interrupción del tratamiento en los pacientes tratados con nivolumab + QT Vs 24% de los pacientes tratados con QT sola. Náuseas, diarrea y neuropatía periférica fueron los efectos secundarios más frecuentes en ambos grupos.

Los resultados del estudio CheckMate 649 no evidenciaron nuevas señales de seguridad y/o toxicidad a las ya conocidas para la inmunoterapia, la QT o la combinación de QT más inmunoterapia en especial con los esquemas XELOX y FOLFOX.

Asimismo, la Sala tiene conocimiento del informe de seguimiento de 5 años del ensayo clínico NCT02872116 (CheckMate 649), donde el 82% (n = 1297) de los participantes en el ensayo clínico NCT02872116 (CheckMate 649) tuvieron tumores con expresión de PD-L1 con un CPS  $\geq 1$ , con una mediana de supervivencia global (meses) = 13 (IC95%: 11 – 16) y un HR = 0.76 (IC95%: 0.67 – 0.85) en el grupo de nivolumab + quimio; la Sala recomienda aprobar la modificación de la indicación así:

**Composición:**

Cada frasco ampolla/vial de 4 mL contiene 40 mg de Nivolumab

**Forma farmacéutica:**

Solución Inyectable para infusión intravenosa

**Nuevas Indicaciones:**

**Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas (NSCLC):**

- Nivolumab (Opdivo®) está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) que muestra progresión durante o después de la quimioterapia basada en platino. Previo a recibir Nivolumab (Opdivo®), los pacientes con mutaciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber presentado progresión de la enfermedad con una terapia aprobada para estas mutaciones.
- Nivolumab (Opdivo®) en combinación con ipilimumab y 2 ciclos de quimioterapia con doblete de platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) metastásico o recurrente, sin aberraciones tumorales genómicas EGFR o ALK.

**Melanoma:**

- Nivolumab (Opdivo®) como monoterapia o en combinación con ipilimumab, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con melanoma avanzado (irreseccable o metastásico).
- Nivolumab (Opdivo®) como monoterapia está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma estadio IIIB/IIIC y IV con alto riesgo de recurrencia, que han sido sometidos a resección completa.
- Nivolumab (Opdivo®) como monoterapia está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con melanoma estadio IIB o IIC que han sido sometidos a resección completa.  
*\*No se ha demostrado que la administración de nivolumab (Opdivo®) como terapia adyuvante a pacientes adultos con melanoma estadio IIB o IIC que han sido*

391

Acta No. 06 de 2025 SEMPB Cuarta parte  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

*sometidos a resección completa aumente la sobrevida global o mejore la calidad de vida.*

**Carcinoma de células renales (RCC):**

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

**Cáncer de Cabeza y Cuello (HNSCC):**

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

**Carcinoma de células escamosas de esófago (CCEE):**

- Nivolumab (Opdivo®) en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidina y platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con carcinoma de células escamosas de esófago irresecable avanzado, recurrente o metastásico con expresión de PD-L1 en células tumorales mayor o igual a 1%.

**Cáncer de esófago o de la unión gastroesofágica:**

- Nivolumab (Opdivo®) en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidina y platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de la unión gastroesofágica o esofágico, avanzado o metastásico en pacientes adultos cuyos tumores son HER2 negativo y expresan PD-L1 con un CPS mayor o igual a 1 (CPS, siglas en inglés de Puntuación Combinada Positiva).
- Nivolumab (Opdivo®) como monoterapia está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con cáncer de esófago o de la unión gastroesofágica con enfermedad patológica residual tras quimiorradioterapia neoadyuvante previa.

**Adenocarcinoma gástrico:**

392

Acta No. 06 de 2025 SEMPB Cuarta parte  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- Nivolumab (Opdivo®) en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidina y platino, está indicado para el tratamiento de primera línea del adenocarcinoma gástrico avanzado o metastásico en pacientes adultos cuyos tumores son HER2 negativo y expresan PD-L1 con un CPS mayor o igual a 1 (CPS, siglas en inglés de Puntuación Combinada Positiva).

#### Mesotelioma pleural maligno

- Nivolumab (Opdivo®) en combinación con ipilimumab, está indicado como tratamiento en primera línea de pacientes adultos con mesotelioma pleural maligno irresecable tipo histológico no epitelioide con expresión de PD-L1 en células tumorales mayor o igual a 1%.

#### Carcinoma urotelial

- Nivolumab (Opdivo®) en monoterapia para el tratamiento adyuvante de adultos con carcinoma urotelial músculo invasivo (MIUC, por sus siglas en inglés) con expresión de PD-L1 en células tumorales mayor o igual a 1%, con alto riesgo de recurrencia después de someterse a resección radical del MIUC.

#### Nueva Dosificación / grupo etario:

#### Dosis Recomendada

Las dosis recomendadas de nivolumab (Opdivo®) como monoterapia se presentan en la Tabla 1.

Tabla 1: Dosis Recomendadas de nivolumab (Opdivo®) como Monoterapia

| Indicación   | Dosis recomendada de nivolumab (Opdivo®)  | Duración de la terapia   |
|--|---|--|
| Melanoma irresecable o metastásico   | 240 mg cada 2 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos)<br>o<br>480 mg cada 4 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos) | Hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable  |
| Cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico  |   |  |
| Carcinoma de células renales avanzado<br>Carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello |   |  |
| Tratamiento adyuvante del melanoma   | Pacientes adultos con un peso de 40 kg o más:<br><br>240 mg cada 2 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos)               | Hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable para una duración máxima del tratamiento de 12 meses |

393

Acta No. 06 de 2025 SEMPB Cuarta parte  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

| Indicación  | Dosis recomendada de nivolumab (Opdivo®)  | Duración de la terapia  |
|---|---|---|
|   | <p style="text-align: center;">o</p> <p style="text-align: center;"><b>480 mg cada 4 semanas</b><br/>(infusión intravenosa de 30 minutos)</p> <p>Pacientes adultos con un peso de menos de 40 kg:<br/><b>3 mg/kg cada 2 semanas</b><br/>(infusión intravenosa de 30 minutos)</p> <p style="text-align: center;">o</p> <p style="text-align: center;"><b>6 mg/kg cada 4 semanas</b><br/>(infusión intravenosa de 30 minutos)</p>   |   |
| <p><b>Tratamiento adyuvante del cáncer de esófago o de la unión gastroesofágica</b></p> | <p><b>240 mg cada 2 semanas</b> (infusión intravenosa de 30 minutos) durante las primeras 16 semanas, seguido de <b>480 mg cada 4 semanas</b> (infusión intravenosa de 30 minutos)</p>  | <p>Hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable o hasta un máximo de 2 años en pacientes sin progresión de la enfermedad</p> |
| <p><b>Tratamiento adyuvante del Carcinoma urotelial</b></p>                             | <p><b>240 mg cada 2 semanas o 480 mg cada 4 semanas.</b> Si los pacientes necesitan cambiar de la pauta posológica de 240 mg cada 2 semanas a 480 mg cada 4 semanas, la primera dosis de 480 mg podría administrarse dos semanas después de la última dosis de 240 mg. Al contrario, si los pacientes necesitan cambiar de la pauta posológica con 480 mg cada 4 semanas a 240 mg cada 2 semanas, la primera dosis de 240 mg debería administrarse cuatro semanas después de la última dosis de 480 mg.</p> | <p>La duración máxima del tratamiento es de 12 meses, o hasta que haya recurrencia de la enfermedad o toxicidad inaceptable</p>           |

Las dosis recomendadas de nivolumab (Opdivo®) en combinación con ipilimumab u otros agentes terapéuticos se presentan en la Tabla 2. Consulte la respectiva Información de Prescripción para cada agente terapéutico administrado en combinación con nivolumab (Opdivo®) para obtener la información de dosificación recomendada, según corresponda.

**Tabla 2: Dosis recomendadas de nivolumab (Opdivo®) en combinación con otros agentes terapéuticos**

| Indicación   | Dosis recomendada de nivolumab (Opdivo®)   | Duración de la terapia  |
|--|--|---|
| Melanoma irresecable o metastásico                               | 1 mg/kg cada 3 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos) con ipilimumab 3 mg/kg por vía intravenosa durante 90 minutos el mismo día   | En combinación con ipilimumab por un máximo de 4 dosis o hasta toxicidad inaceptable, lo que ocurra antes   |
|  | 240 mg cada 2 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos) o 480 mg cada 4 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos)  | Luego de completar 4 dosis de terapia combinada, administrar como monoterapia hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable                               |
| Cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico o recurrente | 360 mg cada 3 semanas (infusión intravenosa durante 30 minutos) con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas (infusión intravenosa durante 30 minutos) y quimioterapia con doblete de platino según histología cada 3 semanas | En combinación con ipilimumab hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable o durante un máximo de 2 años en pacientes sin progresión de la enfermedad |
|  |  | Y 2 ciclos de quimioterapia con doblete de platino según histología   |
| Carcinoma de células renales avanzado                            | 3 mg/kg cada 3 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos) con ipilimumab 1 mg/kg por vía intravenosa durante 30 minutos el mismo día   | En combinación con ipilimumab por 4 dosis   |
|  | 240 mg cada 2 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos) o 480 mg cada 4 semanas   | Nivolumab se administra hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o hasta un máximo de 2 años en   |

| Indicación   | Dosis recomendada de nivolumab (Opdivo®)   | Duración de la terapia  |
|--|--|---|
|  | (infusión intravenosa de 30 minutos en combinación con cabozantinib 40 mg por vía oral una vez por día alejado de las comidas)   | pacientes sin progresión de la enfermedad. Cabozantinib se administra hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.        |
|  | 240 mg cada 2 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos)<br>o<br>480 mg cada 4 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos)  | Luego de completar 4 dosis de terapia combinada, administrar como monoterapia hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable |
| Adenocarcinoma gástrico, de la unión gastroesofágica o esofágico | 360 mg cada 3 semanas (infusión intravenosa durante 30 minutos) en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidina y platinos administrados cada 3 semanas o<br>240 mg cada 2 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos) en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidina y platino administrados cada 2 semanas | Hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable o hasta un máximo de 2 años en pacientes sin progresión de la enfermedad      |
| Carcinoma de células escamosas de esófago                        | 240 mg cada 2 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos)<br>o<br>480 mg cada 4 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos) en combinación con un régimen de quimioterapia que contiene fluoropirimidina y platino   | Hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable o hasta un máximo de 2 años en pacientes sin progresión de la enfermedad      |
| Mesotelioma pleural maligno                                      | 360 mg cada 3 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos)   | En combinación con ipilimumab hasta la progresión de la   |

| Indicación | Dosis recomendada de nivolumab (Opdivo®)                                   | Duración de la terapia  |
|------------|--|---|
|            | con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos) | enfermedad, la aparición de una toxicidad inaceptable o hasta 2 años en pacientes sin progresión de la enfermedad |

### Modificaciones de la Dosis

No se recomienda ninguna reducción de dosis de nivolumab (Opdivo®). En general, se debe suspender nivolumab (Opdivo®) en caso de reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune que sean graves (Grado 3). Discontinuar permanentemente nivolumab (Opdivo®) por reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune que pongan en peligro la vida (Grado 4), reacciones mediadas por la respuesta inmune graves recurrentes (Grado 3) que requieran tratamiento inmunosupresivo sistémico, o incapacidad para reducir la dosis de corticosteroides a 10 mg o menos de prednisona o equivalente por día dentro de las 12 semanas de iniciados los esteroides.

Las modificaciones de dosis de nivolumab (Opdivo®) o de nivolumab (Opdivo®) en combinación por reacciones adversas que requieran un manejo diferente del indicado en estas guías generales se sintetizan en la Tabla 3 y la Tabla 4.

Cuando nivolumab (Opdivo®) se administra en combinación con ipilimumab, suspender o discontinuar permanentemente tanto ipilimumab como nivolumab (Opdivo®) por una reacción adversa que cumpla con estos lineamientos de modificación de dosis.

**Tabla 3: Modificaciones de dosis recomendadas por reacciones adversas**

| Reacción adversa  | Gravedad   | Modificación de dosis        |
|---|--|------------------------------|
| <b>Reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune [véase Advertencias y Precauciones (5.1)]</b>   |  |                              |
| Neumonitis  | Grado 2  | Suspender <sup>a</sup>       |
|   | Grado 3 o 4  | Discontinuar permanentemente |
| Colitis<br><br>En caso de colitis en pacientes tratados con terapia combinada con ipilimumab, véase la Tabla 4.   | Grado 2 o 3  | Suspender <sup>a</sup>       |
|   | Grado 4  | Discontinuar permanentemente |
| Hepatitis sin compromiso tumoral del hígado<br><br>En caso de elevación de enzimas hepáticas en pacientes tratados con terapia combinada con ipilimumab, véase la Tabla 4.              | Aumentos de AST/ALT a >3 y ≤8 veces el ULN<br>o<br>aumentos de bilirrubina total a >1.5 y hasta ≤3 veces el ULN  | Suspender <sup>a</sup>       |
|   | Aumentos de AST o ALT a >8 veces el ULN<br>o<br>aumentos de bilirrubina total a >3 veces el ULN  | Discontinuar permanentemente |
| Hepatitis con compromiso tumoral del hígado <sup>b</sup><br><br>En caso de elevación de enzimas hepáticas en pacientes tratados con terapia combinada con ipilimumab, véase la Tabla 4. | El nivel basal de AST/ALT es >1 y ≤3 veces el ULN y aumenta a >5 y ≤10 veces el ULN<br>o<br>el nivel basal de AST/ALT es >3 y ≤5 veces el ULN y aumenta a >8 y hasta ≤10 veces el ULN. | Suspender <sup>a</sup>       |

**Tabla 3: Modificaciones de dosis recomendadas por reacciones adversas**

| Reacción adversa  | Gravedad  | Modificación de dosis   |
|---|---|---|
|   | AST/ALT aumenta a >10 veces el ULN<br>o<br>la bilirrubina total aumenta a >3 veces el ULN | Discontinuar permanentemente  |
| Endocrinopatías <sup>c</sup>  | Grado 3 o 4   | Suspender hasta lograr una condición clínicamente estable o discontinuar permanentemente dependiendo de la gravedad |
| Nefritis con disfunción renal   | Aumento de creatinina en sangre de Grado 2 o 3  | Suspender <sup>a</sup>  |
|   | Aumento de creatinina en sangre de Grado 4  | Discontinuar permanentemente  |
| Afecciones dermatológicas exfoliativas  | Sospecha de SJS, TEN o DRESS  | Suspender   |
|   | Confirmación de SJS, TEN o DRESS  | Discontinuar permanentemente  |
| Miocarditis   | Grado 2, 3 o 4  | Discontinuar permanentemente  |
| Toxicidades neurológicas  | Grado 2   | Suspender <sup>a</sup>  |
|   | Grado 3 o 4   | Discontinuar permanentemente  |
| <b>Otras reacciones adversas</b>  |   |   |
| Reacciones relacionadas con la infusión<br><i>[véase Advertencias y Precauciones (5.2)]</i> | Grado 1 o 2   | Interrumpir o disminuir la velocidad de infusión  |
|   | Grado 3 o 4   | Discontinuar permanentemente  |

<sup>a</sup> Reiniciar en pacientes con resolución total o parcial (Grado 0 a 1) tras la disminución gradual de los corticosteroides. Discontinuar permanentemente si no se observa resolución total o parcial dentro de las 12 semanas de la última dosis, o si no se puede reducir la dosis de prednisona a 10 mg por día (o equivalente) o menos dentro de las 12 semanas de iniciados los esteroides.

<sup>b</sup> Si los valores de AST y ALT son menores o iguales al ULN en condición basal, suspender o discontinuar permanentemente nivolumab (Opdivo®) en función de las recomendaciones para hepatitis sin compromiso hepático.

<sup>c</sup> Dependiendo de la gravedad clínica, considerar la suspensión por endocrinopatía de Grado 2 hasta que mejoren los síntomas con terapia de reemplazo hormonal. Reiniciar una vez que los síntomas agudos se hayan resuelto.

ALT = alanina aminotransferasa, AST = aspartato aminotransferasa, DRESS = Erupción Medicamentosa con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos, SJS = Síndrome de Stevens Johnson, TEN = necrólisis epidérmica tóxica, ULN = límite superior del rango normal.

**Tabla 4: Modificaciones de dosis recomendadas por reacciones adversas en pacientes tratados con terapia combinada**

| Tratamiento                          | Reacción adversa   | Gravedad   | Modificación de dosis        |                              |
|--------------------------------------|--|--|------------------------------|------------------------------|
| OPDIVO en combinación con ipilimumab | Colitis  | Grado 2  | Suspender <sup>a</sup>       |                              |
|                                      |  | Grado 3 o 4  | Discontinuar permanentemente |                              |
|                                      | Hepatitis sin compromiso tumoral del hígado<br>o<br>hepatitis con compromiso tumoral del hígado/no HCC | AST/ALT aumenta a $>3$ y $\leq 5$ veces el ULN<br>o<br>bilirrubina total aumenta a $\geq 1.5$ y $\leq 3$ veces el ULN  |                              | Suspender <sup>a</sup>       |
|                                      |  | AST o ALT $>5$ veces el ULN o<br>Bilirrubina total $>3$ veces el ULN   |                              | Discontinuar permanentemente |
|                                      | Hepatitis con compromiso tumoral del hígado <sup>b</sup> /HCC  | El nivel basal de AST/ALT $>1$ y $\leq 3$ veces el ULN y aumenta a $>5$ y $\leq 10$ veces el ULN<br>o<br>el nivel basal de AST/ALT es $>3$ y $\leq 5$ veces el ULN y aumenta a $>8$ y $\leq 10$ veces el ULN |                              | Suspender <sup>a</sup>       |
|                                      |  | AST/ALT aumenta a $>10$ veces el ULN<br>o<br>bilirrubina total aumenta a $>3$ veces el ULN   |                              | Discontinuar permanentemente |

<sup>a</sup> Reiniciar en pacientes con resolución total o parcial (Grado 0 a 1) tras la disminución gradual de los corticosteroides. Discontinuar permanentemente si no se observa resolución total o parcial dentro de las 12 semanas de la última dosis, o si no se puede reducir la dosis de prednisona a 10 mg por día (o equivalente) o menos dentro de las 12 semanas de iniciados los esteroides.

<sup>b</sup> Si los valores de AST y ALT son menores o iguales al ULN en condición basal, suspender o discontinuar permanentemente OPDIVO en combinación con ipilimumab en función de las recomendaciones para hepatitis sin compromiso hepático.

## Preparación y Administración

**Inspeccionar visualmente en busca de partículas y decoloración. Nivolumab (Opdivo®) es una solución de transparente a opalescente, entre incolora y de color amarillo pálido. Descartar si se presenta turbia, decolorada, o contiene material particulado extraño distinto de algunas partículas proteináceas translúcidas a blancas. No agitar.**

## Preparación

- Retirar el volumen requerido de nivolumab (Opdivo®) y transferirlo a una bolsa para infusión intravenosa.

- **Diluir nivolumab (Opdivo®) con cloruro de sodio al 0.9% para uso inyectable USP, o con dextrosa al 5% para uso inyectable USP, para preparar una infusión con una concentración final de 1 mg/mL a 10 mg/mL. El volumen total de infusión no debe exceder los 160 ml.**
  - Para pacientes con peso corporal  $\geq 40$  kg, no exceder un volumen total de infusión de 160 mL.
  - Para pacientes con peso corporal  $< 40$  kg, no exceder un volumen total de infusión de 4 mL/kg de peso corporal.
- **Mezclar la solución diluida invirtiendo el envase suavemente. No agitar.**
- **Descartar los viales parcialmente usados o los viales vacíos de nivolumab (Opdivo®).**
- **El producto no contiene conservantes.**
- **Luego de su preparación, conservar la solución diluida en alguna de las siguientes condiciones:**
  - a temperatura entre 20°C y 25°C durante no más de 4 horas desde el momento de la preparación. Esto incluye el almacenamiento a temperatura entre 20°C y 25°C de la infusión en el recipiente IV y el tiempo para la administración de la infusión, o
  - en condiciones de refrigeración a 2°C - 8°C durante no más de 24 horas desde el momento en que se prepara la infusión. Descartar la solución diluida que no haya sido usada dentro de las 24 horas desde su preparación.
- **No congelar.**

#### Administración

- **Administrar la infusión durante 30 minutos a través de una vía intravenosa que contenga un filtro en línea estéril, no pirogénico, de baja unión a proteínas (tamaño de poro de 0.2 micrómetros a 1.2 micrómetros).**
- **Administrar nivolumab (Opdivo®) en combinación con otros agentes terapéuticos de la siguiente manera:**
  - Con ipilimumab: administrar nivolumab (Opdivo®) primero, seguido de ipilimumab el mismo día.
  - Con quimioterapia con doblete de platino: administrar nivolumab (Opdivo®) primero, seguido de quimioterapia con doblete de platino el mismo día.
  - Con ipilimumab y quimioterapia con doblete de platino: administrar nivolumab (Opdivo®) primero, seguido de ipilimumab y luego quimioterapia con doblete de platino el mismo día.
- **Usar bolsas de infusión y filtros separados para cada infusión.**
- **Enjuagar la vía intravenosa al final de la infusión.**
- **No coadministrar otros fármacos a través de la misma vía intravenosa.**

#### Contraindicaciones:

401

Acta No. 06 de 2025 SEMPB Cuarta parte  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Nivolumab (Opdivo®) está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad previamente demostrada a nivolumab o a cualquier componente del producto.

**Nuevas Advertencias y Precauciones:**

**Reacciones Adversas Mediadas por la Respuesta Inmune Graves y Fatales**

Nivolumab (Opdivo®) es un anticuerpo monoclonal que pertenece a una clase de fármacos que se unen al receptor de muerte programada 1 (PD-1) o al ligando de PD 1 (PD-L1), bloqueando la vía de PD-1/PD-L1, eliminando de este modo la inhibición de la respuesta inmune, potencialmente rompiendo la tolerancia periférica e induciendo reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune. Las reacciones adversas inmunomediadas importantes que se enumeran en Advertencias y Precauciones pueden no incluir todas las posibles reacciones inmunomediadas graves y fatales.

Las reacciones adversas inmunomediadas, que pueden ser graves o fatales pueden ocurrir en cualquier sistema de órganos o tejidos. Las reacciones adversas inmunomediadas pueden ocurrir en cualquier momento después de comenzar el tratamiento con un anticuerpo bloqueador de PD-1/PD-L1. Aunque las reacciones adversas inmunomediadas por lo general se manifiestan durante el tratamiento con anticuerpos bloqueadores de PD-1/PD-L1, también pueden manifestarse después de la discontinuación de los anticuerpos bloqueadores de PD-1/PD-L1.

La identificación y el tratamiento tempranos de las reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune son esenciales para garantizar el uso seguro de los anticuerpos bloqueadores de PD-1/PD-L1. Vigilar de cerca a los pacientes para detectar síntomas y signos que puedan ser manifestaciones clínicas de reacciones adversas inmunomediadas subyacentes. Evaluar las enzimas hepáticas, la creatinina y la función tiroidea en condición basal y periódicamente durante el tratamiento. En caso de sospecha de reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune, realizar los análisis correspondientes para descartar etiologías alternativas, incluidas infecciones. Instituir tratamiento médico de inmediato, incluida la consulta especializada, según corresponda.

Suspender o discontinuar permanentemente nivolumab (Opdivo®) según la gravedad [véase *Posología/Dosis y Administración*]. En general, si nivolumab (Opdivo®) requiere la interrupción o discontinuación, administrar tratamiento con corticosteroides sistémicos (1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente) hasta que mejore a Grado 1 o menos. Cuando mejore a Grado 1 o menos, iniciar la reducción gradual de los corticosteroides y continuar disminuyendo durante al menos 1 mes. Considerar la administración de otros inmunosupresores sistémicos en pacientes cuyas reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune no son controladas con la terapia con corticosteroides.

Las guías de manejo de la toxicidad para reacciones adversas que no necesariamente requieren esteroides sistémicos (por ejemplo, endocrinopatías y reacciones dermatológicas) se analizan a continuación.

### **Neumonitis Mediada por la Respuesta Inmune**

Nivolumab (Opdivo®) puede causar neumonitis mediada por la respuesta inmune, que se define como aquella que requiere el uso de esteroides y no presenta una etiología alternativa clara. En pacientes tratados con otros anticuerpos de bloqueo de PD-1/PD-L1, la incidencia de neumonitis es mayor en pacientes que han recibido radiación torácica previa.

### **Nivolumab (Opdivo®) como monoterapia**

Se produjo neumonitis inmunomediada en el 3.1% (61/1994) de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) como monoterapia, incluyendo reacciones adversas de Grado 4 (<0.1%), Grado 3 (0.9%) y Grado 2 (2.1%). La neumonitis condujo a la discontinuación permanente de nivolumab (Opdivo®) en el 1.1% y a la suspensión de nivolumab (Opdivo®) en el 0.8% de los pacientes.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 100% (61/61) de los pacientes con neumonitis. La neumonitis se resolvió en el 84% de los 61 pacientes. De los 15 pacientes en los que se suspendió nivolumab (Opdivo®) por neumonitis, 14 reiniciaron nivolumab (Opdivo®) después de la mejoría de los síntomas; de estos, 4 (29%) tuvieron recurrencia de la neumonitis.

### **Nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab**

#### ***Nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg***

En pacientes con NSCLC, se produjo neumonitis inmunomediada en el 9% (50/576) de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg cada 2 semanas con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas, incluyendo neumonitis inmunomediada de Grado 4 (0.5%), Grado 3 (3.5%) y Grado 2 (4.0%). Cuatro pacientes (0.7%) fallecieron por neumonitis. La neumonitis inmunomediada condujo a la discontinuación permanente de nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab en el 5% de los pacientes y a la suspensión de nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab en el 3.6% de los pacientes.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 100% de los pacientes con neumonitis. La neumonitis se resolvió en el 72% de los pacientes. Aproximadamente el 13% (2/16) de los pacientes tuvieron recurrencia de la neumonitis después de reiniciar nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab.

La incidencia y la gravedad de la neumonitis mediada por la respuesta inmune en pacientes con NSCLC tratados con nivolumab (Opdivo®) 360 mg cada 3 semanas en combinación con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas y 2 ciclos de quimioterapia con doblete de platino fueron comparables con el tratamiento con nivolumab (Opdivo®) en combinación con ipilimumab solamente.

La incidencia y la gravedad de la neumonitis mediada por la respuesta inmune en pacientes con mesotelioma pleural maligno tratados con nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg cada 2 semanas con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas fueron similares a las registradas en el NSCLC.

### **Colitis Mediada por la Respuesta Inmune**

**Nivolumab (Opdivo®) puede causar colitis inmunomediada, definida como aquella que requiere el uso de corticosteroides y no presenta una etiología alternativa clara. Un síntoma común incluido en la definición de colitis fue la diarrea. Se ha notificado infección o reactivación por citomegalovirus (CMV) en pacientes con colitis inmunomediada resistente a los corticosteroides. En caso de colitis resistente a los corticosteroides, considerar la posibilidad de repetir los estudios infecciosos para descartar etiologías alternativas.**

### **Nivolumab (Opdivo®) como Monoterapia**

**Se produjo colitis inmunomediada en el 2.9% (58/1994) de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) como monoterapia, incluyendo reacciones adversas de Grado 3 (1.7%) y Grado 2 (1%). La colitis condujo a la discontinuación permanente de nivolumab (Opdivo®) en el 0.7% y a la suspensión de nivolumab (Opdivo®) en el 0.9% de los pacientes.**

**Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 100% (58/58) de los pacientes con colitis. Cuatro pacientes requirieron la adición de infliximab a dosis altas de corticosteroides. La colitis se resolvió en el 86% de los 58 pacientes. De los 18 pacientes en los que se suspendió nivolumab (Opdivo®) por colitis, 16 reiniciaron OPDIVO después de la mejoría de los síntomas; de estos, 12 (75%) tuvieron recurrencia de la colitis.**

### **Nivolumab (Opdivo®) con Ipilimumab**

#### ***Nivolumab (Opdivo®) 1 mg/kg con Ipilimumab 3 mg/kg***

**Se produjo colitis inmunomediada en el 25% (115/456) de los pacientes con melanoma o HCC que recibieron nivolumab (Opdivo®) 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas, incluyendo reacciones adversas de Grado 4 (0.4%), Grado 3 (14 %) y Grado 2 (8%). La colitis condujo a la discontinuación permanente de nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab en el 14% y a la suspensión de nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab en el 4.4% de los pacientes.**

**Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 100% (115/115) de los pacientes con colitis. Aproximadamente el 23% de los pacientes requirieron la adición de infliximab a las dosis altas de corticosteroides. La colitis se resolvió en el 93% de los 115 pacientes. De los 20 pacientes en los que se suspendió nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab por colitis, 16 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas; de estos, 9 (56%) tuvieron recurrencia de la colitis.**

#### ***Nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg con Ipilimumab 1 mg/kg***

**Se produjo colitis inmunomediada en el 9% (60/666) de los pacientes con RCC o CRC que recibieron nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas, incluyendo reacciones adversas de Grado 3 (4.4%) y Grado 2 (3.7%). La colitis condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO con ipilimumab en el 3.2% y a la suspensión de nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab en el 2.7% de los pacientes con RCC o CRC.**

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 100% (60/60) de los pacientes con colitis. Aproximadamente el 23% de los pacientes con colitis inmunomediada requirieron la adición de infliximab a las dosis altas de corticosteroides. La colitis se resolvió en el 95% de los 60 pacientes. De los 18 pacientes en los que se suspendió nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab por colitis, 16 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas; de estos, 10 (63%) tuvieron recurrencia de la colitis.

### Hepatitis y Hepatotoxicidad Mediada por la Respuesta Inmune

Nivolumab (Opdivo®) puede causar hepatitis inmunomediada, definida como aquella que requiere el uso de corticosteroides y no presenta una etiología alternativa clara.

### Nivolumab (Opdivo®) como Monoterapia

Se produjo hepatitis inmunomediada en el 1.8% (35/1994) de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) como monoterapia, incluyendo reacciones adversas de Grado 4 (0.2%), Grado 3 (1.3%) y Grado 2 (0.4%). La hepatitis condujo a la discontinuación permanente de nivolumab (Opdivo®) en el 0.7% y a la suspensión de nivolumab (Opdivo®) en el 0.6% de los pacientes.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 100% (35/35) de los pacientes con hepatitis. Dos pacientes requirieron la adición de ácido micofenólico a las dosis altas de corticosteroides. La hepatitis se resolvió en el 91% de los 35 pacientes. De los 12 pacientes en los que se suspendió nivolumab (Opdivo®) por hepatitis, 11 reiniciaron nivolumab (Opdivo®) después de la mejoría de los síntomas; de estos, 9 (82%) tuvieron recurrencia de la hepatitis.

### Nivolumab (Opdivo®) con Ipilimumab

#### *Nivolumab (Opdivo®) 1 mg/kg con Ipilimumab 3 mg/kg*

Se produjo hepatitis inmunomediada en el 15% (70/456) de los pacientes con melanoma o HCC que recibieron nivolumab (Opdivo®) 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas, incluyendo reacciones adversas de Grado 4 (2.4%), Grado 3 (11%) y Grado 2 (1.8%). La hepatitis inmunomediada condujo a la discontinuación permanente de nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab en el 8% o a la suspensión de nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab en el 3.5% de los pacientes.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 100% (70/70) de los pacientes con hepatitis. Aproximadamente el 9% de los pacientes con hepatitis inmunomediada requirieron la adición de ácido micofenólico a las dosis altas de corticosteroides. La hepatitis se resolvió en el 91% de los 70 pacientes. De los 16 pacientes en los que se suspendió nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab por hepatitis, 14 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas; de estos, 8 (57%) tuvieron recurrencia de la hepatitis.

#### *Nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg*

Se produjo hepatitis inmunomediada en el 7% (48/666) de los pacientes con RCC o CRC que recibieron nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas,

incluyendo reacciones adversas de Grado 4 (1.2%), Grado 3 (4.9%) y Grado 2 (0.4%). La hepatitis inmunomediada condujo a la discontinuación permanente de nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab en el 3.6% y a la suspensión de nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab en el 2.6% de los pacientes con RCC o CRC.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 100% (48/48) de los pacientes con hepatitis. Aproximadamente el 19% de los pacientes con hepatitis inmunomediada requirieron la adición de ácido micofenólico a las dosis altas de corticosteroides. La hepatitis se resolvió en el 88% de los 48 pacientes. De los 17 pacientes en los que se suspendió nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab por hepatitis, 14 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas; de estos, 10 (71%) tuvieron recurrencia de la hepatitis.

#### Nivolumab (Opdivo®) con Cabozantinib

Nivolumab (Opdivo®) en combinación con cabozantinib puede causar toxicidad hepática con frecuencias más altas de elevaciones de ALT y AST Grado 3 y 4 en comparación con nivolumab (Opdivo®) solo.

Monitorear las enzimas hepáticas antes de iniciar el tratamiento y periódicamente durante éste. Se debe considerar un monitoreo más frecuente de las enzimas hepáticas que cuando se administran los medicamentos como agentes únicos. Cuando se presenta la elevación de las enzimas hepáticas, interrumpir nivolumab (Opdivo®) y cabozantinib, y considerar la administración de corticosteroides [véase *Posología y Administración*].

Con la combinación de nivolumab (Opdivo®) y cabozantinib, se observó un aumento de ALT o AST de Grados 3 y 4 en el 11% de los pacientes [véase *Reacciones Adversas (6.1)*]. Se reportó incremento de ALT o AST > 3 veces el ULN (Grado  $\geq 2$ ) en 83 pacientes, de los cuales 23 (28%) recibieron corticosteroides sistémicos; la elevación de los niveles de ALT o AST se redujo a Grados 0-1 en 74 pacientes (89%). Entre los 44 pacientes con un aumento de ALT o AST de Grado  $\geq 2$  que volvieron a recibir nivolumab (Opdivo®) (n = 11) o cabozantinib (n = 9) administrados como agente único o ambos fármacos (n = 24), se observó recurrencia del aumento de ALT o AST Grado  $\geq 2$  en 2 pacientes que recibieron OPDIVO, 2 pacientes que recibieron cabozantinib, y 7 pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) y cabozantinib.

#### Endocrinopatías Mediadas por la Respuesta Inmune

##### Insuficiencia Suprarrenal

Nivolumab (Opdivo®) puede causar insuficiencia suprarrenal primaria o secundaria. En caso de insuficiencia suprarrenal de Grado 2 o superior, iniciar tratamiento sintomático, incluida terapia de reemplazo hormonal según esté clínicamente indicado. Suspender nivolumab (Opdivo®) según la gravedad [véase *Dosis/Posología y Administración*].

##### Nivolumab (Opdivo®) como Monoterapia

Se produjo insuficiencia suprarrenal en el 1% (20/1994) de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) como monoterapia, incluyendo reacciones adversas de Grado 3

(0.4%) y Grado 2 (0.6%). La insuficiencia suprarrenal condujo a la discontinuación permanente de nivolumab (Opdivo®) en el 0.1% y a la suspensión de nivolumab (Opdivo®) en el 0.4% de los pacientes.

Aproximadamente el 85% de los pacientes con insuficiencia suprarrenal recibieron terapia de reemplazo hormonal. Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 90% (18/20) de los pacientes con insuficiencia suprarrenal. La insuficiencia suprarrenal se resolvió en el 35% de los 20 pacientes. De los 8 pacientes en los que se suspendió nivolumab (Opdivo®) por insuficiencia suprarrenal, 4 reiniciaron nivolumab (Opdivo®) después de la mejoría de los síntomas, y todos requirieron terapia de reemplazo hormonal para su insuficiencia suprarrenal en curso.

#### **Nivolumab (Opdivo®) con Ipilimumab**

##### ***Nivolumab (Opdivo®) 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg***

Se produjo insuficiencia suprarrenal en el 8% (35/456) de los pacientes con melanoma o HCC que recibieron nivolumab (Opdivo®) 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas, incluyendo reacciones adversas de Grado 4 (0.2%), Grado 3 (2.4%) y Grado 2 (4.2%). La insuficiencia suprarrenal condujo a la discontinuación permanente de nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab en el 0.4% y a la suspensión de nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab en el 2.0% de los pacientes.

Aproximadamente el 71% (25/35) de los pacientes con insuficiencia suprarrenal recibieron terapia de reemplazo hormonal, incluyendo corticosteroides sistémicos. La insuficiencia suprarrenal se resolvió en el 37% de los 35 pacientes. De los 9 pacientes en los que se suspendió nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab por insuficiencia suprarrenal, 7 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas, y todos requirieron terapia de reemplazo hormonal para su insuficiencia suprarrenal en curso.

##### ***Nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg***

Se produjo insuficiencia suprarrenal en el 7% (48/666) de los pacientes con RCC o CRC que recibieron OPDIVO 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas, incluyendo reacciones adversas de Grado 4 (0.3%), Grado 3 (2.5%) y Grado 2 (4.1%). La insuficiencia suprarrenal condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO con ipilimumab en el 1.2% y a la suspensión de nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab en el 2.1% de los pacientes con RCC o CRC.

Aproximadamente el 94% (45/48) de los pacientes con insuficiencia suprarrenal recibieron terapia de reemplazo hormonal, incluyendo corticosteroides sistémicos. La insuficiencia suprarrenal se resolvió en el 29% de los 48 pacientes. De los 14 pacientes en los que se suspendió nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab por insuficiencia suprarrenal, 11 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas; todos ellos recibieron terapia de reemplazo hormonal, y 2 (18%) tuvieron recurrencia de la insuficiencia suprarrenal.

#### **Nivolumab (Opdivo®) con Cabozantinib**

Se produjo insuficiencia suprarrenal en el 4.7% (15/320) de los pacientes con RCC que recibieron nivolumab (Opdivo®) con cabozantinib, incluidas reacciones adversas Grado 3 (2.2%) y Grado 2 (1.9%). La insuficiencia suprarrenal condujo a la discontinuación permanente de nivolumab (Opdivo®) y cabozantinib en el 0.9% y a la suspensión de nivolumab (Opdivo®) y cabozantinib en el 2.8% de los pacientes con RCC.

Aproximadamente el 80% (12/15) de los pacientes con insuficiencia suprarrenal recibieron terapia de reemplazo hormonal, incluidos corticosteroides sistémicos. La insuficiencia suprarrenal se resolvió en el 27% (n = 4) de los 15 pacientes. De los 9 pacientes en los que se suspendió nivolumab (Opdivo®) con cabozantinib por insuficiencia suprarrenal, 6 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas; de estos, todos (n = 6) recibieron terapia de reemplazo hormonal y 2 tuvieron recurrencia de la insuficiencia suprarrenal.

### Hipofisitis

Nivolumab (Opdivo®) puede causar hipofisitis inmunomediada. La hipofisitis puede presentarse con síntomas agudos asociados con un efecto de masa, como dolor de cabeza, fotofobia o defectos del campo visual. La hipofisitis puede causar hipopituitarismo. Iniciar terapia de reemplazo hormonal según esté clínicamente indicado. Suspender o discontinuar permanentemente nivolumab (Opdivo®) dependiendo de la gravedad [véase *Dosis/Posología y Administración*].

### Nivolumab (Opdivo®) como Monoterapia

Se produjo hipofisitis en el 0.6% (12/1994) de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) como monoterapia, incluyendo reacciones adversas de Grado 3 (0.2%) y Grado 2 (0.3%). La hipofisitis condujo a la discontinuación permanente de nivolumab (Opdivo®) en <0.1% y a la suspensión de nivolumab (Opdivo®) en el 0.2% de los pacientes.

Aproximadamente el 67% (8/12) de los pacientes con hipofisitis recibieron terapia de reemplazo hormonal, incluyendo corticosteroides sistémicos. La hipofisitis se resolvió en el 42% de los 12 pacientes. De los 3 pacientes en los que se suspendió nivolumab (Opdivo®) por hipofisitis, 2 reiniciaron nivolumab (Opdivo®) después de la mejoría de los síntomas; de estos, ninguno tuvo recurrencia de la hipofisitis.

### Nivolumab (Opdivo®) con Ipilimumab

#### *Nivolumab (Opdivo®) 1 mg/kg con Ipilimumab 3 mg/kg*

Se produjo hipofisitis en el 9% (42/456) de los pacientes con melanoma o HCC que recibieron nivolumab (Opdivo®) 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas, incluyendo reacciones adversas de Grado 3 (2.4%) y Grado 2 (6%). La hipofisitis condujo a la discontinuación permanente de nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab en el 0.9% y a la suspensión de nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab en el 4.2% de los pacientes.

Aproximadamente el 86% de los pacientes con hipofisitis recibieron terapia de reemplazo hormonal. Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 88% (37/42) de los pacientes con hipofisitis. La hipofisitis se resolvió en el 38% de los 42 pacientes. De los 19 pacientes

en los que se suspendió nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab por hipofisitis, 9 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas; de estos, 1 (11%) tuvo recurrencia de la hipofisitis.

#### ***Nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg***

Se produjo hipofisitis en el 4.4% (29/666) de los pacientes con RCC o CRC que recibieron nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas, incluyendo reacciones adversas de Grado 4 (0.3%), Grado 3 (2.4%) y Grado 2 (0.9%). La hipofisitis condujo a la discontinuación permanente de nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab en el 1.2% y a la suspensión de nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab en el 2.1% de los pacientes con RCC o CRC.

Aproximadamente el 72% (21/29) de los pacientes con hipofisitis recibieron terapia de reemplazo hormonal, incluyendo corticosteroides sistémicos. La hipofisitis se resolvió en el 59% de los 29 pacientes. De los 14 pacientes en los que se suspendió nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab por hipofisitis, 11 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas; de estos, 2 (18%) tuvieron recurrencia de la hipofisitis.

#### **Trastornos de la Tiroides**

Nivolumab (Opdivo®) puede provocar trastornos tiroideos inmunomediados. Puede presentarse tiroiditis con o sin endocrinopatía. Puede producirse hipotiroidismo luego del hipertiroidismo. Iniciar terapia de reemplazo hormonal o tratamiento médico según esté clínicamente indicado. Suspender o discontinuar permanentemente nivolumab (Opdivo®) dependiendo de la gravedad [*véase Dosis/Posología y Administración*].

#### **Tiroiditis**

##### ***Nivolumab (Opdivo®) como Monoterapia***

Se produjo tiroiditis en el 0.6% (12/1994) de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) como monoterapia, incluyendo reacciones adversas de Grado 2 (0.2%). La tiroiditis no provocó la discontinuación permanente de nivolumab (Opdivo®) en ningún paciente, y provocó la suspensión de nivolumab (Opdivo®) en el 0.2% de los pacientes.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 17% (2/12) de los pacientes con tiroiditis. La tiroiditis se resolvió en el 58% de los 12 pacientes. De los 3 pacientes en los que se suspendió nivolumab (Opdivo®) por tiroiditis, 1 reinició nivolumab (Opdivo®) después de la mejoría de los síntomas, sin recurrencia de la tiroiditis.

#### **Hipertiroidismo**

##### **Nivolumab (Opdivo®) como Monoterapia**

Se produjo hipertiroidismo en el 2.7% (54/1994) de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) como monoterapia, incluyendo reacciones adversas de Grado 3 (<0.1%) y Grado 2 (1.2%). El hipertiroidismo no provocó la discontinuación permanente de nivolumab (Opdivo®) en ningún paciente, y provocó la suspensión de nivolumab (Opdivo®) en el 0.4% de los pacientes.

Aproximadamente el 19% de los pacientes con hipertiroidismo recibió metimazol, el 7% recibió carbimazol y el 4% recibió propiltiouracilo. Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 9% (5/54) de los pacientes. El hipertiroidismo se resolvió en el 76% de los 54 pacientes. De los 7 pacientes en los que se suspendió nivolumab (Opdivo®) por hipertiroidismo, 4 reiniciaron nivolumab (Opdivo®) después de la mejoría de los síntomas; de estos, ninguno tuvo recurrencia del hipertiroidismo.

#### **Nivolumab (Opdivo®) con Ipilimumab**

##### ***Nivolumab (Opdivo®) 1 mg/kg con Ipilimumab 3 mg/kg***

Se produjo hipertiroidismo en el 9% (42/456) de los pacientes con melanoma o HCC que recibieron nivolumab (Opdivo®) 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas, incluyendo reacciones adversas de Grado 3 (0.9%) y Grado 2 (4.2%). El hipertiroidismo no provocó la discontinuación permanente de OPDIVO con ipilimumab en ningún paciente, y provocó la suspensión de nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab en el 2.4% de los pacientes.

Aproximadamente el 26% de los pacientes con hipertiroidismo recibió metimazol y el 21% recibió carbimazol. Se requirieron corticosteroides sistémicos en 17% (7/42) de los pacientes. El hipertiroidismo se resolvió en el 91% de los 42 pacientes. De los 11 pacientes en los que se suspendió nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab por hipertiroidismo, 8 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas; de estos, 1 (13%) tuvo recurrencia del hipertiroidismo.

##### ***Nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg con Ipilimumab 1 mg/kg***

Se produjo hipertiroidismo en el 12% (80/666) de los pacientes con RCC o CRC que recibieron nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas, incluyendo reacciones adversas de Grado 3 (0.6%) y Grado 2 (4.5%). El hipertiroidismo no provocó la discontinuación permanente de nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab en ningún paciente, y provocó la suspensión de nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab en el 2.3% de los pacientes con RCC o CRC.

De los 80 pacientes con RCC o CRC que desarrollaron hipertiroidismo, aproximadamente el 16% recibió metimazol y el 3% recibió carbimazol. Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 20% (16/80) de los pacientes con hipertiroidismo. El hipertiroidismo se resolvió en el 85% de los 80 pacientes. De los 15 pacientes en los que se suspendió nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab por hipertiroidismo, 11 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas; de estos, 3 (27%) tuvieron recurrencia del hipertiroidismo.

#### **Hipotiroidismo**

##### **Nivolumab (Opdivo®) como Monoterapia**

Se produjo hipotiroidismo en el 8% (163/1994) de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) como monoterapia, incluyendo reacciones adversas de Grado 3 (0.2%) y Grado 2 (4.8%). El hipotiroidismo no provocó la discontinuación permanente de nivolumab

(Opdivo®) en ningún paciente, y provocó la suspensión de nivolumab (Opdivo®) en el 0.5% de los pacientes.

Aproximadamente el 79% de los pacientes con hipotiroidismo recibieron levotiroxina. Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 3.1% (5/163) de los pacientes con hipotiroidismo. El hipotiroidismo se resolvió en el 35% de los 163 pacientes. De los 9 pacientes en los que se suspendió nivolumab (Opdivo®) por hipotiroidismo, 3 reiniciaron nivolumab (Opdivo®) después de la mejoría de los síntomas; de estos, 1 (33%) tuvo recurrencia del hipotiroidismo.

#### **Nivolumab (Opdivo®) con Ipilimumab**

##### ***Nivolumab (Opdivo®) 1 mg/kg con Ipilimumab 3 mg/kg***

Se produjo hipotiroidismo en el 20% (91/456) de los pacientes con melanoma o HCC que recibieron nivolumab (Opdivo®) 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas, incluyendo reacciones adversas de Grado 3 (0.4%) y Grado 2 (11%). El hipotiroidismo condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO con ipilimumab en el 0.9% y a la suspensión de nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab en el 0.9% de los pacientes.

Aproximadamente el 89% de los pacientes con hipotiroidismo recibieron levotiroxina. Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 2.2% (2/91) de los pacientes con hipotiroidismo. El hipotiroidismo se resolvió en el 41% de los 91 pacientes. De los 4 pacientes en los que se suspendió nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab por hipotiroidismo, 2 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas; de estos, ninguno tuvo recurrencia del hipotiroidismo.

##### ***Nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg con Ipilimumab 1 mg/kg***

Se produjo hipotiroidismo en el 18% (122/666) de los pacientes con RCC o CRC que recibieron nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg e ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas, incluyendo reacciones adversas de Grado 3 (0.6%) y Grado 2 (11%). El hipotiroidismo condujo a la discontinuación permanente de nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab en el 0.2% y a la suspensión de nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab en el 1.4% de los pacientes con RCC o CRC.

De los 122 pacientes con RCC o CRC que desarrollaron hipotiroidismo, aproximadamente el 82% recibió levotiroxina. Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 7% (9/122) de los pacientes con hipotiroidismo. El hipotiroidismo se resolvió en el 27% de los 122 pacientes. De los 9 pacientes en los que se suspendió nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab por hipotiroidismo, 5 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas; de estos, 1 (20%) tuvo recurrencia del hipotiroidismo.

#### **Diabetes Mellitus Tipo 1, que Puede Presentarse con Cetoacidosis Diabética**

Controlar a los pacientes para detectar hiperglucemia u otros signos y síntomas de diabetes. Iniciar tratamiento con insulina según esté clínicamente indicado. Suspender nivolumab (Opdivo®) dependiendo de la gravedad [véase *Posología/Dosis y Administración*].

#### **Nivolumab (Opdivo®) como Monoterapia**

Se produjo diabetes en el 0.9% (17/1994) de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) como monoterapia, incluyendo reacciones adversas de Grado 3 (0.4%) y Grado 2 (0.3%), y dos casos de cetoacidosis diabética. La diabetes no provocó la discontinuación permanente de nivolumab (Opdivo®) en ningún paciente, y provocó la suspensión de nivolumab (Opdivo®) en el 0.1% de los pacientes.

Ningún paciente (0/17) con diabetes requirió corticosteroides sistémicos. La diabetes se resolvió en el 29% de los 17 pacientes. De los 2 pacientes en los que se suspendió nivolumab (Opdivo®) por diabetes, ambos reiniciaron nivolumab (Opdivo®) después de la mejoría de los síntomas; de estos, ninguno tuvo recurrencia de la diabetes.

#### **Nefritis Mediada por la Respuesta Inmune con Disfunción Renal**

Nivolumab (Opdivo®) puede causar nefritis inmunomediada, que se define como aquella que requiere el uso de esteroides y no presenta una etiología alternativa clara.

#### **Nivolumab (Opdivo®) como monoterapia**

Se produjo nefritis inmunomediada y disfunción renal en el 1.2% (23/1994) de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) como monoterapia, incluyendo reacciones adversas de Grado 4 (<0.1%), Grado 3 (0.5%) y Grado 2 (0.6%). La nefritis inmunomediada y la disfunción renal condujeron a la discontinuación permanente de nivolumab (Opdivo®) en el 0.3% y a la suspensión de nivolumab (Opdivo®) en el 0.4% de los pacientes.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 100% (23/23) de los pacientes con nefritis y disfunción renal. La nefritis y la disfunción renal se resolvieron en el 78% de los 23 pacientes. De los 7 pacientes en los que se suspendió nivolumab (Opdivo®) por nefritis o disfunción renal, 7 reiniciaron nivolumab (Opdivo®) después de la mejoría de los síntomas; de estos, 1 (14%) tuvo recurrencia de la nefritis o disfunción renal.

#### **Reacciones Adversas Dermatológicas Mediadas por la Respuesta Inmune**

Nivolumab (Opdivo®) puede causar erupción o dermatitis inmunomediada, definida como aquella que requiere el uso de esteroides y no presenta una etiología alternativa clara. Se ha producido dermatitis exfoliativa, incluyendo síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica (TEN) y DRESS (erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos) con anticuerpos bloqueadores de PD-1/PD-L1. Los emolientes tópicos y/o los corticosteroides tópicos pueden ser adecuados para tratar erupciones no exfoliativas de leves a moderadas. Suspender o discontinuar permanentemente nivolumab (Opdivo®) dependiendo de la gravedad [véase *Dosis/Posología y Administración*].

#### **Nivolumab (Opdivo®) como Monoterapia**

Se produjo erupción inmunomediada en el 9% (171/1994) de los pacientes, incluyendo reacciones adversas de Grado 3 (1.1%) y Grado 2 (2.2%). La erupción inmunomediada condujo a la discontinuación permanente de nivolumab (Opdivo®) en el 0.3% y a la suspensión de OPDIVO en el 0.5% de los pacientes.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 100% (171/171) de los pacientes con erupción inmunomediada. La erupción se resolvió en el 72% de los 171 pacientes. De los 10 pacientes en los que se suspendió nivolumab (Opdivo®) por erupción inmunomediada, 9 reiniciaron nivolumab (Opdivo®) después de la mejoría de los síntomas; de estos, 3 (33%) tuvieron recurrencia de la erupción inmunomediada.

#### **Nivolumab (Opdivo®) con Ipilimumab**

##### ***Nivolumab (Opdivo®) 1 mg/kg con Ipilimumab 3 mg/kg***

Se produjo erupción inmunomediada en el 28% (127/456) de los pacientes con melanoma o HCC que recibieron nivolumab (Opdivo®) 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas, incluyendo reacciones adversas de Grado 3 (4.8%) y Grado 2 (10%). La erupción inmunomediada provocó la discontinuación permanente de nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab en el 0.4% y la suspensión de nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab en el 3.9% de los pacientes.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 100% (127/127) de los pacientes con erupción inmunomediada. La erupción se resolvió en el 84% de los 127 pacientes. De los 18 pacientes en los que se suspendió nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab por erupción inmunomediada, 15 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas; de estos, 8 (53%) tuvieron recurrencia de la erupción inmunomediada.

##### ***Nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg***

Se produjo erupción inmunomediada en el 16% (108/666) de los pacientes con RCC o CRC que recibieron nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas, incluyendo reacciones adversas de Grado 3 (3.5%) y Grado 2 (4.2%). La erupción inmunomediada condujo a la discontinuación permanente de nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab en el 0.5% de los pacientes y a la suspensión de nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab en el 2.0% de los pacientes con RCC o CRC.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 100% (108/108) de los pacientes con erupción inmunomediada. La erupción se resolvió en el 75% de los 108 pacientes. De los 13 pacientes en los que se suspendió nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab por erupción inmunomediada, 11 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas; de estos, 5 (46%) tuvieron recurrencia de la erupción inmunomediada.

#### **Otras Reacciones Adversas Mediadas por la Respuesta Inmune**

Las siguientes reacciones adversas inmunomediadas clínicamente significativas ocurrieron con una incidencia de <1% (a menos que se indique lo contrario) en pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) u nivolumab (Opdivo®) en combinación con ipilimumab, o se notificaron con el uso de otros anticuerpos bloqueadores de PD-1/PD-L1. Se han notificado casos graves o fatales de algunas de estas reacciones adversas.

**Cardíacas/Vasculares:** Miocarditis, pericarditis, vasculitis.

**Sistema nervioso:** Meningitis, encefalitis, mielitis y desmielinización, síndrome miasténico/miastenia gravis (incluida la exacerbación), síndrome de Guillain-Barré, paresia nerviosa, neuropatía autoinmune.

**Oculares:** Pueden ocurrir uveítis, iritis y otras toxicidades inflamatorias oculares. Algunos casos pueden asociarse con desprendimiento de retina. Pueden ocurrir distintos grados de discapacidad visual, incluida ceguera. Si la uveítis ocurre en combinación con otras reacciones adversas inmunomediadas, considerar un síndrome similar al de Vogt-Koyanagi-Harada, ya que esto puede requerir tratamiento con esteroides sistémicos para reducir el riesgo de pérdida permanente de la visión.

**Gastrointestinales:** Pancreatitis, que incluye aumentos en los niveles séricos de amilasa y lipasa, gastritis, duodenitis.

**Musculoesqueléticas y del tejido conectivo:** Miositis/polimiositis, rabdomiólisis y secuelas asociadas que incluyen insuficiencia renal, artritis, polimialgia reumática.

**Endocrinas:** Hipoparatiroidismo.

**Otras (hematológicas/inmunes):** Anemia hemolítica, anemia aplásica, linfocitosis hemofagocítica, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, linfadenitis necrotizante histiocítica (linfadenitis de Kikuchi), sarcoidosis, púrpura trombocitopénica inmunitaria, rechazo de trasplante de órganos sólidos.

#### **Reacciones Relacionadas con la Infusión**

Nivolumab (Opdivo®) puede causar reacciones relacionadas con la infusión severas, que se han reportado en <1.0% de los pacientes en los ensayos clínicos. Discontinuar nivolumab (Opdivo®) en pacientes con reacciones relacionadas con la infusión severas o potencialmente mortales. Interrumpir o demorar la velocidad de infusión en pacientes con reacciones relacionadas con la infusión leves o moderadas [véase Posología/Dosis y Administración].

Se produjeron reacciones relacionadas con la infusión en el 12% (37/300) de los pacientes con mesotelioma pleural maligno que recibieron nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg cada 2 semanas con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas.

#### **Nivolumab (Opdivo®) como Monoterapia**

En los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) como infusión intravenosa de 60 minutos se produjeron reacciones relacionadas con la infusión en el 6.4% (127/1994) de los pacientes.

En un estudio que evaluó la farmacocinética y la seguridad de una infusión más rápida, en el que los pacientes recibieron nivolumab (Opdivo®) como infusión intravenosa durante 60 minutos o infusión intravenosa durante 30 minutos, se produjeron reacciones relacionadas con la infusión en 2,2% (8/368) y 2,7% (10/369) de los pacientes, respectivamente. Además, el 0.5% (2/368) y el 1,4% (5/369) de los pacientes, respectivamente, experimentaron reacciones adversas dentro de las 48 horas posteriores a la infusión que condujeron a un retraso de la dosis, a la discontinuación permanente o a la suspensión de nivolumab (Opdivo®).

### **Nivolumab (Opdivo®) con Ipilimumab**

#### ***Nivolumab (Opdivo®) 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg***

Se produjeron reacciones relacionadas con la infusión en el 2,5% (10/407) de los pacientes con melanoma y en el 8% (4/49) de los pacientes con HCC que recibieron nivolumab (Opdivo®) 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas.

#### ***Nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg***

Se produjeron reacciones relacionadas con la infusión en el 5,1% (28/547) de los pacientes con RCC y en el 4,2% (5/119) de los pacientes con CRC que recibieron nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas, respectivamente. Se produjeron reacciones relacionadas con la infusión en el 12% (37/300) de los pacientes con mesotelioma pleural maligno que recibieron nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg cada 2 semanas con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas.

### **Complicaciones del Trasplante Alogénico de Células Madre Hematopoyéticas**

Se pueden producir complicaciones fatales y otras complicaciones graves en pacientes que reciben trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (HSCT) antes o después de ser tratados con un anticuerpo bloqueador del receptor PD-1. Las complicaciones relacionadas con el trasplante incluyen enfermedad de injerto versus huésped (GVHD) hiperaguda, GVHD aguda, GVHD crónica, enfermedad venooclusiva hepática (VOD) después del acondicionamiento de intensidad reducida, y síndrome febril que requiere esteroides (sin una causa infecciosa identificada) [véase *Reacciones Adversas*]. Estas complicaciones podrían ocurrir a pesar de la terapia interviniente entre el bloqueo de PD-1 y el HSCT alogénico.

Seguir a los pacientes de cerca para obtener evidencia de complicaciones relacionadas con el trasplante e intervenir prontamente. Considerar riesgos y beneficios del tratamiento con un anticuerpo bloqueador del receptor PD-1 antes o después del HSCT alogénico.

### **Toxicidad Embriofetal**

Sobre la base de su mecanismo de acción y los datos de estudios en animales, nivolumab (Opdivo®) puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. En los estudios de reproducción en animales, la administración de nivolumab a monos cynomolgus desde el comienzo de la organogénesis hasta el parto dio como resultado un aumento de los abortos y las muertes prematuras de la cría. Advertir a las mujeres embarazadas sobre el potencial riesgo para el feto. Aconsejar a las mujeres en edad fértil que usen un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento con nivolumab (Opdivo®) y durante al menos 5 meses después de la última dosis [véase *Uso en Poblaciones Específicas*].

### **Aumento de la Mortalidad en Pacientes con Mieloma Múltiple cuando se agrega nivolumab (Opdivo®) a un análogo de talidomida y dexametasona**

En ensayos clínicos randomizados realizados en pacientes con mieloma múltiple, el agregado de un anticuerpo bloqueador de PD-1, incluido nivolumab (Opdivo®), a un análogo de talidomida más dexametasona, un uso para el cual no está indicado ningún anticuerpo bloqueador de PD-1 o PD-L1, causó un aumento de la mortalidad. El tratamiento

de pacientes con mieloma múltiple con un anticuerpo bloqueador de PD-1 o PD-L1 en combinación con un análogo de talidomida más dexametasona no se recomienda fuera de los ensayos clínicos controlados.

#### Nuevas Interacciones:

Nivolumab es un anticuerpo monoclonal humano y por tanto no se han realizado estudios de interacciones farmacocinéticas. Dado que los anticuerpos monoclonales no se metabolizan por las enzimas del citocromo P450 (CYP) u otras enzimas metabolizadoras de medicamentos, no se prevé que ni la inhibición ni la inducción de estas enzimas por medicamentos administrados de forma conjunta afecte a la farmacocinética de nivolumab.

#### Otras formas de interacción

##### *Inmunosupresión sistémica*

Se debe evitar la utilización de corticosteroides sistémicos y otros inmunosupresores, antes de comenzar tratamiento con nivolumab, debido a su interferencia potencial con la actividad farmacodinámica. Sin embargo, se pueden usar corticosteroides sistémicos y otros inmunosupresores después de comenzar el tratamiento con nivolumab para tratar las reacciones adversas inmuno-relacionadas. Los resultados preliminares muestran que la inmunosupresión sistémica después del comienzo del tratamiento con nivolumab no parece excluir la respuesta de nivolumab.

#### Nuevas Reacciones adversas:

Las siguientes reacciones adversas clínicamente significativas se describen en otras secciones del prospecto.

- Reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune graves y fatales [véase *Advertencias y Precauciones*]
- Reacciones relacionadas con la infusión [véase *Advertencias y Precauciones*]
- Complicaciones del HSCT alogénico [véase *Advertencias y Precauciones*]

#### Experiencia en Estudios Clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variadas, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no se pueden comparar directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro fármaco, y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

Los datos de ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES reflejan la exposición a nivolumab (Opdivo®) como monoterapia en 1994 pacientes enrolados en los ensayos CHECKMATE-037, CHECKMATE-017, CHECKMATE-057, CHECKMATE-066, CHECKMATE-025, CHECKMATE-067, CHECKMATE-205 y CHECKMATE-039, o en un ensayo de rama única en NSCLC (n=117); nivolumab (Opdivo®) 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg en pacientes enrolados en el CHECKMATE-067 (n=313), CHECKMATE-040 (n=49), u otro estudio randomizado (n=94); y nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg administrado con ipilimumab 1 mg/kg (n=666) en pacientes enrolados en el CHECKMATE-214 o el CHECKMATE-142; nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg cada 2 semanas con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas en los pacientes enrolados en el estudio CHECKMATE-227 (n=576) o CHECKMATE-743 (n=300);

416

Acta No. 06 de 2025 SEMPB Cuarta parte  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

nivolumab (Opdivo®) 360 mg con ipilimumab 1 mg/kg y 2 ciclos de quimioterapia con doblete de platino en el CHECKMATE-9LA (n=361) y nivolumab (Opdivo®) 240 mg con cabozantinib 40 mg en pacientes incluidos en el CHECKMATE-9ER (n=320).

### Melanoma Irresecable o Metastásico

#### Melanoma Metastásico Previamente Tratado

La seguridad de nivolumab (Opdivo®) fue evaluada en el CHECKMATE-037, un estudio randomizado, abierto, en 370 pacientes con melanoma irresecable o metastásico [véase *Estudios Clínicos*]. Pacientes tenían progresión documentada de la enfermedad luego del tratamiento con ipilimumab y, si eran positivos para la mutación BRAF V600, un inhibidor de BRAF. El ensayo excluyó pacientes con enfermedad autoinmune, reacciones adversas previas de Grado 4 relacionadas con ipilimumab (excepto por endocrinopatías) o reacciones adversas de Grado 3 relacionadas con ipilimumab que no se habían resuelto o que estaban inadecuadamente controladas dentro de las 12 semanas de iniciado el evento, pacientes con una afección que requería tratamiento sistémico crónico con corticosteroides (>10 mg diarios de equivalente de prednisona) u otras medicaciones inmunosupresoras, resultado positivo en la prueba de hepatitis B o C, y antecedentes de VIH. Los pacientes recibieron nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg por infusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas (n=268) o quimioterapia a elección del investigador (n=102): dacarbazina 1000 mg/m<sup>2</sup> por vía intravenosa cada 3 semanas o carboplatino AUC 6 mg/mL/min y paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> por vía intravenosa cada 3 semanas. La mediana de la duración de la exposición fue de 5.3 meses (rango: 1 día a 13.8+ meses) en pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®) y de 2 meses (rango: 1 día a 9.6+ meses) en pacientes tratados con quimioterapia. En este estudio en curso, el 24% de los pacientes recibieron nivolumab (Opdivo®) durante >6 meses y el 3% de los pacientes recibieron nivolumab (Opdivo®) durante >1 año.

Las características de la población en el grupo de nivolumab (Opdivo®) y el grupo de quimioterapia eran similares: 66% de hombres, mediana de edad 59,5 años, 98% de raza blanca, estado funcional según el *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) en condición basal 0 (59%) o 1 (41%), 74% con enfermedad en estadio M1c, 73% con melanoma cutáneo, 11% con melanoma de mucosa, 73% recibió dos terapias previas o más para la enfermedad avanzada o metastásica, y 18% tenía metástasis cerebral. Había más pacientes en el grupo de nivolumab (Opdivo®) con nivel elevado de lactato deshidrogenasa (LDH) en condición basal (51% vs. 38%).

Se produjeron reacciones adversas serias en el 41% de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®). Nivolumab (Opdivo®) fue discontinuado por reacciones adversas en el 9% de los pacientes. El 26% de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) interrumpieron la dosis debido a una reacción adversa. Se registraron reacciones adversas de Grado 3 y 4 en el 42% de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®). Las reacciones adversas de Grado 3 y 4 más frecuentes reportadas en 2% a < 5% de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) fueron dolor abdominal, hiponatremia,

aumento de aspartato aminotransferasa y aumento de lipasa. La reacción adversa más común (reportada en  $\geq 20\%$  de los pacientes) fue erupción.

Las Tablas 5 y 6 sintetizan las reacciones adversas y anormalidades de laboratorio, respectivamente, ocurridas en el CHECKMATE-037.

Tabla 5: Reacciones adversas que se ocurrieron en  $\geq 10\%$  de los pacientes tratados con OPDIVO y con una mayor incidencia que en la rama de quimioterapia (diferencia entre ramas  $\geq 5\%$  [todos los grados] o  $\geq 2\%$  Grados 3-4 - CHECKMATE-037)

| Reacción adversa  | OPDIVO<br>(n=268)          |                      | Quimioterapia<br>(n=102)   |                      |
|---|----------------------------|----------------------|----------------------------|----------------------|
|   | Todos los<br>grados<br>(%) | Grados<br>3-4<br>(%) | Todos los<br>grados<br>(%) | Grados<br>3-4<br>(%) |
| <b>Piel y el tejido subcutáneo</b>                      |                            |                      |                            |                      |
| Erupción <sup>a</sup>                                   | 21                         | 0.4                  | 7                          | 0                    |
| Prurito   | 19                         | 0                    | 3.9                        | 0                    |
| <b>Respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>         |                            |                      |                            |                      |
| Tos   | 17                         | 0                    | 6                          | 0                    |
| <b>Infecciones</b>                                      |                            |                      |                            |                      |
| Infección del tracto respiratorio superior <sup>b</sup> | 11                         | 0                    | 2.0                        | 0                    |
| <b>Generales</b>  |                            |                      |                            |                      |
| Edema periférico  | 10                         | 0                    | 5                          | 0                    |

La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v4.

<sup>a</sup> Incluye erupción máculopapular, erupción eritematosa, erupción prurítica, erupción folicular, erupción macular, erupción papular, erupción pustular, erupción vesicular y dermatitis acneiforme.

<sup>b</sup> Incluye rinitis, faringitis y nasofaringitis.

Las reacciones adversas clínicamente importantes ocurridas en  $< 10\%$  de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) fueron:

**Trastornos cardíacos:** arritmia ventricular

**Trastornos oculares:** iridociclitis

**Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración:** reacciones relacionadas con la infusión

**Investigaciones:** aumento de amilasa, aumento de lipasa

**Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo:** dermatitis exfoliativa, eritema multiforme, vitiligo, psoriasis

**Tabla 6:** Anormalidades de laboratorio de empeoramiento respecto del nivel basal<sup>a</sup> que ocurrieron en  $\geq 10\%$  de los pacientes tratados con OPDIVO y con una mayor incidencia que en la rama de quimioterapia (diferencia entre ramas  $\geq 5\%$  todos los grados o  $\geq 2\%$  Grados 3-4 - CHECKMATE-037

| Anormalidad de laboratorio    | OPDIVO               |                | Quimioterapia        |                |
|-------------------------------|----------------------|----------------|----------------------|----------------|
|                               | Todos los grados (%) | Grados 3-4 (%) | Todos los grados (%) | Grados 3-4 (%) |
| Aumento de AST                | 28                   | 2.4            | 12                   | 1.0            |
| Hiponatremia                  | 25                   | 5              | 18                   | 1.1            |
| Aumento de fosfatasa alcalina | 22                   | 2.4            | 13                   | 1.1            |
| Aumento de ALT                | 16                   | 1.6            | 5                    | 0              |
| Hiperpotasemia                | 15                   | 2.0            | 6                    | 0              |

<sup>a</sup> La incidencia de cada análisis se basa en el número de pacientes que tenían disponible una medición de laboratorio basal y al menos una medición durante el estudio: grupo de OPDIVO (rango: 252 a 256 pacientes) y grupo de quimioterapia (rango: 94 a 96 pacientes).

## Melanoma Metastásico no Tratado Previamente

### CHECKMATE-066

La seguridad de nivolumab (Opdivo®) también fue evaluada en el CHECKMATE-066, un ensayo randomizado, doble ciego, con control activo, en 411 pacientes con melanoma irreseccable o metastásico sin mutación BRAF V600 (*wildtype*), no tratados previamente [véase Estudios Clínicos]. El ensayo excluyó a pacientes con enfermedad autoinmune y a pacientes que requerían tratamiento sistémico crónico con corticosteroides (>10 mg diarios de equivalente de prednisona) u otras medicaciones inmunosupresoras. Los pacientes recibieron nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg por infusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas (n=206) o dacarbazina 1000 mg/m<sup>2</sup> por vía intravenosa cada 3 semanas (n=205). La mediana de la duración de la exposición fue de 6.5 meses (rango: 1 día a 16.6 meses) en pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®). En este ensayo, el 47% de los pacientes recibieron nivolumab (Opdivo®) durante >6 meses, y el 12% de los pacientes recibieron nivolumab (Opdivo®) durante >1 año.

Las características de la población de ensayo en el grupo de nivolumab (Opdivo®) y en el de Dacarbazina fueron: 59% de pacientes de sexo masculino, mediana de edad de 65 años, 99.5% de raza blanca, 61% con enfermedad en estadio M1c, 74% con melanoma cutáneo, 11% con melanoma de mucosa, 4% con metástasis cerebral, y 37% con nivel elevado de LDH en condición basal. Hubo más pacientes en el grupo de nivolumab (Opdivo®) con un estado funcional ECOG 0 (71% versus 59%).

Se produjeron reacciones adversas serias en el 36% de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®). Las reacciones adversas condujeron a la discontinuación permanente de nivolumab (Opdivo®) en el 7% de los pacientes y a la interrupción de la dosis en el 26% de los pacientes; ningún tipo único de reacción adversa representó la mayoría de las discontinuaciones de nivolumab (Opdivo®). Se produjeron reacciones adversas de Grado 3 y 4 en el 41% de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®).

Las reacciones adversas de Grado 3 y 4 más frecuentes reportadas en  $\geq 2\%$  de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) fueron aumento de gammaglutamiltransferasa (3.9%) y diarrea (3.4%). Las reacciones adversas más comunes (reportadas en  $\geq 20\%$  de los pacientes y con mayor incidencia que en la rama de dacarbazina) fueron fatiga, dolor musculoesquelético, erupción y prurito.

Las Tablas 7 y 8 sintetizan reacciones adversas y anomalías de laboratorio seleccionadas, respectivamente, ocurridas en el CHECKMATE-066.

Tabla 7: Reacciones adversas que ocurrieron en  $\geq 10\%$  de los pacientes tratados con OPDIVO y con mayor incidencia que en la rama de dacarbazina (diferencia entre ramas  $\geq 5\%$  [todos los grados] o  $\geq 2\%$  Grados 3-4) - CHECKMATE-066

| Reacción adversa  | OPDIVO<br>(n=206)          |                      | Dacarbazina<br>(n=205)     |                      |
|---|----------------------------|----------------------|----------------------------|----------------------|
|   | Todos los<br>grados<br>(%) | Grados<br>3-4<br>(%) | Todos los<br>grados<br>(%) | Grados<br>3-4<br>(%) |
| <b>Generales</b>  |                            |                      |                            |                      |
| Fatiga  | 49                         | 1.9                  | 39                         | 3.4                  |
| Edema <sup>a</sup>                                      | 12                         | 1.5                  | 4.9                        | 0                    |
| <b>Musculoesqueléticos y del tejido conectivo</b>       |                            |                      |                            |                      |
| Dolor musculoesquelético <sup>b</sup>                   | 32                         | 2.9                  | 25                         | 2.4                  |
| <b>Piel y el tejido subcutáneo</b>                      |                            |                      |                            |                      |
| Erupción <sup>c</sup>                                   | 28                         | 1.5                  | 12                         | 0                    |
| Prurito   | 23                         | 0.5                  | 12                         | 0                    |
| Vitiligo  | 11                         | 0                    | 0.5                        | 0                    |
| Eritema   | 10                         | 0                    | 2.9                        | 0                    |
| <b>Infecciones</b>                                      |                            |                      |                            |                      |
| Infección del tracto respiratorio superior <sup>d</sup> | 17                         | 0                    | 6                          | 0                    |

La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v4.

<sup>a</sup> Incluye edema periorbital, edema de rostro, edema generalizado, edema gravitacional, edema localizado, edema periférico, edema pulmonar y linfedema.

<sup>b</sup> Incluye dolor de espalda, dolor óseo, dolor de pecho musculoesquelético, malestar musculoesquelético, mialgia, dolor de cuello, dolor de extremidades, dolor mandibular y dolor espinal.

<sup>c</sup> Incluye erupción máculopapular, erupción eritematosa, erupción prurítica, erupción folicular, erupción macular, erupción papular, erupción pustular, erupción vesicular, dermatitis, dermatitis alérgica, dermatitis exfoliativa, dermatitis acneiforme, erupción medicamentosa y reacción dérmica.

<sup>d</sup> Incluye rinitis, rinitis viral, faringitis y nasofaringitis.

Las reacciones adversas clínicamente importantes ocurridas en  $< 10\%$  de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) fueron:

**Trastornos del Sistema Nervioso: neuropatía periférica**

**Tabla 8:** Anormalidades de laboratorio de empeoramiento respecto del nivel basal<sup>a</sup> que ocurrieron en  $\geq 10\%$  de los pacientes tratados con OPDIVO y con mayor incidencia que en la rama de dacarbazina (diferencia entre ramas  $\geq 5\%$  todos los grados o  $\geq 2\%$  Grados 3-4) - CHECKMATE-066

| Anormalidad de laboratorio    | OPDIVO               |                | Dacarbazina          |                |
|-------------------------------|----------------------|----------------|----------------------|----------------|
|                               | Todos los grados (%) | Grados 3-4 (%) | Todos los grados (%) | Grados 3-4 (%) |
| Aumento de ALT                | 25                   | 3.0            | 19                   | 0.5            |
| Aumento de AST                | 24                   | 3.6            | 19                   | 0.5            |
| Aumento de fosfatasa alcalina | 21                   | 2.6            | 14                   | 1.6            |
| Aumento de bilirrubina        | 13                   | 3.1            | 6                    | 0              |

<sup>a</sup> La incidencia de cada análisis se basa en el número de pacientes que tenían disponible una medición de laboratorio basal y al menos una medición de laboratorio durante el estudio: grupo de OPDIVO (rango: 194 a 197 pacientes) y grupo de dacarbazina (rango: 186 a 193 pacientes).

### CHECKMATE-067

La seguridad de nivolumab (Opdivo®), administrado con ipilimumab o como monoterapia, fue evaluada en el CHECKMATE-067, un ensayo randomizado (1:1:1), a doble ciego, en 937 pacientes con melanoma irreseccable o metastásico no tratados previamente [véase *Estudios Clínicos*]. El ensayo excluyó a pacientes con enfermedad autoinmune, pacientes con una afección médica que requería tratamiento sistémico con corticosteroides (más de 10 mg diarios de equivalente de prednisona) u otras medicaciones inmunosupresoras dentro de los 14 días del inicio de la terapia del estudio, pacientes con un resultado positivo en la prueba de hepatitis B o C, o pacientes con antecedentes de VIH.

Los pacientes fueron randomizados para recibir:

- Nivolumab (Opdivo®) 1 mg/kg durante 60 minutos con ipilimumab 3 mg/kg por infusión intravenosa cada 3 semanas por 4 dosis seguido por nivolumab (Opdivo®) como monoterapia en una dosis de 3 mg/kg por infusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas (rama de nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab; n=313), o
- Nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg por infusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas (rama de nivolumab (Opdivo®); n=313), o
- Ipilimumab 3 mg/kg por infusión intravenosa cada 3 semanas por hasta 4 dosis (rama de ipilimumab; n=311).

La mediana de la duración de la exposición a nivolumab (Opdivo®) fue de 2.8 meses (rango: 1 día a 36.4 meses) para la rama de nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab, y de 6.6 meses (rango: 1 día a 36.0 meses) para la rama de nivolumab (Opdivo®). En la rama de nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab, el 39% estuvo expuesto a nivolumab (Opdivo®) durante  $\geq 6$  meses y el 30% estuvo expuesto durante  $>1$  año. En la rama de nivolumab (Opdivo®), el 53% estuvo expuesto durante  $\geq 6$  meses y el 40% durante  $>1$  año.

Las características de la población fueron las siguientes: 65% de sexo masculino, mediana de edad 61 años, 97% de raza blanca, estado funcional ECOG en condición basal 0 (73%) o 1 (27%), 93% con enfermedad en Estadio IV del Comité Conjunto Estadounidense sobre Cáncer (AJCC), 58% con enfermedad en estadio M1c; 36% con nivel elevado de LDH en

condición basal, 4% con antecedentes de metástasis cerebral, y 22% habían recibido terapia adyuvante.

Las reacciones adversas serias (74% y 44%), las reacciones adversas que condujeron a la discontinuación permanente (47% y 18%) o a la demora de la dosis (58% y 36%), y las reacciones adversas de Grado 3 o 4 (72% y 51%) se produjeron todas con mayor frecuencia en pacientes de la rama de nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab que en la rama de nivolumab (Opdivo®).

Las reacciones adversas serias más frecuentes ( $\geq 10\%$ ) en la rama de nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab y en la rama de nivolumab (Opdivo®), respectivamente, fueron diarrea (13% y 2.2%), colitis (10% y 1.9%) y pirexia (10% y 1.0%). Las reacciones adversas más frecuentes que condujeron a la discontinuación de ambos fármacos en la rama de nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab y de nivolumab (Opdivo®) en la rama de nivolumab (Opdivo®), respectivamente, fueron colitis (10% y 0.6%), diarrea (8% y 2.2%), aumento de ALT (4.8% y 1.0%), aumento de AST (4.5% y 0.6%) y neumonitis (1.9% y 0.3%).

Las reacciones adversas más comunes ( $\geq 20\%$ ) en la rama de nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab fueron fatiga, diarrea, erupción cutánea, náuseas, pirexia, prurito, dolor musculoesquelético, vómitos, disminución del apetito, tos, cefalea, disnea, infección del tracto respiratorio superior, artralgia y aumento de transaminasas. Las reacciones adversas más comunes ( $\geq 20\%$ ) en la rama de nivolumab (Opdivo®) fueron fatiga, erupción, dolor musculoesquelético, diarrea, náuseas, tos, prurito, infección del tracto respiratorio superior, disminución del apetito, cefalea, estreñimiento, artralgia y vómitos.

Las Tablas 9 y 10 sintetizan la incidencia de reacciones adversas y anormalidades de laboratorio, respectivamente, que se produjeron en el CHECKMATE-067.

Tabla 9: Reacciones adversas que ocurrieron en  $\geq 10\%$  de los pacientes de la rama de OPDIVO eipilimumab o la rama de OPDIVO y con mayor incidencia que en la rama de ipilimumab (diferencia entre ramas de  $\geq 5\%$  todos los grados o  $\geq 2\%$  Grados 3-4) - CHECKMATE-067

| Reacción adversa   | OPDIVO e ipilimumab (n=313) |                | OPDIVO (n=313)       |                | Ipilimumab (n=311)   |                |
|--|-----------------------------|----------------|----------------------|----------------|----------------------|----------------|
|  | Todos los grados (%)        | Grados 3-4 (%) | Todos los grados (%) | Grados 3-4 (%) | Todos los grados (%) | Grados 3-4 (%) |
| <b>Generales</b>   |                             |                |                      |                |                      |                |
| Fatiga <sup>a</sup>  | 62                          | 7              | 59                   | 1.6            | 51                   | 4.2            |
| Pirexia  | 40                          | 1.6            | 16                   | 0              | 18                   | 0.6            |
| <b>Gastrointestinales</b>                                    |                             |                |                      |                |                      |                |
| Diarrea  | 54                          | 11             | 36                   | 5              | 47                   | 7              |
| Náuseas  | 44                          | 3.8            | 30                   | 0.6            | 31                   | 1.9            |
| Vómitos  | 31                          | 3.8            | 20                   | 1.0            | 17                   | 1.6            |
| <b>Piel y el tejido subcutáneo</b>                           |                             |                |                      |                |                      |                |
| Erupción <sup>b</sup>  | 53                          | 6              | 40                   | 1.9            | 42                   | 3.5            |
| Vitiligo   | 9                           | 0              | 10                   | 0.3            | 5                    | 0              |
| <b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo</b> |                             |                |                      |                |                      |                |
| Dolor musculoesquelético <sup>c</sup>                        | 32                          | 2.6            | 42                   | 3.8            | 36                   | 1.9            |
| Artralgia  | 21                          | 0.3            | 21                   | 1.0            | 16                   | 0.3            |
| <b>Metabolismo y Nutrición</b>                               |                             |                |                      |                |                      |                |
| Disminución del apetito                                      | 29                          | 1.9            | 22                   | 0              | 24                   | 1.3            |
| <b>Respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>              |                             |                |                      |                |                      |                |
| Tos/tos productiva   | 27                          | 0.3            | 28                   | 0.6            | 22                   | 0              |
| Disnea/disnea de esfuerzo                                    | 24                          | 2.9            | 18                   | 1.3            | 17                   | 0.6            |
| <b>Infecciones</b>   |                             |                |                      |                |                      |                |
| Infección del tracto respiratorio superior <sup>d</sup>      | 23                          | 0              | 22                   | 0.3            | 17                   | 0              |
| <b>Endocrinos</b>  |                             |                |                      |                |                      |                |
| Hipotiroidismo   | 19                          | 0.6            | 11                   | 0              | 5                    | 0              |
| Hipertiroidismo  | 11                          | 1.3            | 6                    | 0              | 1                    | 0              |
| <b>Investigaciones</b>                                       |                             |                |                      |                |                      |                |
| Disminución de peso  | 12                          | 0              | 7                    | 0              | 7                    | 0.3            |
| <b>Vasculares</b>  |                             |                |                      |                |                      |                |
| Hipertensión <sup>e</sup>                                    | 7                           | 2.2            | 11                   | 5              | 9                    | 2.3            |

La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v4.

<sup>a</sup> Incluye astenia y fatiga.

<sup>b</sup> Incluye erupción pustular, dermatitis, dermatitis acneiforme, dermatitis alérgica, dermatitis atópica, dermatitis bullosa, dermatitis exfoliativa, dermatitis psoriasiforme, erupción medicamentosa, erupción exfoliativa, erupción eritematosa, erupción generalizada, erupción macular, erupción máculopapular, erupción morbiliforme, erupción papular, erupción papuloescamosa y erupción prurítica.

<sup>c</sup> Incluye dolor de espalda, dolor óseo, dolor de pecho musculoesquelético, malestar musculoesquelético, mialgia, dolor de cuello, dolor de extremidades y dolor espinal.

<sup>d</sup> Incluye infección del tracto respiratorio superior, nasofaringitis, faringitis y rinitis.

<sup>e</sup> Incluye hipertensión y aumento de la presión arterial.

Las reacciones adversas clínicamente importantes ocurridas en  $< 10\%$  de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab u nivolumab (Opdivo®) como monoterapia fueron:

**Trastornos gastrointestinales:** estomatitis, perforación intestinal

**Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo:** vitiligo

**Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo:** miopatía, síndrome de Sjogren, espondiloartropatía, miositis (incluye polimiositis)

**Trastornos del sistema nervioso:** neuritis, parálisis del nervio peroneo

**Tabla 10:** Anormalidades de laboratorio de empeoramiento respecto del nivel basal<sup>a</sup> que ocurrieron en  $\geq 20\%$  de los pacientes tratados con OPDIVO con ipilimumab o con OPDIVO como monoterapia y con una mayor incidencia que en la rama de ipilimumab (diferencia entre ramas  $\geq 5\%$  todos los grados o  $\geq 2\%$  Grados 3-4) - CHECKMATE-067

| Anormalidad de laboratorio    | OPDIVO más ipilimumab |               | OPDIVO               |               | Ipilimumab           |               |
|-------------------------------|-----------------------|---------------|----------------------|---------------|----------------------|---------------|
|                               | Todos los grados (%)  | Grado 3-4 (%) | Todos los grados (%) | Grado 3-4 (%) | Todos los grados (%) | Grado 3-4 (%) |
| <b>Química</b>                |                       |               |                      |               |                      |               |
| Aumento de ALT                | 55                    | 16            | 25                   | 3.0           | 29                   | 2.7           |
| Hiper glucemia                | 53                    | 5.3           | 46                   | 7             | 26                   | 0             |
| Aumento de AST                | 52                    | 13            | 29                   | 3.7           | 29                   | 1.7           |
| Hiponatremia                  | 45                    | 10            | 22                   | 3.3           | 26                   | 7             |
| Aumento de lipasa             | 43                    | 22            | 32                   | 12            | 24                   | 7             |
| Aumento de fosfatasa alcalina | 41                    | 6             | 27                   | 2.0           | 23                   | 2.0           |
| Hipocalcemia                  | 31                    | 1.1           | 15                   | 0.7           | 20                   | 0.7           |
| Aumento de amilasa            | 27                    | 10            | 19                   | 2.7           | 15                   | 1.6           |
| Aumento de creatinina         | 26                    | 2.7           | 19                   | 0.7           | 17                   | 1.3           |
| <b>Hematología</b>            |                       |               |                      |               |                      |               |
| Anemia                        | 52                    | 2.7           | 41                   | 2.6           | 41                   | 6             |
| Linfopenia                    | 39                    | 5             | 41                   | 4.9           | 29                   | 4.0           |

<sup>a</sup> La incidencia de cada análisis se basa en el número de pacientes que tenían disponible una medición de laboratorio basal y al menos una medición durante el estudio: OPDIVO e ipilimumab (rango: 75 a 297); OPDIVO (rango: 81 a 306); ipilimumab (rango: 61 a 301).

## Tratamiento adyuvante del melanoma CHECKMATE-238

La seguridad de nivolumab (Opdivo®) como monoterapia se evaluó en el CHECKMATE-238, un ensayo randomizado (1:1), a doble ciego, en 905 pacientes con melanoma en Estadio IIIB/C o Estadio IV completamente resecaado, quienes recibieron nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg por infusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas (n=452) o ipilimumab 10 mg/kg por infusión intravenosa cada 3 semanas por 4 dosis y luego cada 12 semanas a partir de la Semana 24 durante hasta a 1 año (n=453) [véase Estudios Clínicos]. La mediana de la duración de la exposición fue de 11.5 meses en los pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®) y de 2.7 meses en los pacientes tratados con ipilimumab. En este ensayo en curso, el 74% de los pacientes recibieron nivolumab (Opdivo®) durante >6 meses.

Se produjeron reacciones adversas serias en el 18% de los pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®). La terapia del estudio se discontinuó por reacciones adversas en el 9% de los pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®) y en el 42% de los pacientes tratados con ipilimumab. El 28% de los pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®) debieron omitir al menos una dosis por una reacción adversa. Se produjeron reacciones adversas de Grado 3 ó 4 en el 25% de los pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®).

Las reacciones adversas de Grado 3 y 4 más frecuentes reportadas en  $\geq 2\%$  de los pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®) fueron diarrea y aumento de lipasa y amilasa. Las reacciones adversas más comunes (al menos 20%) fueron fatiga, diarrea, erupción, dolor musculoesquelético, prurito, cefalea, náuseas, infección respiratoria alta y dolor

abdominal. Las reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune más comunes fueron erupción (16%), diarrea/colitis (6%), y hepatitis (3%).

Las Tablas 11 y 12 sintetizan las reacciones adversas y anomalías de laboratorio, respectivamente, ocurridas en el CHECKMATE-238.

Tabla 11: Reacciones adversas producidas en  $\geq 10\%$  de los pacientes tratados con OPDIVO CHECKMATE-238

| Reacción adversa  | OPDIVO<br>(n=452)          |                   | Ipilimumab 10 mg/kg<br>(n=453) |                   |
|---|----------------------------|-------------------|--------------------------------|-------------------|
|   | Todos los<br>grados<br>(%) | Grados 3-4<br>(%) | Todos los<br>grados<br>(%)     | Grados 3-4<br>(%) |
| <b>Generales</b>  |                            |                   |                                |                   |
| Fatiga <sup>a</sup>                                     | 57                         | 0.9               | 55                             | 2.4               |
| <b>Gastrointestinales</b>                               |                            |                   |                                |                   |
| Diarrea   | 37                         | 2.4               | 55                             | 11                |
| Náuseas   | 23                         | 0.2               | 28                             | 0                 |
| Dolor abdominal <sup>b</sup>                            | 21                         | 0.2               | 23                             | 0.9               |
| Estreñimiento   | 10                         | 0                 | 9                              | 0                 |
| <b>Piel y tejido subcutáneo</b>                         |                            |                   |                                |                   |
| Erupción <sup>c</sup>                                   | 35                         | 1.1               | 47                             | 5.3               |
| Prurito   | 28                         | 0                 | 37                             | 1.1               |
| <b>Musculoesqueléticos y del tejido conectivo</b>       |                            |                   |                                |                   |
| Dolor musculoesquelético <sup>d</sup>                   | 32                         | 0.4               | 27                             | 0.4               |
| Artralgia   | 19                         | 0.4               | 13                             | 0.4               |
| <b>Sistema nervioso</b>                                 |                            |                   |                                |                   |
| Cefalea   | 23                         | 0.4               | 31                             | 2.0               |
| Mareos <sup>e</sup>                                     | 11                         | 0                 | 8                              | 0                 |
| <b>Infecciones e infestaciones</b>                      |                            |                   |                                |                   |
| Infección del tracto respiratorio superior <sup>f</sup> | 22                         | 0                 | 15                             | 0.2               |
| <b>Respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>         |                            |                   |                                |                   |
| Tos/tos productiva                                      | 19                         | 0                 | 19                             | 0                 |
| Disnea/disnea de esfuerzo                               | 10                         | 0.4               | 10                             | 0.2               |
| <b>Endocrinos</b>                                       |                            |                   |                                |                   |
| Hipotiroidismo <sup>g</sup>                             | 12                         | 0.2               | 7.5                            | 0.4               |

La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v4.

<sup>a</sup> Incluye astenia.

<sup>b</sup> Incluye malestar abdominal, dolor abdominal inferior, dolor abdominal superior y sensibilidad abdominal.

<sup>c</sup> Incluye dermatitis descrita como acneiforme, alérgica, bullosa o exfoliativa, y erupción descrita como generalizada, eritematosa, macular, papular, máculopapular, prurítica, pustular, vesicular o tipo mariposa, y erupción medicamentosa.

<sup>d</sup> Incluye dolor de espalda, dolor óseo, dolor de pecho musculoesquelético, malestar musculoesquelético, mialgia, dolor de cuello, dolor espinal y dolor en extremidades.

<sup>e</sup> Incluye mareo postural y vértigo.

<sup>f</sup> Incluye infección del tracto respiratorio superior, incluida infección viral del tracto respiratorio, infección del tracto respiratorio inferior, rinitis, faringitis y nasofaringitis.

<sup>g</sup> Incluye hipotiroidismo secundario e hipotiroidismo autoinmune.

**Tabla 12: Anormalidades de laboratorio que empeoraron desde la condición basal<sup>a</sup> en  $\geq 10\%$  de los pacientes tratados con OPDIVO CHECKMATE-238**

| Anormalidad de laboratorio | OPDIVO               |                | Ipilimumab 10 mg/kg  |                |
|----------------------------|----------------------|----------------|----------------------|----------------|
|                            | Todos los grados (%) | Grados 3-4 (%) | Todos los grados (%) | Grados 3-4 (%) |
| <b>Hematología</b>         |                      |                |                      |                |
| Linfopenia                 | 27                   | 0.4            | 12                   | 0.9            |
| Anemia                     | 26                   | 0              | 34                   | 0.5            |
| Leucopenia                 | 14                   | 0              | 2.7                  | 0.2            |
| Neutropenia                | 13                   | 0              | 6                    | 0.5            |
| <b>Química</b>             |                      |                |                      |                |
| Aumento de lipasa          | 25                   | 7              | 23                   | 9              |
| Aumento de ALT             | 25                   | 1.8            | 40                   | 12             |
| Aumento de AST             | 24                   | 1.3            | 33                   | 9              |
| Aumento de amilasa         | 17                   | 3.3            | 13                   | 3.1            |
| Hiponatremia               | 16                   | 1.1            | 22                   | 3.2            |
| Hiperpotasemia             | 12                   | 0.2            | 9                    | 0.5            |
| Aumento de creatinina      | 12                   | 0              | 13                   | 0              |
| Hipocalcemia               | 10                   | 0.7            | 16                   | 0.5            |

<sup>a</sup> La incidencia de cada análisis se basa en el número de pacientes que tenían disponible una medición de laboratorio basal y al menos una medición durante el estudio: grupo de OPDIVO (rango: 400 a 447 pacientes) y grupo de ipilimumab 10 mg/kg (rango: 392 a 443 pacientes).

### CHECKMATE-76K

La seguridad de nivolumab (Opdivo®) como agente único se evaluó en CHECKMATE-76K, un estudio aleatorizado (2:1), doble ciego en 788 pacientes con melanoma en estadio IIB/C completamente resecable que recibieron nivolumab (Opdivo®) 480 mg por infusión intravenosa durante 30 minutos cada 4 semanas (n=524) o placebo por infusión intravenosa durante 30 minutos cada 4 semanas (n=264) hasta por 1 año. La mediana de duración de la exposición fue de 11 meses en los pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®) y de 11 meses en los pacientes tratados con placebo.

Se produjeron reacciones adversas serias en el 18% de los pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®). No se notificaron reacciones adversas serias en  $\geq 1\%$  de los pacientes. Se produjo una reacción adversa mortal en 1 (0,2%) paciente (insuficiencia cardíaca y lesión renal aguda). Se suspendió nivolumab (Opdivo®) por reacciones adversas en el 17% de los pacientes y se retrasó por reacciones adversas en el 25% de los pacientes.

Las reacciones adversas más frecuentes (notificadas en más del 20% de los pacientes) fueron fatiga, erupción cutánea, diarrea y prurito. En el  $\geq 2\%$  de los pacientes no se presentaron reacciones adversas de grado 3 o 4. En las tablas 13 y 14 se resumen las reacciones adversas y las alteraciones de los resultados de laboratorio, respectivamente, en CHECKMATE-76K.

**Tabla 13. Se produjeron reacciones adversas en  $\geq 10\%$  de los pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®) - CHECKMATE-76K**

| Reacción adversa                             | OPDIVO<br>(n=524)       |                   | Placebo<br>(n=264)      |                   |
|--|-------------------------|-------------------|-------------------------|-------------------|
|  | Todos los<br>grados (%) | Grados 3-4<br>(%) | Todos los<br>grados (%) | Grados 3-4<br>(%) |
| <b>General</b>                               |                         |                   |                         |                   |
| Fatiga <sup>a</sup>                          | 37                      | 0,4               | 35                      | 0,4               |
| <b>Tejido cutáneo y subcutáneo</b>           |                         |                   |                         |                   |
| Erupción cutánea <sup>b</sup>                | 24                      | 1,3               | 14                      | 0,4               |
| Prurito                                      | 20                      | 0,2               | 11                      | 0                 |
| <b>Gastrointestinal</b>                      |                         |                   |                         |                   |
| Diarrea                                      | 23                      | 1,1               | 15                      | 0                 |
| Náuseas                                      | 14                      | 0                 | 11                      | 0                 |
| <b>Tejido musculoesquelético y conectivo</b> |                         |                   |                         |                   |
| Dolor musculoesquelético <sup>c</sup>        | 18                      | 0                 | 19                      | 0                 |
| Artralgia                                    | 16                      | 0,4               | 11                      | 0,4               |
| <b>Sistema nervioso</b>                      |                         |                   |                         |                   |
| Cefalea                                      | 12                      | 0,2               | 13                      | 0,8               |
| <b>Endocrino</b>                             |                         |                   |                         |                   |
| Hipotiroidismo <sup>d</sup>                  | 12                      | 0                 | 0                       | 0                 |

La toxicidad se clasificó según NCI CTCAE v5.

<sup>a</sup> Incluye astenia.

<sup>b</sup> Incluye dermatitis, dermatitis seborreica, dermatitis alérgica, dermatitis psoriasisiforme, erupción eritematosa, erupción folicular, erupción macular, erupción maculopapular, erupción papular, erupción pruriginosa, erupción pustular, erupción vesicular.

<sup>c</sup> Incluye dolor de espalda, dolor óseo, dolor torácico musculoesquelético, malestar musculoesquelético, migraña, dolor de cuello, dolor espinal, dolor sacro y dolor en las extremidades.

<sup>d</sup> Incluye hipotiroidismo autoinmunitario.

**Tabla 14. Las alteraciones de resultados de laboratorio que empeoraron desde el inicio del estudio<sup>a</sup> que se presentaron en el  $\geq 10$  % de los pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®) - CHECKMATE-76K**

| Alteración de resultados de laboratorio | OPDIVO<br>(n=524)       |                   | Placebo<br>(n=264)      |                   |
|---|-------------------------|-------------------|-------------------------|-------------------|
|   | Todos los<br>grados (%) | Grados 3-4<br>(%) | Todos los<br>grados (%) | Grados 3-4<br>(%) |
| <b>Hematología</b>                      |                         |                   |                         |                   |
| Anemia                                  | 19                      | 0                 | 14                      | 0                 |
| Linfopenia                              | 17                      | 1,1               | 17                      | 1,7               |
| Neutropenia                             | 10                      | 0                 | 10                      | 0,4               |
| <b>Química</b>                          |                         |                   |                         |                   |
| Aumento de AST                          | 25                      | 2,2               | 16                      | 0,4               |
| Aumento de lipasa                       | 22                      | 2,9               | 21                      | 2,3               |
| Aumento de ALT                          | 20                      | 2,1               | 15                      | 0,4               |
| Aumento de amilasa                      | 17                      | 0,4               | 9                       | 0                 |
| Aumento de creatinina                   | 15                      | 0,4               | 13                      | 0                 |
| Hiponatremia                            | 13                      | 0,6               | 11                      | 0,4               |
| Hiperpotasemia                          | 13                      | 1,0               | 15                      | 1,1               |

<sup>a</sup> La incidencia de cada prueba se basa en la cantidad de pacientes que tenían al menos una medición de laboratorio disponible al inicio del estudio y durante el estudio: Grupo de OPDIVO (rango: 262 a 513 pacientes) y grupo de placebo (rango: 138 a 261 pacientes).

## Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas Metastásico

### Tratamiento de Primera Línea del NSCLC Metastásico:

427

Acta No. 06 de 2025 SEMPB Cuarta parte  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

### En Combinación con Ipilimumab

La seguridad de nivolumab (Opdivo®) en combinación con ipilimumab se evaluó en el CHECKMATE 227, un ensayo aleatorizado, multicéntrico, multicohorte, de diseño abierto, en pacientes con NSCLC metastásico o recurrente no tratado previamente, sin aberraciones tumorales genómicas EGFR o ALK [véase Estudios Clínicos]. El ensayo excluyó a pacientes con metástasis cerebrales no tratadas, meningitis carcinomatosa, enfermedad autoinmune activa o afecciones médicas que requirieran inmunosupresión sistémica. Los pacientes recibieron nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg por infusión intravenosa durante 30 minutos cada 2 semanas e ipilimumab 1 mg/kg por infusión intravenosa durante 30 minutos cada 6 semanas o quimioterapia con doblete de platino cada 3 semanas por 4 ciclos. La mediana de la duración de la terapia en pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab fue de 4.2 meses (rango: de 1 día a 25.5 meses): el 39% de los pacientes recibieron nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab durante más de 6 meses, y el 23% de los pacientes recibieron nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab durante más de 1 año. Las características de la población fueron las siguientes: mediana de edad 64 años (rango: de 26 a 87); el 48% tenían  $\geq 65$  años de edad, el 76% eran de raza blanca, y el 67% eran de sexo masculino. El estado funcional ECOG en condición basal era 0 (35%) o 1 (65%), el 85% eran exfumadores o fumadores actuales, el 11% tenían metástasis cerebrales, el 28% tenían histología escamosa, y el 72% tenían histología no escamosa.

Se produjeron reacciones adversas serias en el 58% de los pacientes. Nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab fueron discontinuados por reacciones adversas en el 24% de los pacientes, y el 53% tuvieron al menos una dosis suspendida por una reacción adversa.

Las reacciones adversas serias más frecuentes ( $\geq 2\%$ ) fueron neumonía, diarrea/colitis, neumonitis, hepatitis, embolia pulmonar, insuficiencia suprarrenal e hipofisitis. Se produjeron reacciones adversas fatales en el 1.7% de los pacientes; estas incluyeron eventos de neumonitis (4 pacientes), miocarditis, lesión renal aguda, shock, hiperglucemia, falla orgánica multisistémica e insuficiencia renal. Las reacciones adversas más comunes ( $\geq 20\%$ ) fueron fatiga, erupción cutánea, disminución del apetito, dolor musculoesquelético, diarrea/colitis, disnea, tos, hepatitis, náuseas, y prurito.

Las Tablas 15 y 16 sintetizan las reacciones adversas y anormalidades de laboratorio seleccionadas, respectivamente, ocurridas en el estudio CHECKMATE-227.

**Tabla 15: Reacciones Adversas en  $\geq 10\%$  de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab - CHECKMATE-227**

| Reacción Adversa                                  | OPDIVO e Ipilimumab<br>(n=576) |                   | Quimioterapia con Doble de Platino<br>(n=570) |                   |
|---|--------------------------------|-------------------|---|-------------------|
|   | Todos los grados<br>(%)        | Grados 3-4<br>(%) | Todos los grados<br>(%)                       | Grados 3-4<br>(%) |
| <b>Generales</b>                                  |                                |                   |   |                   |
| Fatiga <sup>a</sup>                               | 44                             | 6                 | 42  | 4.4               |
| Pirexia   | 18                             | 0.5               | 11  | 0.4               |
| Edema <sup>b</sup>                                | 14                             | 0.2               | 12  | 0.5               |
| <b>Piel y tejido subcutáneo</b>                   |                                |                   |   |                   |
| Erupción cutánea <sup>c</sup>                     | 34                             | 4.7               | 10  | 0.4               |
| Prurito <sup>d</sup>                              | 21                             | 0.5               | 3.3   | 0                 |
| <b>Metabolismo y nutrición</b>                    |                                |                   |   |                   |
| Disminución del apetito                           | 31                             | 2.3               | 26  | 1.4               |
| <b>Musculoesqueléticas y del tejido conectivo</b> |                                |                   |   |                   |
| Dolor musculoesquelético <sup>e</sup>             | 27                             | 1.9               | 16  | 0.7               |
| Artralgia   | 13                             | 0.9               | 2.5   | 0.2               |
| <b>Gastrointestinales</b>                         |                                |                   |   |                   |
| Diarrea/colitis <sup>f</sup>                      | 26                             | 3.6               | 16  | 0.9               |
| Náuseas   | 21                             | 1.0               | 42  | 2.5               |
| Constipación                                      | 18                             | 0.3               | 27  | 0.5               |
| Vómitos   | 13                             | 1.0               | 18  | 2.3               |
| Dolor abdominal <sup>g</sup>                      | 10                             | 0.2               | 9   | 0.7               |
| <b>Respiratorias, torácicas y mediastínicas</b>   |                                |                   |   |                   |
| Disnea <sup>h</sup>                               | 26                             | 4.3               | 16  | 2.1               |
| Tos <sup>i</sup>                                  | 23                             | 0.2               | 13  | 0                 |
| <b>Hepatobiliares</b>                             |                                |                   |   |                   |
| Hepatitis <sup>j</sup>                            | 21                             | 9                 | 10  | 1.2               |
| <b>Endocrinas</b>                                 |                                |                   |   |                   |
| Hipotiroidismo <sup>k</sup>                       | 16                             | 0.5               | 1.2   | 0                 |
| Hipertiroidismo <sup>l</sup>                      | 10                             | 0                 | 0.5   | 0                 |
| <b>Infecciones e infestaciones</b>                |                                |                   |   |                   |
| Neumonía <sup>m</sup>                             | 13                             | 7                 | 8   | 4.0               |

| Reacción Adversa        | OPDIVO e Ipilimumab (n=576) |     | Quimioterapia con Doblete de Platino (n=570) |   |
|-------------------------|-----------------------------|-----|--|---|
| <b>Sistema nervioso</b> |                             |     |  |   |
| Cefalea                 | 11                          | 0.5 | 6  | 0 |

- <sup>a</sup> Incluye fatiga y astenia.
- <sup>b</sup> Incluye edema de párpado, edema de rostro, edema generalizado, edema localizado, edema, edema periférico y edema periorbital.
- <sup>c</sup> Incluye dermatitis autoinmune, dermatitis, dermatitis acneiforme, dermatitis alérgica, dermatitis atópica, dermatitis bullosa, dermatitis por contacto, dermatitis exfoliativa, dermatitis psoriasiforme, dermatitis granulomatosa, erupción cutánea generalizada, erupción medicamentosa, eczema dishidrótico, eczema, erupción cutánea exfoliativa, erupción cutánea nodular, erupción cutánea, erupción cutánea eritematosa, erupción cutánea macular, erupción cutánea máculopapular, erupción cutánea papular, erupción cutánea prurítica, erupción cutánea pustular, erupción cutánea tóxica.
- <sup>d</sup> Incluye prurito y prurito generalizado.
- <sup>e</sup> Incluye dolor de espalda, dolor óseo, dolor de pecho musculoesquelético, malestar musculoesquelético, dolor musculoesquelético, mialgia y dolor de extremidades.
- <sup>f</sup> Incluye colitis, colitis microscópica, colitis ulcerosa, diarrea, enteritis infecciosa, enterocolitis, enterocolitis infecciosa y enterocolitis viral.
- <sup>g</sup> Incluye malestar abdominal, dolor abdominal, dolor abdominal inferior, dolor abdominal superior y sensibilidad abdominal.
- <sup>h</sup> Incluye disnea y disnea de esfuerzo.
- <sup>i</sup> Incluye tos y tos productiva.
- <sup>j</sup> Incluye aumento de alanina aminotransferasa, aumento de aspartato aminotransferasa, hepatitis autoinmune, aumento de bilirrubina en sangre, aumento de enzimas hepáticas, insuficiencia hepática, función hepática anormal, hepatitis, hepatitis E, daño hepatocelular, hepatotoxicidad, hiperbilirrubinemia, hepatitis mediada por la respuesta inmune, pruebas anormales de la función hepática, aumento en las pruebas de la función hepática, aumento de transaminasas.
- <sup>k</sup> Incluye tiroiditis autoinmune, aumento de la hormona estimulante de la tiroides en sangre, hipotiroidismo, hipotiroidismo primario, tiroiditis, y disminución de triiodotironina libre.
- <sup>l</sup> Comprende disminución de la hormona estimulante de la tiroides en sangre, hipertiroidismo y aumento de triiodotironina libre.
- <sup>m</sup> Incluye infección del tracto respiratorio inferior, infección bacteriana del tracto respiratorio inferior, infección pulmonar, neumonía, neumonía adenoviral, neumonía por aspiración, neumonía bacteriana, neumonía por *klebsiella*, neumonía por influenza, neumonía viral, neumonía atípica, neumonía organizada.

Otras reacciones adversas clínicamente importantes en el estudio CHECKMATE-227 fueron:

**Piel y Tejido Subcutáneo:** urticaria, alopecia, eritema multiforme, vitíligo

**Gastrointestinales:** estomatitis, pancreatitis, gastritis

**Musculoesqueléticas y del Tejido Conectivo:** artritis, polimialgia reumática, rabdomiólisis

**Sistema Nervioso:** neuropatía periférica, encefalitis autoinmune

**Sangre y Sistema Linfático:** eosinofilia

**Trastornos Oculares:** visión borrosa, uveítis

**Cardíacas:** fibrilación auricular, miocarditis

**Tabla 16: Valores de laboratorio que empeoraron desde el nivel basal<sup>a</sup> en  $\geq 20\%$  de los pacientes recibieron nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab - CHECKMATE-227**

| Anormalidad de Laboratorio    | OPDIVO e Ipilimumab |                | Quimioterapia con Doblete de Platino |                |
|-------------------------------|---------------------|----------------|--------------------------------------|----------------|
|                               | Grados 1-4 (%)      | Grados 3-4 (%) | Grados 1-4 (%)                       | Grados 3-4 (%) |
| <b>Hematología</b>            |                     |                |                                      |                |
| Anemia                        | 46                  | 3.6            | 78                                   | 14             |
| Linfopenia                    | 46                  | 5              | 60                                   | 15             |
| <b>Química</b>                |                     |                |                                      |                |
| Hiponatremia                  | 41                  | 12             | 26                                   | 4.9            |
| Aumento de AST                | 39                  | 5              | 26                                   | 0.4            |
| Aumento de ALT                | 36                  | 7              | 27                                   | 0.7            |
| Aumento de lipasa             | 35                  | 14             | 14                                   | 3.4            |
| Aumento de fosfatasa alcalina | 34                  | 3.8            | 20                                   | 0.2            |
| Aumento de amilasa            | 28                  | 9              | 18                                   | 1.9            |
| Hipocalcemia                  | 28                  | 1.7            | 17                                   | 1.3            |
| Hiperpotasemia                | 27                  | 3.4            | 22                                   | 0.4            |
| Aumento de creatinina         | 22                  | 0.9            | 17                                   | 0.2            |

<sup>2</sup> La incidencia de cada análisis se basa en el número de pacientes que tuvieron disponible una medición de laboratorio basal y al menos una durante el estudio: grupo de *OPDIVO* e ipilimumab (rango: de 494 a 556 pacientes) y grupo de quimioterapia (rango: de 469 a 542 pacientes).

### Tratamiento de Primera Línea del NSCLC Metastásico o Recurrente: En Combinación con Ipilimumab y Quimioterapia con Doblete de Platino

La seguridad de nivolumab (Opdivo®) en combinación con ipilimumab y quimioterapia con doblete de platino fue evaluada en el estudio CHECKMATE-9LA [véase *Estudios Clínicos*]. Los pacientes recibieron nivolumab (Opdivo®) 360 mg administrado cada 3 semanas en combinación con ipilimumab 1 mg/kg administrado cada 6 semanas y quimioterapia con doblete de platino administrada cada 3 semanas por 2 ciclos; o quimioterapia con doblete de platino administrada cada 3 semanas por 4 ciclos. La mediana de la duración de la terapia en la rama de nivolumab (Opdivo®) en combinación con ipilimumab y quimioterapia con doblete de platino fue de 6 meses (rango: de 1 día a 19 meses): el 50% de los pacientes recibieron nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab durante >6 meses, y el 13% de los pacientes recibieron nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab durante >1 año.

Se produjeron reacciones adversas serias en el 57% de los pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®) en combinación con ipilimumab y quimioterapia con doblete de platino. Las reacciones adversas serias más frecuentes (>2%) fueron neumonía, diarrea, neutropenia febril, anemia, lesión renal aguda, dolor musculoesquelético, disnea, neumonitis, e insuficiencia respiratoria. Se produjeron reacciones adversas mortales en 7 (2%) pacientes, que incluyeron toxicidad hepática, insuficiencia renal aguda, septicemia, neumonitis, diarrea con hipopotasemia, y hemoptisis masiva en el contexto de trombocitopenia.

La terapia del estudio con nivolumab (Opdivo®) en combinación con ipilimumab y quimioterapia con doblete de platino se discontinuó permanentemente por reacciones

431

Acta No. 06 de 2025 SEMPB Cuarta parte  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

adversas en el 24% de los pacientes, y el 56% tuvo al menos una suspensión del tratamiento por una reacción adversa. Las reacciones adversas más comunes (>20%) fueron fatiga, dolor musculoesquelético, náuseas, diarrea, erupción cutánea, disminución del apetito, constipación y prurito.

Las Tablas 17 y 18 sintetizan las reacciones adversas y anomalías de laboratorio seleccionadas, respectivamente, en el estudio CHECKMATE-9LA.

**Tabla 17: Reacciones adversas en  $\geq 10\%$  de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab y quimioterapia con doblete de platino - CHECKMATE-9LA**

| Reacción adversa                                  | OPDIVO e ipilimumab y quimioterapia con doblete de platino (n=358) |                | Quimioterapia con doblete de platino (n=349) |                |
|---|--|----------------|--|----------------|
|   | Todos los grados (%)   | Grados 3-4 (%) | Todos los grados (%)                         | Grados 3-4 (%) |
| <b>Generales</b>                                  |  |                |  |                |
| Fatiga <sup>d</sup>                               | 49   | 5              | 40   | 4.9            |
| Pirexia   | 14   | 0.6            | 10   | 0.6            |
| <b>Musculoesqueléticas y del tejido conectivo</b> |  |                |  |                |
| Dolor musculoesquelético <sup>e</sup>             | 39   | 4.5            | 27   | 2.0            |
| <b>Gastrointestinales</b>                         |  |                |  |                |
| Náuseas   | 32   | 1.7            | 41   | 0.9            |
| Diarrea <sup>e</sup>                              | 31   | 6              | 18   | 1.7            |
| Constipación                                      | 21   | 0.6            | 23   | 0.6            |
| Vómitos   | 18   | 2.0            | 17   | 1.4            |
| Dolor abdominal <sup>d</sup>                      | 12   | 0.6            | 11   | 0.9            |
| <b>Piel y tejido subcutáneo</b>                   |  |                |  |                |
| Erupción cutánea <sup>e</sup>                     | 30   | 4.7            | 10   | 0.3            |
| Prurito <sup>f</sup>                              | 21   | 0.8            | 2.9  | 0              |
| Alopecia  | 11   | 0.8            | 10   | 0.6            |
| <b>Metabolismo y nutrición</b>                    |  |                |  |                |
| Disminución del apetito                           | 28   | 2.0            | 22   | 1.7            |
| <b>Respiratorias, torácicas y mediastínicas</b>   |  |                |  |                |
| Tos <sup>g</sup>                                  | 19   | 0.6            | 15   | 0.9            |
| Disnea <sup>h</sup>                               | 18   | 4.7            | 14   | 3.2            |
| <b>Endocrinas</b>                                 |  |                |  |                |
| Hipotiroidismo <sup>i</sup>                       | 19   | 0.3            | 3.4  | 0              |
| <b>Sistema nervioso</b>                           |  |                |  |                |
| Cefalea   | 11   | 0.6            | 7  | 0              |

| Reacción adversa    | OPDIVO e ipilimumab y quimioterapia con doblete de platino (n=358) |                | Quimioterapia con doblete de platino (n=349) |                |
|---------------------|--|----------------|--|----------------|
|                     | Todos los grados (%)   | Grados 3-4 (%) | Todos los grados (%)                         | Grados 3-4 (%) |
| Mareos <sup>j</sup> | 11   | 0.6            | 6  | 0              |

La toxicidad se calificó según los criterios NCI CTCAE v4.

- <sup>a</sup> Incluye fatiga y astenia.
- <sup>b</sup> Incluye mialgia, dolor de espalda, dolor en extremidades, dolor musculoesquelético, dolor óseo, dolor de flanco, espasmos musculares, dolor de pecho musculoesquelético, trastorno musculoesquelético, osteitis, rigidez musculoesquelética, dolor de pecho no cardíaco, artralgia, artritis, artropatía, derrame articular, artropatía psoriásica, sinovitis.
- <sup>c</sup> Incluye colitis, colitis ulcerosa, diarrea y enterocolitis.
- <sup>d</sup> Incluye malestar abdominal, dolor abdominal, dolor abdominal inferior, dolor abdominal superior y dolor gastrointestinal.
- <sup>e</sup> Incluye acné, dermatitis, dermatitis acneiforme, dermatitis alérgica, dermatitis atópica, dermatitis bullosa, dermatitis exfoliativa generalizada, eczema, queratoderma blenorragia, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, erupción cutánea, erupción cutánea eritematosa, erupción cutánea generalizada, erupción cutánea macular, erupción cutánea máculopapular, erupción cutánea morbiliforme, erupción cutánea papular, erupción cutánea prurítica, exfoliación dérmica, reacción dérmica, toxicidad dérmica, síndrome de Stevens-Johnson, urticaria.
- <sup>f</sup> Incluye prurito y prurito generalizado.
- <sup>g</sup> Incluye tos, tos productiva y síndrome de tos de vías respiratorias superiores.
- <sup>h</sup> Incluye disnea, disnea en reposo y disnea de esfuerzo.
- <sup>i</sup> Incluye tiroiditis autoinmune, aumento de la hormona estimulante de la tiroides en sangre, hipotiroidismo, tiroiditis y disminución de triiodotironina libre.
- <sup>j</sup> Incluye mareos, vértigo y vértigo posicional.

**Tabla 18: Valores de laboratorio que empeoraron desde la condición basal<sup>a</sup> en  $\geq 20\%$  de los pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab y quimioterapia con doblete de platino - CHECKMATE-9LA**

| Anormalidad de laboratorio    | OPDIVO e ipilimumab y quimioterapia con doblete de platino |                | Quimioterapia con doblete de platino |                |
|-------------------------------|--|----------------|--------------------------------------|----------------|
|                               | Grados 1-4 (%)   | Grados 3-4 (%) | Grados 1-4 (%)                       | Grados 3-4 (%) |
| <b>Hematología</b>            |  |                |                                      |                |
| Anemia                        | 70   | 9              | 74                                   | 16             |
| Linfopenia                    | 41   | 6              | 40                                   | 11             |
| Neutropenia                   | 40   | 15             | 42                                   | 15             |
| Leucopenia                    | 36   | 10             | 40                                   | 9              |
| Trombocitopenia               | 23   | 4.3            | 24                                   | 5              |
| <b>Química</b>                |  |                |                                      |                |
| Hiper glucemia                | 45   | 7              | 42                                   | 2.6            |
| Hiponatremia                  | 37   | 10             | 27                                   | 7              |
| Aumento de ALT                | 34   | 4.3            | 24                                   | 1.2            |
| Aumento de lipasa             | 31   | 12             | 10                                   | 2.2            |
| Aumento de fosfatasa alcalina | 31   | 1.2            | 26                                   | 0.3            |
| Aumento de amilasa            | 30   | 7              | 19                                   | 1.3            |
| Aumento de AST                | 30   | 3.5            | 22                                   | 0.3            |
| Hipomagnesemia                | 29   | 1.2            | 33                                   | 0.6            |
| Hipocalcemia                  | 26   | 1.4            | 22                                   | 1.8            |
| Aumento de creatinina         | 26   | 1.2            | 23                                   | 0.6            |
| Hiperpotasemia                | 22   | 1.7            | 21                                   | 2.1            |

<sup>a</sup> La incidencia de cada análisis se basa en el número de pacientes que tuvieron disponible una medición de laboratorio basal y al menos una durante el estudio: grupo de OPDIVO e ipilimumab y quimioterapia con doblete de platino (rango: de 197 a 347 pacientes) y grupo de quimioterapia con doblete de platino (rango: de 191 a 335 pacientes).

## Tratamiento de Segunda Línea del NSCLC Metastásico

433

Acta No. 06 de 2025 SEMPB Cuarta parte  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

La seguridad de nivolumab (Opdivo®) fue evaluada en el CHECKMATE-017, un ensayo multicéntrico, abierto, randomizado, realizado en pacientes con NSCLC escamoso metastásico y progresión de la enfermedad durante o después de un régimen de quimioterapia dual basado en platino previo y en el CHECKMATE-057, un ensayo randomizado, de diseño abierto, multicéntrico, realizado en pacientes con NSCLC no escamoso metastásico y progresión durante o después de un régimen de quimioterapia dual previo basado en platino [véase *Estudios Clínicos*]. Estos ensayos excluyeron a pacientes con enfermedad autoinmune activa, con afecciones médicas que requerían inmunosupresión sistémica o con enfermedad pulmonar intersticial sintomática. Los pacientes recibieron nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg durante 60 minutos por infusión intravenosa cada 2 semanas o docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> por vía intravenosa cada 3 semanas. La mediana de la duración de la terapia en pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®) en el CHECKMATE-017 fue de 3.3 meses (rango: 1 día a 21.7+ meses) y en el CHECKMATE 057 fue de 2.6 meses (rango: 0 a 24.0+meses). En el CHECKMATE-017, el 36% de los pacientes recibieron nivolumab (Opdivo®) durante al menos 6 meses y el 18% de los pacientes recibieron nivolumab (Opdivo®) durante al menos 1 año, y en el CHECKMATE-057, el 30% de los pacientes recibieron nivolumab (Opdivo®) durante >6 meses, y el 20% de los pacientes recibieron nivolumab (Opdivo®) durante >1 año.

En ambos ensayos, la mediana de la edad de los pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®) fue de 61 años (rango: 37 a 85); el 38% tenían ≥65 años de edad, el 61% eran de sexo masculino, y el 91% eran de raza blanca. El 10% de los pacientes tenían metástasis cerebral, y su estado funcional ECOG era de 0 (26%) o 1 (74%).

En el CHECKMATE-057, en la rama de nivolumab (Opdivo®), siete muertes se debieron a infección, incluido un caso de neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, cuatro muertes se debieron a embolia pulmonar, y una muerte se debió a encefalitis límbica. Se produjeron reacciones adversas serias en el 46% de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®). Nivolumab (Opdivo®) fue discontinuado en el 11% de los pacientes y fue demorado en el 28% de los pacientes a raíz de una reacción adversa. Las reacciones adversas serias más frecuentes informadas en ≥2% de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) fueron neumonía, embolia pulmonar, disnea, pirexia, derrame pleural, neumonitis e insuficiencia respiratoria. En ambos ensayos, las reacciones adversas más comunes (≥20%) fueron fatiga, dolor musculoesquelético, tos, disnea y disminución del apetito.

Las Tablas 19 y 20 sintetizan reacciones adversas y anormalidades de laboratorio seleccionadas, respectivamente, en el CHECKMATE-057.

**Tabla 19: Reacciones adversas que ocurrieron en ≥10% de los pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®) y con mayor incidencia que con docetaxel (diferencia entre ramas de >5% todos los grados o ≥2% Grados 3-4) - CHECKMATE-017 y CHECKMATE-057**

| Reacción adversa                                | OPDIVO<br>(n=418)          |                   | Docetaxel<br>(n=397)       |                   |
|---|----------------------------|-------------------|----------------------------|-------------------|
|   | Todos los<br>grados<br>(%) | Grados 3-4<br>(%) | Todos los<br>grados<br>(%) | Grados 3-4<br>(%) |
| <b>Respiratorios, torácicos y mediastínicos</b> |                            |                   |                            |                   |
| Tos   | 31                         | 0.7               | 24                         | 0                 |
| <b>Metabolismo y nutrición</b>                  |                            |                   |                            |                   |
| Disminución del apetito                         | 28                         | 1.4               | 23                         | 1.5               |
| <b>Piel y tejido subcutáneo</b>                 |                            |                   |                            |                   |
| Prurito   | 10                         | 0.2               | 2.0                        | 0                 |

La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v4.

Otras reacciones adversas clínicamente importantes observadas en pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®) y que se produjeron con una incidencia similar en pacientes tratados con docetaxel y que no se enumeran en otra parte de la sección 6 incluyen: fatiga/astenia (48% todos los grados, 5% de Grado 3-4), dolor musculoesquelético (33% todos los grados), derrame pleural (4.5% todos los grados), embolia pulmonar (3.3% todos los grados).

**Tabla 20: Anormalidades de laboratorio de empeoramiento respecto del nivel basal<sup>a</sup> que ocurrieron en  $\geq 10\%$  de los pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®) para todos los grados de NCI CTCAE y con una mayor incidencia que con docetaxel (diferencia entre ramas  $\geq 5\%$  todos los grados o  $\geq 2\%$  Grados 3-4) - CHECKMATE-017 y CHECKMATE-057**

| Anormalidad de laboratorio    | OPDIVO                     |                   | Docetaxel                  |                   |
|-------------------------------|----------------------------|-------------------|----------------------------|-------------------|
|                               | Todos los<br>grados<br>(%) | Grados 3-4<br>(%) | Todos los<br>grados<br>(%) | Grados 3-4<br>(%) |
| <b>Química</b>                |                            |                   |                            |                   |
| Hiponatremia                  | 35                         | 7                 | 34                         | 4.9               |
| Aumento de AST                | 27                         | 1.9               | 13                         | 0.8               |
| Aumento de fosfatasa alcalina | 26                         | 0.7               | 18                         | 0.8               |
| Aumento de ALT                | 22                         | 1.7               | 17                         | 0.5               |
| Aumento de creatinina         | 18                         | 0                 | 13                         | 0.5               |
| Aumento de TSH <sup>b</sup>   | 14                         | N/A               | 6                          | N/A               |

<sup>a</sup> La incidencia de cada análisis se basa en el número de pacientes que tenían disponible una medición de laboratorio basal y al menos una medición durante el estudio: grupo de OPDIVO (rango: 405 a 417 pacientes) y grupo de docetaxel (rango: 372 a 390 pacientes), excepto por TSH: grupo de OPDIVO n=314 y grupo de docetaxel n=297.

<sup>b</sup> No calificado según NCI CTCAE v4.

### Mesotelioma Pleural Maligno

La seguridad de nivolumab (Opdivo®) en combinación con ipilimumab fue evaluada en el CHECKMATE-743, un ensayo aleatorizado, de etiqueta abierta, en pacientes con mesotelioma pleural maligno irreseccable no tratado previamente [véase Estudios Clínicos]. Los pacientes recibieron nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg durante 30 minutos por infusión intravenosa cada 2 semanas e ipilimumab 1 mg/kg durante 30 minutos por infusión intravenosa cada 6 semanas por un máximo de 2 años; o quimioterapia con doblete de platino por un máximo de 6 ciclos. La mediana de la duración de la terapia en los

pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab fue de 5.6 meses (rango: 0 a 26.2 meses); el 48% de los pacientes recibieron nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab durante >6 meses, y el 24% de los pacientes recibieron nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab durante >1 año.

Se produjeron reacciones adversas serias en el 54% de los pacientes que fueron tratados con nivolumab (Opdivo®) en combinación con ipilimumab. Las reacciones adversas serias más frecuentes ( $\geq 2\%$ ) fueron neumonía, pirexia, diarrea, neumonitis, derrame pleural, disnea, lesión renal aguda, reacciones relacionadas con la infusión, dolor musculoesquelético y embolia pulmonar. Se produjeron reacciones adversas letales en 4 (1.3%) pacientes, que incluyeron neumonitis, insuficiencia cardíaca aguda, sepsis y encefalitis.

Tanto nivolumab (Opdivo®) como ipilimumab se discontinuaron permanentemente debido a reacciones adversas en el 23% de los pacientes, y el 52% tuvo al menos una dosis suspendida debido a una reacción adversa.

Las reacciones adversas más comunes ( $\geq 20\%$ ) fueron fatiga, dolor musculoesquelético, erupción dérmica, diarrea, disnea, náuseas, disminución del apetito, tos y prurito.

Las Tablas 21 y 22 resumen las reacciones adversas y anormalidades de laboratorio, respectivamente, en el CHECKMATE-743.

**Tabla 21: Reacciones Adversas en  $\geq 10\%$  de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab - CHECKMATE-743**

| Reacción Adversa  | OPDIVO e Ipilimumab<br>(n=300) |                | Quimioterapia<br>(n=284) |                |
|---|--------------------------------|----------------|--------------------------|----------------|
|   | Todos los Grados (%)           | Grados 3-4 (%) | Todos los Grados (%)     | Grados 3-4 (%) |
| <b>Generales</b>  |                                |                |                          |                |
| Fatiga <sup>a</sup>                                     | 43                             | 4.3            | 45                       | 6              |
| Pirexia <sup>b</sup>                                    | 18                             | 1.3            | 4.6                      | 0.7            |
| Edema <sup>c</sup>                                      | 17                             | 0              | 8                        | 0              |
| <b>Musculoesqueléticas y del Tejido Conectivo</b>       |                                |                |                          |                |
| Dolor musculoesquelético <sup>d</sup>                   | 38                             | 3.3            | 17                       | 1.1            |
| Artralgia   | 13                             | 1.0            | 1.1                      | 0              |
| <b>Piel y Tejido Subcutáneo</b>                         |                                |                |                          |                |
| Erupción dérmica <sup>e</sup>                           | 34                             | 2.7            | 11                       | 0.4            |
| Prurito <sup>f</sup>                                    | 21                             | 1.0            | 1.4                      | 0              |
| <b>Gastrointestinales</b>                               |                                |                |                          |                |
| Diarrea <sup>g</sup>                                    | 32                             | 6              | 12                       | 1.1            |
| Náuseas   | 24                             | 0.7            | 43                       | 2.5            |
| Constipación  | 19                             | 0.3            | 30                       | 0.7            |
| Dolor abdominal <sup>h</sup>                            | 15                             | 1              | 10                       | 0.7            |
| Vómitos   | 14                             | 0              | 18                       | 2.1            |
| <b>Respiratorias, Torácicas y Mediastínicas</b>         |                                |                |                          |                |
| Disnea <sup>i</sup>                                     | 27                             | 2.3            | 16                       | 3.2            |
| Tos <sup>j</sup>  | 23                             | 0.7            | 9                        | 0              |
| <b>Metabolismo y Nutrición</b>                          |                                |                |                          |                |
| Disminución del apetito                                 | 24                             | 1.0            | 25                       | 1.4            |
| <b>Endocrinas</b>                                       |                                |                |                          |                |
| Hipotiroidismo <sup>k</sup>                             | 15                             | 0              | 1.4                      | 0              |
| <b>Infecciones e Infestaciones</b>                      |                                |                |                          |                |
| Infección del tracto respiratorio superior <sup>l</sup> | 12                             | 0.3            | 7                        | 0              |
| Neumonía <sup>m</sup>                                   | 10                             | 4.0            | 4.2                      | 2.1            |

<sup>a</sup> Incluye fatiga y astenia.

<sup>b</sup> Incluye pirexia y fiebre asociada con el tumor.

<sup>c</sup> Incluye edema, edema generalizado, edema periférico e inflamación periférica.

<sup>d</sup> Incluye dolor musculoesquelético, dolor de espalda, dolor óseo, dolor en el flanco, contracciones musculares involuntarias, espasmos musculares, temblores musculares, dolor torácico musculoesquelético, rigidez musculoesquelética, mialgia, dolor de cuello, dolor torácico no cardíaco, dolor en las extremidades, polimialgia reumática y dolor espinal.

<sup>e</sup> Incluye erupción dérmica, acné, dermatitis acneiforme, dermatitis alérgica, dermatitis atópica, dermatitis autoinmune, dermatitis ampollosa, dermatitis por contacto, dermatitis, erupción por fármacos, eccema dishidrótrico, eccema, erupción eritematosa, erupción exfoliativa, dermatitis exfoliativa generalizada, erupción generalizada, dermatitis granulomatosa, queratoderma blenorragica, erupción macular, erupción máculopapular, erupción morbiliforme, erupción nodular, erupción papular, dermatitis psoriasiforme, erupción pruriginosa, erupción pustulosa, exfoliación cutánea, reacción cutánea, toxicidad cutánea, síndrome de Stevens-Johnson, erupción cutánea tóxica y urticaria.

<sup>f</sup> Incluye prurito, prurito alérgico y prurito generalizado.

<sup>g</sup> Incluye diarrea, colitis, enteritis, enteritis infecciosa, enterocolitis, enterocolitis infecciosa, colitis microscópica, colitis ulcerosa y enterocolitis viral.

<sup>h</sup> Incluye dolor abdominal, malestar abdominal, sensibilidad abdominal, dolor gastrointestinal, dolor abdominal inferior y dolor abdominal superior.

<sup>i</sup> Incluye disnea, disnea en reposo y disnea de esfuerzo.

<sup>j</sup> Incluye tos, tos productiva y síndrome de tos de las vías respiratorias superiores.

<sup>k</sup> Incluye hipotiroidismo, tiroiditis autoinmune, disminución de triiodotironina libre, aumento de la hormona estimulante de la tiroides en sangre, hipotiroidismo primario, tiroiditis, e hipotiroidismo autoinmune.

<sup>l</sup> Incluye infección del tracto respiratorio superior, nasofaringitis, faringitis y rinitis.

<sup>m</sup> Incluye neumonía, infección del tracto respiratorio inferior, infección pulmonar, neumonía por aspiración y neumonía por *Pneumocystis jirovecii*.

**Tabla 22: Valores de laboratorio que empeoraron desde la condición basal<sup>a</sup> en  $\geq 20\%$  de los pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab - CHECKMATE-743**

| Anormalidad de Laboratorio    | OPDIVO e Ipilimumab |                | Quimioterapia  |                |
|-------------------------------|---------------------|----------------|----------------|----------------|
|                               | Grados 1-4 (%)      | Grados 3-4 (%) | Grados 1-4 (%) | Grados 3-4 (%) |
| <b>Química</b>                |                     |                |                |                |
| Hiperglucemia                 | 53                  | 3.7            | 34             | 1.1            |
| Aumento de AST                | 38                  | 7              | 17             | 0              |
| Aumento de ALT                | 37                  | 7              | 15             | 0.4            |
| Aumento de lipasa             | 34                  | 13             | 9              | 0.8            |
| Hiponatremia                  | 32                  | 8              | 21             | 2.9            |
| Aumento de fosfatasa alcalina | 31                  | 3.1            | 12             | 0              |
| Hiperpotasemia                | 30                  | 4.1            | 16             | 0.7            |
| Hipocalcemia                  | 28                  | 0              | 16             | 0              |
| Aumento de amilasa            | 26                  | 5              | 13             | 0.9            |
| Aumento de creatinina         | 20                  | 0.3            | 20             | 0.4            |
| <b>Hematología</b>            |                     |                |                |                |
| Linfopenia                    | 43                  | 8              | 57             | 14             |
| Anemia                        | 43                  | 2.4            | 75             | 15             |

<sup>a</sup> La incidencia de cada prueba se basa en el número de pacientes que tuvieron disponible una medición de laboratorio basal y al menos una durante el estudio: grupo de OPDIVO e ipilimumab (rango: 109 a 297 pacientes) v grupo de quimioterapia (rango: 90 a 276 pacientes).

## Carcinoma de Células Renales Avanzado

### Primera Línea en Carcinoma de Células Renales *CHECKMATE-214*

La seguridad de nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab se evaluó en el CHECKMATE-214, un estudio randomizado, abierto, en 1082 pacientes con RCC avanzado no tratado previamente, que recibieron nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg durante 60 minutos con ipilimumab 1 mg/kg por vía intravenosa cada 3 semanas por 4 dosis, seguido de nivolumab (Opdivo®) como monoterapia en una dosis de 3 mg/kg por infusión intravenosa cada 2 semanas (n=547) o sunitinib 50 mg administrado por vía oral diariamente durante las primeras 4 semanas de un ciclo de 6 semanas (n=535) [véase *Estudios Clínicos*]. La mediana de la duración del tratamiento fue de 7.9 meses (rango: 1 día a 21.4+ meses) en pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab, y de 7.8 meses (rango: 1 día a 20.2+ meses) en pacientes tratados con sunitinib. En este estudio, el 57% de los pacientes de la rama de nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab estuvieron expuestos al tratamiento durante >6 meses, y el 38% de los pacientes estuvieron expuestos al tratamiento durante >1 año.

Se produjeron reacciones adversas serias en el 59% de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab. La terapia del estudio fue discontinuada por reacciones adversas en el 31% de los pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab. El 54% de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab tuvieron una interrupción de la dosis por una reacción adversa.

Las reacciones adversas serias más frecuentes reportadas en  $\geq 2\%$  de los pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®) más ipilimumab fueron diarrea, pirexia, neumonía, neumonitis, hipofisitis, lesión renal aguda, disnea, insuficiencia suprarrenal y colitis; en pacientes tratados con sunitinib, fueron neumonía, derrame pleural y disnea.

Las reacciones adversas más comunes (reportadas en  $\geq 20\%$  de los pacientes) fueron fatiga, erupción cutánea, diarrea, dolor musculoesquelético, prurito, náuseas, tos, pirexia, artralgia y disminución del apetito. Las anormalidades de laboratorio más comunes que empeoraron en comparación con la condición basal en  $\geq 30\%$  de los pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab incluyen aumento de lipasa, anemia, aumento de creatinina, aumento de ALT, aumento de AST, hiponatremia, aumento de amilasa y linfopenia.

Las Tablas 23 y 24 sintetizan las reacciones adversas y anormalidades de laboratorio, respectivamente, que se produjeron en  $>15\%$  de los pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab en el CHECKMATE-214.

**Tabla 23: Reacciones Adversas en  $>15\%$  de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) más ipilimumab - CHECKMATE-214**

| Reacción Adversa                                | OPDIVO más Ipilimumab<br>(n=547) |                | Sunitinib<br>(n=535) |                |
|---|----------------------------------|----------------|----------------------|----------------|
|   | Grados 1-4 (%)                   | Grados 3-4 (%) | Grados 1-4 (%)       | Grados 3-4 (%) |
| Reacción Adversa                                | 99                               | 65             | 99                   | 76             |
| <b>Generales</b>                                |                                  |                |                      |                |
| Fatiga <sup>a</sup>                             | 58                               | 8              | 69                   | 13             |
| Pirexia   | 25                               | 0.7            | 17                   | 0.6            |
| Edema <sup>b</sup>                              | 16                               | 0.5            | 17                   | 0.6            |
| <b>Piel y Tejido Subcutáneo</b>                 |                                  |                |                      |                |
| Erupción <sup>c</sup>                           | 39                               | 3.7            | 25                   | 1.1            |
| Prurito/prurito generalizado                    | 33                               | 0.5            | 11                   | 0              |
| <b>Gastrointestinales</b>                       |                                  |                |                      |                |
| Diarrea   | 38                               | 4.6            | 58                   | 6              |
| Náuseas   | 30                               | 2.0            | 43                   | 1.5            |
| Vómitos   | 20                               | 0.9            | 28                   | 2.1            |
| Dolor abdominal                                 | 19                               | 1.6            | 24                   | 1.9            |
| Estreñimiento                                   | 17                               | 0.4            | 18                   | 0              |
| <b>Musculoesqueléticos y Tejido Conectivo</b>   |                                  |                |                      |                |
| Dolor musculoesquelético <sup>d</sup>           | 37                               | 4.0            | 40                   | 2.6            |
| Artralgia                                       | 23                               | 1.3            | 16                   | 0              |
| <b>Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos</b> |                                  |                |                      |                |
| Tos/tos productiva                              | 28                               | 0.2            | 25                   | 0.4            |
| Disnea/disnea de esfuerzo                       | 20                               | 2.4            | 21                   | 2.1            |
| <b>Metabolismo y Nutrición</b>                  |                                  |                |                      |                |
| Disminución del apetito                         | 21                               | 1.8            | 29                   | 0.9            |
| <b>Sistema Nervioso</b>                         |                                  |                |                      |                |
| Cefalea   | 19                               | 0.9            | 23                   | 0.9            |
| <b>Endocrinos</b>                               |                                  |                |                      |                |
| Hipotiroidismo                                  | 18                               | 0.4            | 27                   | 0.2            |

La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v4.

<sup>a</sup> Incluye astenia.

<sup>b</sup> Incluye edema periférico e inflamación periférica.

<sup>c</sup> Incluye dermatitis descrita como acneiforme, bullosa y exfoliativa, erupción medicamentosa, erupción descrita como exfoliativa, eritematosa, folicular, generalizada, macular, máculopapular, papular, prurítica y pustular, y erupción fija por medicamento.

<sup>d</sup> Incluye dolor de espalda, dolor óseo, dolor de pecho musculoesquelético, malestar musculoesquelético, mialgia, dolor de cuello, dolor de extremidades y dolor espinal.

**Tabla 24: Valores de laboratorio de Grado 1-4 que empeoraron desde el valor basal<sup>a</sup> en >15% de los pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®) más ipilimumab - CHECKMATE-214**

| Anormalidad de Laboratorio    | Cohorte de OPDIVO más Ipilimumab |                | Sunitinib      |                |
|-------------------------------|----------------------------------|----------------|----------------|----------------|
|                               | Grados 1-4 (%)                   | Grados 3-4 (%) | Grados 1-4 (%) | Grados 3-4 (%) |
| <b>Química</b>                |                                  |                |                |                |
| Aumento de lipasa             | 48                               | 20             | 51             | 20             |
| Aumento de creatinina         | 42                               | 2.1            | 46             | 1.7            |
| Aumento de ALT                | 41                               | 7              | 44             | 2.7            |
| Aumento de AST                | 40                               | 4.8            | 60             | 2.1            |
| Aumento de amilasa            | 39                               | 12             | 33             | 7              |
| Hiponatremia                  | 39                               | 10             | 36             | 7              |
| Aumento de fosfatasa alcalina | 29                               | 2.0            | 32             | 1.0            |
| Hiperpotasemia                | 29                               | 2.4            | 28             | 2.9            |
| Hipocalcemia                  | 21                               | 0.4            | 35             | 0.6            |
| Hipomagnesemia                | 16                               | 0.4            | 26             | 1.6            |
| <b>Hematology</b>             |                                  |                |                |                |
| Anemia                        | 43                               | 3.0            | 64             | 9              |
| Lymphopenia                   | 36                               | 5              | 63             | 14             |

<sup>a</sup> La incidencia de cada análisis se basa en el número de pacientes que tenían disponible una medición de laboratorio basal y al menos una medición de laboratorio durante el estudio: grupo de OPDIVO más ipilimumab (rango: 490 a 538 pacientes) y grupo de sunitinib (rango: 485 a 523 pacientes).

Además, entre los pacientes con TSH  $\leq$ ULN en condición basal, una menor proporción de pacientes experimentó una elevación de TSH emergente del tratamiento >ULN en el grupo de nivolumab (Opdivo®) más ipilimumab en comparación con el grupo de sunitinib (31% y 61%, respectivamente).

### **CHECKMATE-9ER**

La seguridad de nivolumab (Opdivo®) con cabozantinib fue evaluada en el CHECKMATE-9ER, un estudio aleatorizado, de etiqueta abierta, en pacientes con RCC avanzado sin tratamiento previo. Los pacientes recibieron nivolumab (Opdivo®) 240 mg durante 30 minutos cada 2 semanas con cabozantinib 40 mg por vía oral una vez al día (n=320) o sunitinib 50 mg al día, administrado por vía oral durante 4 semanas de tratamiento seguidas por 2 semanas sin tratamiento (n=320) [véase Estudios Clínicos]. Cabozantinib podía interrumpirse o reducirse a 20 mg por día o 20 mg día por medio. La mediana de la duración del tratamiento fue de 14 meses (rango: 0.2 a 27 meses) en pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®) y cabozantinib. En este ensayo, el 82% de los pacientes en el brazo de nivolumab (Opdivo®) y cabozantinib estuvieron expuestos al tratamiento durante más de 6 meses, y el 60% de los pacientes estuvieron expuestos al tratamiento durante más de un año.

Se presentaron reacciones adversas serias en el 48% de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) y cabozantinib. Las reacciones adversas serias más frecuentes ( $\geq$ 2%) fueron diarrea, neumonía, neumonitis, embolia pulmonar, infección del tracto urinario e hiponatremia. Se presentaron perforaciones intestinales mortales en 3 (0.9%) pacientes.

Se produjeron reacciones adversas que condujeron a la discontinuación de nivolumab (Opdivo®) o cabozantinib en el 20% de los pacientes: 7% con nivolumab (Opdivo®) solamente, 8% con cabozantinib solamente y 6% con ambos fármacos debido a la misma reacción adversa al mismo tiempo. Se produjeron reacciones adversas que condujeron a la interrupción o reducción de dosis de nivolumab (Opdivo®) o cabozantinib en el 83% de los pacientes: 3% con nivolumab (Opdivo®) solamente, 46% con cabozantinib solamente y 21% con ambos fármacos debido a la misma reacción adversa al mismo tiempo, y 6% con ambos fármacos secuencialmente.

Las reacciones adversas más comunes reportadas en  $\geq 20\%$  de los pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®) y cabozantinib fueron diarrea, fatiga, hepatotoxicidad, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, estomatitis, erupción cutánea, hipertensión, hipotiroidismo, dolor musculoesquelético, disminución del apetito, náuseas, disgeusia, dolor abdominal, tos e infección del tracto respiratorio superior.

Las Tablas 25 y 26 resumen las reacciones adversas y anormalidades de laboratorio en el estudio CHECKMATE-9ER.

**Tabla 25: Reacciones adversas en  $>15\%$  de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) y cabozantinib - CHECKMATE-9ER**

| Reacción adversa  | OPDIVO y cabozantinib<br>(n=320) |                | Sunitinib<br>(n=320) |                |
|---|----------------------------------|----------------|----------------------|----------------|
|   | Grados 1-4 (%)                   | Grados 3-4 (%) | Grados 1-4 (%)       | Grados 3-4 (%) |
| <b>Gastrointestinales</b>                               |                                  |                |                      |                |
| Diarrea   | 64                               | 7              | 47                   | 4.4            |
| Náusea  | 27                               | 0.6            | 31                   | 0.3            |
| Dolor abdominal <sup>d</sup>                            | 22                               | 1.9            | 15                   | 0.3            |
| Vómito  | 17                               | 1.9            | 21                   | 0.3            |
| Dispepsia <sup>b</sup>                                  | 15                               | 0              | 22                   | 0.3            |
| <b>Generales</b>  |                                  |                |                      |                |
| Fatiga <sup>a</sup>                                     | 51                               | 8              | 50                   | 8              |
| <b>Hepatobiliares</b>                                   |                                  |                |                      |                |
| Hepatotoxicidad <sup>d</sup>                            | 44                               | 11             | 26                   | 5              |
| <b>Piel y tejido subcutáneo</b>                         |                                  |                |                      |                |
| Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar              | 40                               | 8              | 41                   | 8              |
| Estomatitis <sup>c</sup>                                | 37                               | 3.4            | 46                   | 4.4            |
| Erupción cutánea <sup>f</sup>                           | 36                               | 3.1            | 14                   | 0              |
| Prurito   | 19                               | 0.3            | 4.4                  | 0              |
| <b>Vasculares</b>                                       |                                  |                |                      |                |
| Hipertensión <sup>g</sup>                               | 36                               | 13             | 39                   | 14             |
| <b>Endocrinas</b>                                       |                                  |                |                      |                |
| Hipotiroidismo <sup>h</sup>                             | 34                               | 0.3            | 30                   | 0.3            |
| <b>Musculoesqueléticas y del tejido conectivo</b>       |                                  |                |                      |                |
| Dolor musculoesquelético <sup>i</sup>                   | 33                               | 3.8            | 29                   | 3.1            |
| Artralgia   | 18                               | 0.3            | 9                    | 0.3            |
| <b>Metabolismo y nutrición</b>                          |                                  |                |                      |                |
| Disminución del apetito                                 | 28                               | 1.9            | 20                   | 1.3            |
| <b>Sistema nervioso</b>                                 |                                  |                |                      |                |
| Disgeusia   | 24                               | 0              | 22                   | 0              |
| Cefalea   | 16                               | 0              | 12                   | 0.6            |
| <b>Respiratorias, torácicas y mediastínicas</b>         |                                  |                |                      |                |
| Tos <sup>j</sup>  | 20                               | 0.3            | 17                   | 0              |
| Disfonia  | 17                               | 0.3            | 3.4                  | 0              |
| <b>Infecciones e infestaciones</b>                      |                                  |                |                      |                |
| Infección del tracto respiratorio superior <sup>k</sup> | 20                               | 0.3            | 8                    | 0.3            |

La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v4.

<sup>a</sup> Incluye malestar abdominal, dolor abdominal inferior y dolor abdominal superior.

<sup>b</sup> Incluye enfermedad de reflujo gastroesofágico.

<sup>c</sup> Incluye astenia.

<sup>d</sup> Incluye hepatotoxicidad, aumento de ALT, aumento de AST, aumento de fosfatasa alcalina en sangre, aumento de gamma-glutamyl transferasa, hepatitis autoinmune, aumento de bilirrubina en sangre, lesión hepática inducida por el fármaco, aumento de enzimas hepáticas, hepatitis, hiperbilirrubinemia, aumento en las pruebas de la función hepática, anomalías en las pruebas de la función hepática, aumento de transaminasas e insuficiencia hepática.

<sup>e</sup> Incluye inflamación de la mucosa, aftas y ulceraciones orales.

<sup>f</sup> Incluye dermatitis, dermatitis acneiforme, dermatitis bullosa, erupción exfoliativa, erupción eritematosa, erupción folicular, erupción macular, erupción máculopapular, erupción papular y erupción prurítica.

<sup>g</sup> Incluye aumento de la presión arterial y aumento de la presión arterial sistólica.

<sup>h</sup> Incluye hipotiroidismo primario.

<sup>i</sup> Incluye dolor de espalda, dolor óseo, dolor musculoesquelético en el pecho, malestar musculoesquelético, mialgia, dolor de cuello, dolor de extremidades y dolor espinal.

<sup>j</sup> Incluye tos productiva.

<sup>k</sup> Incluye nasofaringitis, faringitis y rinitis.

**Tabla 26: Valores de laboratorio que empeoraron desde la condición basal a en >20% de los pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®) y cabozantinib - CHECKMATE-9ER**

| Anormalidad de laboratorio    | OPDIVO y cabozantinib |                | Sunitinib      |                |
|-------------------------------|-----------------------|----------------|----------------|----------------|
|                               | Grados 1-4 (%)        | Grados 3-4 (%) | Grados 1-4 (%) | Grados 3-4 (%) |
| <b>Química</b>                |                       |                |                |                |
| Aumento de ALT                | 79                    | 9.8            | 39             | 3.5            |
| Aumento de AST                | 77                    | 7.9            | 57             | 2.6            |
| Hipofosfatemia                | 69                    | 28             | 48             | 10             |
| Hipocalcemia                  | 54                    | 1.9            | 24             | 0.6            |
| Hipomagnesemia                | 47                    | 1.3            | 25             | 0.3            |
| Hiperglucemia                 | 44                    | 3.5            | 44             | 1.7            |
| Hiponatremia                  | 43                    | 11             | 36             | 12             |
| Aumento de lipasa             | 41                    | 14             | 38             | 13             |
| Aumento de amilasa            | 41                    | 10             | 28             | 6              |
| Aumento de fosfatasa alcalina | 41                    | 2.8            | 37             | 1.6            |
| Aumento de creatinina         | 39                    | 1.3            | 42             | 0.6            |
| Hiperpotasemia                | 35                    | 4.7            | 27             | 1              |
| Hipoglucemia                  | 26                    | 0.8            | 14             | 0.4            |
| <b>Hematología</b>            |                       |                |                |                |
| Linfopenia                    | 42                    | 6.6            | 45             | 10             |
| Trombocitopenia               | 41                    | 0.3            | 70             | 9.7            |
| Anemia                        | 37                    | 2.5            | 61             | 4.8            |
| Leucopenia                    | 37                    | 0.3            | 66             | 5.1            |
| Neutropenia                   | 35                    | 3.2            | 67             | 12             |

<sup>a</sup> La incidencia de cada prueba se basa en el número de pacientes que tuvieron disponible una medición basal de laboratorios y al menos una medición adicional disponible durante el estudio: grupo de OPDIVO y cabozantinib (rango: 170 a 317 pacientes) y grupo de sunitinib (rango: 173 a 311 pacientes).

### **Carcinoma de Células Renales Tratado Previamente CHECKMATE-025**

La seguridad de nivolumab (Opdivo®) fue evaluada en el CHECKMATE-025, un ensayo randomizado, de diseño abierto, en 803 pacientes con RCC avanzado que habían experimentado progresión de la enfermedad durante o después de al menos un régimen de tratamiento anti-angiogénico recibieron nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg durante 60 minutos por infusión intravenosa cada 2 semanas (n=406) o everolimus 10 mg/kg diariamente (n=397) [véase Estudios Clínicos]. La mediana de la duración del tratamiento fue de 5.5 meses (rango: 1 día a 29.6+ meses) en pacientes tratados con OPDIVO y de 3.7 meses (rango: 6 días a 25.7+ meses) en pacientes tratados con everolimus.

La tasa de mortalidad durante el tratamiento o dentro de los 30 días posteriores a la última dosis fue del 4.7% en la rama de nivolumab (Opdivo®). Se produjeron reacciones adversas serias en el 47% de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®). La terapia del estudio fue discontinuada por reacciones adversas en el 16% de los pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®). El 44% de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) tuvieron una interrupción de la dosis por una reacción adversa.

Las reacciones adversas más frecuentes en al menos el 2% de los pacientes fueron lesión renal aguda, derrame pleural, neumonía, diarrea e hipercalcemia. Las reacciones adversas más comunes (≥20%) fueron fatiga, tos, náuseas, erupción, disnea, diarrea, estreñimiento, disminución del apetito, dolor de espalda y artralgia. Las anomalías de laboratorio

más comunes que empeoraron en comparación con la condición basal en  $\geq 30\%$  de los pacientes incluyen aumento de creatinina, linfopenia, anemia, aumento de AST, aumento de fosfatasa alcalina, hiponatremia, aumento de triglicéridos e hiperpotasemia. Además, entre los pacientes con TSH <ULN en condición basal, una mayor proporción de pacientes experimentó una elevación emergente del tratamiento de TSH >ULN en el grupo nivolumab (Opdivo®) en comparación con el grupo de everolimus (26% y 14%, respectivamente).

Las Tablas 27 y 28 sintetizan las reacciones adversas y anormalidades de laboratorio, respectivamente, en el CHECKMATE-025.

Tabla 27: Reacciones adversas de Grado 1-4 en >15% de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) - CHECKMATE-025

| Reacción adversa                                  | OPDIVO<br>(n=406) |                   | Everolimus<br>(n=397) |                   |
|---|-------------------|-------------------|-----------------------|-------------------|
|   | Grados 1-4<br>(%) | Grados 3-4<br>(%) | Grados 1-4<br>(%)     | Grados 3-4<br>(%) |
| Reacción adversa                                  | 98                | 56                | 96                    | 62                |
| <b>Generales</b>                                  |                   |                   |                       |                   |
| Fatiga <sup>a</sup>                               | 56                | 6                 | 57                    | 7                 |
| Pirexia   | 17                | 0.7               | 20                    | 0.8               |
| <b>Respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>   |                   |                   |                       |                   |
| Tos/tos productiva                                | 34                | 0                 | 38                    | 0.5               |
| Disnea/disnea de esfuerzo                         | 27                | 3.0               | 31                    | 2.0               |
| Infección respiratoria superior <sup>b</sup>      | 18                | 0                 | 11                    | 0                 |
| <b>Gastrointestinales</b>                         |                   |                   |                       |                   |
| Náuseas   | 28                | 0.5               | 29                    | 1                 |
| Diarrea <sup>c</sup>                              | 25                | 2.2               | 32                    | 1.8               |
| Estreñimiento                                     | 23                | 0.5               | 18                    | 0.5               |
| Vómitos   | 16                | 0.5               | 16                    | 0.5               |
| <b>Piel y tejido subcutáneo</b>                   |                   |                   |                       |                   |
| Erupción <sup>d</sup>                             | 28                | 1.5               | 36                    | 1.0               |
| Prurito/prurito generalizado                      | 19                | 0                 | 14                    | 0                 |
| <b>Metabolismo y nutrición</b>                    |                   |                   |                       |                   |
| Disminución del apetito                           | 23                | 1.2               | 30                    | 1.5               |
| <b>Musculoesqueléticos y del tejido conectivo</b> |                   |                   |                       |                   |
| Artralgia   | 20                | 1.0               | 14                    | 0.5               |
| Dolor de espalda                                  | 21                | 3.4               | 16                    | 2.8               |

La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v4.

<sup>a</sup> Incluye astenia, disminución de la actividad, fatiga y malestar.

<sup>b</sup> Incluye nasofaringitis, faringitis, rinitis e infección de vías respiratorias superiores de origen viral (URI).

<sup>c</sup> Incluye colitis, enterocolitis y gastroenteritis.

<sup>d</sup> Incluye dermatitis, dermatitis acneiforme, erupción eritematosa, erupción generalizada, erupción macular erupción máculopapular, erupción papular, erupción prurítica, eritema multiforme y eritema.

Otras reacciones adversas clínicamente importantes en el CHECKMATE-025 fueron las siguientes:

**Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración:** edema periférico/edema

**Trastornos gastrointestinales:** dolor/malestar abdominal

**Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo:** dolor de extremidades, dolor musculoesquelético

**Trastornos del sistema nerviosos:** cefalea/migraña, neuropatía periférica

**Investigaciones:** descenso de peso

**Trastornos dérmicos:** Palmo-plantar eritrodisestesia

**Tabla 28: Valores de laboratorio de Grado 1-4 de empeoramiento respecto del nivel basal<sup>a</sup> en >15% de los pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®) - CHECKMATE-025**

| Anormalidad de laboratorio    | OPDIVO         |                | Everolimus     |                |
|-------------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
|                               | Grados 1-4 (%) | Grados 3-4 (%) | Grados 1-4 (%) | Grados 3-4 (%) |
| <b>Hematología</b>            |                |                |                |                |
| Linfopenia                    | 42             | 6              | 53             | 11             |
| Anemia                        | 39             | 8              | 69             | 16             |
| <b>Química</b>                |                |                |                |                |
| Aumento de creatinina         | 42             | 2.0            | 45             | 1.6            |
| Aumento de AST                | 33             | 2.8            | 39             | 1.6            |
| Aumento de fosfatasa alcalina | 32             | 2.3            | 32             | 0.8            |
| Hiponatremia                  | 32             | 7              | 26             | 6              |
| Hiperpotasemia                | 30             | 4.0            | 20             | 2.1            |
| Hipocalcemia                  | 23             | 0.9            | 26             | 1.3            |
| Aumento de ALT                | 22             | 3.2            | 31             | 0.8            |
| Hipercalemia                  | 19             | 3.2            | 6              | 0.3            |
| <b>Lípidos</b>                |                |                |                |                |
| Aumento de triglicéridos      | 32             | 1.5            | 67             | 11             |
| Aumento de colesterol         | 21             | 0.3            | 55             | 1.4            |

<sup>a</sup> La incidencia de cada análisis se basa en el número de pacientes que tenían disponible una medición de laboratorio basal y al menos una medición de laboratorio durante el estudio: grupo de OPDIVO (rango: 259 a 401 pacientes) y grupo de everolimus (rango: 257 a 376 pacientes).

### Linfoma de Hodgkin Clásico

La seguridad de nivolumab (Opdivo®) fue evaluada en 266 pacientes adultos con cHL (243 pacientes en el CHECKMATE-205 y 23 pacientes en el CHECKMATE-039) [véase *Estudios Clínicos*]. Los pacientes recibieron OPDIVO 3 mg/kg como infusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas hasta la progresión de la enfermedad, el máximo beneficio clínico o una toxicidad inaceptable.

La mediana de la edad fue de 34 años (rango: 18 a 72), el 98% de los pacientes habían recibido HSCT autólogo, ninguno había recibido HSCT alogénico, y el 74% había recibido brentuximab vedotina. La mediana del número de regímenes sistémicos previos fue 4 (rango: 2 a 15). Los pacientes recibieron una mediana de 23 dosis (ciclos) de nivolumab (Opdivo®) (rango: 1 a 48), con una mediana de la duración de la terapia de 11 meses (rango: 0 a 23 meses).

Once pacientes murieron por causas no relacionadas a la progresión de la enfermedad: 3 por reacciones adversas dentro de los 30 días posteriores a la última dosis de nivolumab, 2 por infección de 8 a 9 meses después de completar nivolumab, y 6 por complicaciones del HSCT alogénico. Se produjeron reacciones adversas serias en el 26% de los pacientes. Se produjeron retrasos de la dosis por reacciones adversas en el 34% de los pacientes. OPDIVO se suspendió debido a reacciones adversas en el 7% de los pacientes.

Las reacciones adversas serias más frecuentes informadas en  $\geq 1\%$  de los pacientes fueron neumonía, reacciones relacionadas con la infusión, pirexia, colitis o diarrea, derrame

pleural, neumonitis y erupción cutánea. Las reacciones adversas más comunes ( $\geq 20\%$ ) entre todos los pacientes fueron infección del tracto respiratorio superior, fatiga, tos, diarrea, pirexia, dolor musculoesquelético, erupción cutánea, náuseas y prurito.

Las Tablas 29 y 30 sintetizan las reacciones adversas y anomalías de laboratorio, respectivamente, en el CHECKMATE-205 y el CHECKMATE-039.

**Tabla 29: Reacciones Adversas que ocurrieron en  $\geq 10\%$  de los pacientes con cHL - CHECKMATE-205 y CHECKMATE-039**

| Reacción Adversa <sup>a</sup>  | OPDIVO (n=266)       |                |
|--|----------------------|----------------|
|  | Todos los Grados (%) | Grados 3-4 (%) |
| <b>Infecciones</b>   |                      |                |
| Infección del tracto respiratorio superior <sup>b</sup>              | 44                   | 0.8            |
| Neumonía bronconeumonía <sup>c</sup>                                 | 13                   | 3.8            |
| Congestión nasal   | 11                   | 0              |
| <b>Generales</b>   |                      |                |
| Fatiga <sup>d</sup>  | 39                   | 1.9            |
| Pirexia  | 29                   | <1             |
| <b>Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos</b>                      |                      |                |
| Tos/tos productiva   | 36                   | 0              |
| Disnea/disnea de esfuerzo  | 15                   | 1.5            |
| <b>Gastrointestinales</b>  |                      |                |
| Diarrea <sup>e</sup>   | 33                   | 1.5            |
| Náuseas  | 20                   | 0              |
| Vómitos  | 19                   | <1             |
| Dolor abdominal <sup>f</sup>   | 16                   | <1             |
| Estreñimiento  | 14                   | 0.4            |
| <b>Musculoesqueléticos y Tejido Conectivo</b>                        |                      |                |
| Dolor musculoesquelético <sup>g</sup>                                | 26                   | 1.1            |
| Artralgia  | 16                   | <1             |
| <b>Piel y Tejido Subcutáneo</b>                                      |                      |                |
| Erupción <sup>h</sup>  | 24                   | 1.5            |
| Prurito  | 20                   | 0              |
| <b>Sistema Nervioso</b>  |                      |                |
| Cefalea  | 17                   | <1             |
| Neuropatía periférica <sup>i</sup>                                   | 12                   | <1             |
| <b>Lesiones, Intoxicación y Complicaciones de los Procedimientos</b> |                      |                |
| Reacción relacionada con la infusión                                 | 14                   | <1             |
| <b>Endocrinos</b>  |                      |                |
| Hipotiroidismo/tiroiditis  | 12                   | 0              |

La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v4.

<sup>a</sup> Incluye eventos que ocurrieron hasta 30 días después de la última dosis de nivolumab, independientemente de la causalidad. Luego de una reacción adversa mediada por la respuesta inmune, se incluyeron las reacciones que le siguieron a la reinstauración de nivolumab si se produjeron hasta 30 días después de completado el régimen inicial de nivolumab.

<sup>b</sup> Incluye nasofaringitis, faringitis, rinitis y sinusitis.

<sup>c</sup> Incluye neumonía bacteriana, neumonía micoplásmica y neumonía por *Pneumocystis jirovecii*.

<sup>d</sup> Incluye astenia.

<sup>e</sup> Incluye colitis.

<sup>f</sup> Incluye malestar abdominal y dolor abdominal superior.

<sup>g</sup> Incluye dolor de espalda, dolor óseo, dolor de pecho musculoesquelético, malestar musculoesquelético, mialgia, dolor de cuello y dolor de extremidades.

<sup>h</sup> Incluye dermatitis, dermatitis acneiforme, dermatitis exfoliativa, y erupción descrita como macular, papular, máculopapular, prurítica, exfoliativa o acneiforme.

<sup>i</sup> Incluye hiperestesia, hipoestesia, parestesia, disestesia, neuropatía motriz periférica, neuropatía sensorial periférica y polineuropatía. Estos números son específicos para eventos emergentes del tratamiento.

### Información adicional sobre reacciones adversas clínicamente importantes:

**Neumonitis mediada por la respuesta inmune:** En los ensayos CHECKMATE-205 y CHECKMATE-039, se produjo neumonitis, incluida enfermedad pulmonar intersticial, en el 6.0% (16/266) de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®). Se produjo neumonitis mediada por la respuesta inmune en el 4.9% (13/266) de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) (un caso de Grado 3 y doce casos de Grado 2). La mediana del tiempo hasta su presentación fue de 4.5 meses (rango: 5 días a 12 meses). Los trece pacientes recibieron corticosteroides sistémicos, y se observó la resolución en doce de ellos. Cuatro pacientes discontinuaron permanentemente nivolumab (Opdivo®) debido a neumonitis. Ocho pacientes continuaron nivolumab (Opdivo®) (tres después de un retraso de la dosis), de los cuales dos presentaron recurrencia de la neumonitis.

**Neuropatía periférica:** Se reportó neuropatía periférica emergente del tratamiento en el 12% (31/266) de todos los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®). Veintiocho pacientes (11%) tuvieron neuropatía periférica de nuevo inicio, y 3 pacientes tuvieron empeoramiento de la neuropatía desde la condición basal. La mediana del tiempo hasta el inicio fue de 50 días (rango: 1 a 309 días).

**Complicaciones del HSCT Alogénico tras nivolumab (Opdivo®):**

De los 17 pacientes con cHL de los ensayos CHECKMATE-205 y CHECKMATE-039 que se sometieron a un HSCT alogénico después del tratamiento con nivolumab (Opdivo®), 6 pacientes (35%) murieron por complicaciones relacionadas con el trasplante. Se produjeron cinco muertes en el contexto de GVHD severa (Grado 3 a 4) o refractaria. Se produjo GVHD hiperaguda en 2 pacientes (12%), y se reportó GVHD de Grado 3 o superior en 5 pacientes (29%). Se produjo VOD hepática en 1 paciente, que recibió HSCT alogénico acondicionado de intensidad reducida y falleció por GVHD y falla multiorgánica.

La Tabla 30 sintetiza las anomalías de laboratorio en pacientes con cHL. Las anomalías de laboratorio emergentes del tratamiento más frecuentes ( $\geq 20\%$ ) incluyeron citopenias, anomalías de la función hepática y aumento de lipasa. Otros hallazgos comunes ( $\geq 10\%$ ) incluyeron aumento de creatinina, anomalías electrolíticas y aumento de amilasa.

**Tabla 30: Anomalías de laboratorio que empeoraron desde la condición basal a  $\geq 10\%$  de los pacientes CHECKMATE-205 y CHECKMATE-039**

| Anormalidad de Laboratorio    | OPDIVO <sup>a</sup><br>(n=266)       |                             |
|-------------------------------|--------------------------------------|-----------------------------|
|                               | Todos los Grados<br>(%) <sup>b</sup> | Grados 3-4 (%) <sup>b</sup> |
| <b>Hematología</b>            |                                      |                             |
| Leucopenia                    | 38                                   | 4.5                         |
| Neutropenia                   | 37                                   | 5                           |
| Trombocitopenia               | 37                                   | 3.0                         |
| Linfopenia                    | 32                                   | 11                          |
| Anemia                        | 26                                   | 2.6                         |
| <b>Química<sup>c</sup></b>    |                                      |                             |
| Aumento de AST                | 33                                   | 2.6                         |
| Aumento de ALT                | 31                                   | 3.4                         |
| Aumento de lipasa             | 22                                   | 9                           |
| Aumento de fosfatasa alcalina | 20                                   | 1.5                         |
| Hiponatremia                  | 20                                   | 1.1                         |
| Hipopotasemia                 | 16                                   | 1.9                         |
| Aumento de creatinina         | 16                                   | <1                          |
| Hipocalcemia                  | 15                                   | <1                          |
| Hiperpotasemia                | 15                                   | 1.5                         |
| Hipomagnesemia                | 14                                   | <1                          |
| Aumento de amilasa            | 13                                   | 1.5                         |
| Aumento de bilirrubina        | 11                                   | 1.5                         |

<sup>a</sup> La incidencia de cada prueba se basa en el número de pacientes que tuvieron una medición de laboratorio basal y al menos una medición de laboratorio durante el estudio: rango: 203 a 266 pacientes.

<sup>b</sup> Incluye eventos que ocurrieron hasta 30 días después de la última dosis de nivolumab. Luego de una reacción adversa mediada por la respuesta inmune, se incluyeron las reacciones que le siguieron a la reinstauración de nivolumab si se produjeron dentro de los 30 días de completado el régimen inicial de nivolumab.

<sup>c</sup> Además, en la población de seguridad, se reportó hiperglucemia en ayunas (todas de Grado 1-2) en 27 de 69 (39%) pacientes evaluables e hipoglucemia en ayunas (todas de Grado 1-2) en 11 de 69 (16%).

## Carcinoma de Células Escamosas de Cabeza y Cuello

La seguridad de nivolumab (Opdivo®) fue evaluada en el CHECKMATE-141, un ensayo randomizado, con control activo, abierto, multicéntrico, en pacientes con SCCHN recurrente o metastásico y progresión durante o dentro de los 6 meses después de haber recibido una terapia previa basada en platino [véase Estudios Clínicos].

El ensayo excluyó a pacientes con enfermedad autoinmune activa, afecciones médicas que requirieran inmunosupresión sistémica, o carcinoma recurrente o metastásico de nasofaringe, carcinoma de células escamosas de histología primaria desconocida, de glándulas salivales o de histologías no escamosas (por ejemplo, melanoma de mucosa). Los pacientes recibieron nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg por infusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas (n=236) o un agente a elección del investigador de cetuximab (dosis inicial intravenosa de 400 mg/m<sup>2</sup>, seguida por 250 mg/m<sup>2</sup> semanalmente), o metotrexato (40 a 60 mg/m<sup>2</sup> por vía intravenosa semanalmente), o docetaxel (30 a 40 mg/m<sup>2</sup> por vía intravenosa semanalmente). La mediana de la duración de la exposición a nivolumab fue de 1.9 meses (rango: 1 día a 16.1+ meses) en pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®). En este ensayo, el 18% de los pacientes recibieron nivolumab (Opdivo®) durante >6 meses y el 2.5% de los pacientes recibieron nivolumab (Opdivo®) durante >1 año.

La mediana de la edad de todos los pacientes randomizados fue de 60 años (rango: 28 a 83); el 28% de los pacientes del grupo de nivolumab (Opdivo®) tenían ≥65 años de edad, y

el 37% del grupo comparador tenían  $\geq 65$  años de edad; el 83% eran de sexo masculino, y el 83% blancos, el 12% asiáticos y el 4% negros. El estado funcional ECOG en condición basal fue 0 (20%) o 1 (78%); el 45% de los pacientes recibieron una sola línea de terapia sistémica previa, mientras que el 55% restante de los pacientes recibieron dos o más líneas de terapia previas, y el 90% recibió radioterapia previa.

Se produjeron reacciones adversas serias en el 49% de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®). Nivolumab (Opdivo®) fue discontinuado en el 14% de los pacientes y fue demorado en el 24% de los pacientes por una reacción adversa. Las reacciones adversas y anormalidades de laboratorio ocurridas en pacientes con SCCHN generalmente fueron similares a las ocurridas en pacientes con melanoma y NSCLC.

Las reacciones adversas serias más frecuentes reportadas en  $\geq 2\%$  de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) fueron neumonía, disnea, insuficiencia respiratoria, infección de las vías respiratorias y septicemia. Las reacciones adversas más comunes ocurridas en  $>10\%$  de los pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®) y con mayor incidencia que con el agente a elección del investigador fueron tos y disnea.

Las anormalidades de laboratorio más comunes ocurridas en  $\geq 10\%$  de los pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®) y con mayor incidencia que con el agente a elección del investigador fueron aumento de fosfatasa alcalina, aumento de amilasa, hipercalcemia, hiperpotasemia y aumento de TSH.

### Carcinoma Urotelial

#### Tratamiento adyuvante del carcinoma urotelial

La seguridad de nivolumab (Opdivo®) se evaluó en el CHECKMATE-274, un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, de nivolumab (Opdivo®) adyuvante versus placebo en pacientes adultos que se sometieron a resección radical del UC originado en la vejiga o el tracto urinario superior (pelvis renal o uréter) y presentaron alto riesgo de recurrencia [véase Estudios Clínicos]. Los pacientes recibieron nivolumab (Opdivo®) 240 mg por infusión intravenosa durante 30 minutos cada 2 semanas (n=351) o placebo (n=348) hasta la recurrencia o toxicidad inaceptable durante un máximo de 1 año. La mediana de duración del tratamiento con nivolumab (Opdivo®) fue de 8.8 meses (rango: 0 a 12.5).

Se produjeron reacciones adversas serias en el 30% de los pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®). La reacción adversa sería más frecuente notificada en  $\geq 2\%$  de los pacientes fue la infección del tracto urinario. Se produjeron reacciones adversas mortales en el 1% de los pacientes, que incluyeron eventos de neumonitis (0.6%). Nivolumab (Opdivo®) se discontinuó por reacciones adversas en el 18% de los pacientes. Nivolumab (Opdivo®) se retrasó por reacciones adversas en el 33% de los pacientes.

Las reacciones adversas más frecuentes (notificadas en  $\geq 20\%$  de los pacientes) fueron erupción cutánea, fatiga, diarrea, prurito, dolor musculoesquelético e infección del tracto urinario.

Las Tablas 31 y 32 resumen las reacciones adversas y anormalidades de laboratorio, respectivamente, en el ensayo CHECKMATE-274.

Tabla 31: Reacciones adversas reportadas en  $\geq 10\%$  de los pacientes - CHECKMATE-274

| Reacción adversa  | OPDIVO<br>(n=351)       |                   | Placebo<br>(n=348)      |                   |
|---|-------------------------|-------------------|-------------------------|-------------------|
|   | Todos los<br>grados (%) | Grados 3-4<br>(%) | Todos los<br>grados (%) | Grados 3-4<br>(%) |
| <b>Piel y tejido subcutáneo</b>                         |                         |                   |                         |                   |
| Erupción dérmica <sup>a</sup>                           | 36                      | 1.7               | 19                      | 0.3               |
| Prurito   | 30                      | 0                 | 16                      | 0                 |
| <b>Generales</b>  |                         |                   |                         |                   |
| Fatiga / astenia  | 36                      | 1.1               | 32                      | 0.3               |
| Pirexia   | 10                      | 0.3               | 10                      | 0.3               |
| <b>Gastrointestinales</b>                               |                         |                   |                         |                   |
| Diarrea <sup>b</sup>                                    | 30                      | 2.8               | 27                      | 1.7               |
| Náusea  | 16                      | 0.6               | 13                      | 0                 |
| Dolor abdominal <sup>c</sup>                            | 15                      | 0.9               | 15                      | 0.6               |
| Constipación  | 13                      | 0.3               | 15                      | 0.3               |
| <b>Musculoesqueléticas y del tejido conectivo</b>       |                         |                   |                         |                   |
| Dolor musculoesquelético <sup>d</sup>                   | 28                      | 0.6               | 24                      | 0.9               |
| Artralgia   | 11                      | 0.3               | 13                      | 0                 |
| <b>Infecciones</b>                                      |                         |                   |                         |                   |
| Infección del tracto urinario <sup>e</sup>              | 22                      | 6                 | 23                      | 9                 |
| Infección del tracto respiratorio superior <sup>f</sup> | 16                      | 0.3               | 16                      | 0.6               |
| <b>Endocrinas</b>                                       |                         |                   |                         |                   |
| Hipertiroidismo   | 11                      | 0                 | 1.1                     | 0                 |
| Hipotiroidismo  | 11                      | 0                 | 2.3                     | 0                 |
| <b>Trastornos renales y urinarios</b>                   |                         |                   |                         |                   |
| Falla renal <sup>g</sup>                                | 17                      | 1.7               | 16                      | 0.9               |
| <b>Respiratorias, torácicas y mediastínicas</b>         |                         |                   |                         |                   |
| Tos <sup>h</sup>  | 14                      | 0                 | 11                      | 0                 |
| Disnea <sup>i</sup>                                     | 11                      | 0.3               | 6                       | 0.3               |
| <b>Metabolismo y nutrición</b>                          |                         |                   |                         |                   |
| Disminución del apetito                                 | 13                      | 0.9               | 7                       | 0.3               |
| <b>Trastornos del sistema nervioso</b>                  |                         |                   |                         |                   |
| Mareos <sup>j</sup>                                     | 11                      | 0.3               | 9                       | 0                 |
| <b>Hepatobiliares</b>                                   |                         |                   |                         |                   |
| Hepatitis <sup>k</sup>                                  | 11                      | 4                 | 8                       | 0.6               |

La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v4.

a Incluye acné, ampollas, dermatitis, dermatitis acneiforme, dermatitis alérgica, dermatitis contacto, eccema, eccema asteatótico, eccema numular, eritema, eritema multiforme, liquen escleroso, queratosis liquenoide, penfigoide, reacción de fotosensibilidad, trastorno de pigmentación, psoriasis, erupción cutánea, erupción eritematosa, erupción macular, erupción máculopapular, erupción papular, erupción pruriginosa, rosácea, exfoliación cutánea, lesión cutánea, reacción cutánea, erupción cutánea tóxica y urticaria.

b Incluye colitis, colitis microscópica, diarrea, duodenitis, enteritis y enterocolitis inmunomediada.

c Incluye dolor abdominal, malestar abdominal, sensibilidad abdominal, y dolor abdominal superior e inferior.

d Incluye dolor musculoesquelético, dolor de espalda, dolor óseo, dolor torácico musculoesquelético, malestar musculoesquelético, mialgia, dolor de cuello, dolor en las extremidades y dolor de columna.

e Incluye cistitis, infección del tracto urinario por *escherichia*, pielonefritis, pielonefritis aguda, pielonefritis crónica, uretritis, infección del tracto urinario, infección bacteriana del tracto urinario, infección estafilocócica del tracto urinario y urosepsis.

f Incluye infección del tracto respiratorio superior, nasofaringitis, faringitis y rinitis.

g Incluye lesión renal aguda, nefritis autoinmune, aumento de creatinina en sangre, disminución de la tasa de filtración glomerular, nefritis inmunomediada, nefritis, insuficiencia renal y deterioro renal.

h Incluye tos, tos productiva y síndrome de tos de las vías respiratorias superiores.

i Incluye disnea y disnea de esfuerzo.

j Incluye mareos, mareos posturales y vértigo.

k Incluye aumento de aspartato aminotransferasa, aumento de alanina aminotransferasa, aumento de bilirrubina en sangre, colangitis, daño hepático inducido por fármacos, insuficiencia hepática, función hepática anormal

**Tabla 32: Anormalidades de laboratorio que empeoraron desde la condición basal<sup>a</sup> en ≥10% de los pacientes - CHECKMATE-274**

| Anormalidad de laboratorio       | OPDIVO<br>(n=351)       |                   | Placebo<br>(n=348)      |                   |
|----------------------------------|-------------------------|-------------------|-------------------------|-------------------|
|                                  | Todos los<br>grados (%) | Grados 3-4<br>(%) | Todos los<br>grados (%) | Grados 3-4<br>(%) |
| <b>Química</b>                   |                         |                   |                         |                   |
| Aumento de creatinina            | 36                      | 1.7               | 36                      | 2.6               |
| Aumento de amilasa               | 34                      | 8                 | 23                      | 3.2               |
| Aumento de lipasa                | 33                      | 12                | 31                      | 10                |
| Hiperpotasemia                   | 32                      | 5                 | 30                      | 6                 |
| Aumento de fosfatasa<br>alcalina | 24                      | 2.3               | 15                      | 0.6               |
| Aumento de AST                   | 24                      | 3.5               | 16                      | 0.9               |
| Aumento de ALT                   | 23                      | 2.9               | 15                      | 0.6               |
| Hiponatremia                     | 22                      | 4.1               | 17                      | 1.8               |
| Hipocalcemia                     | 17                      | 1.2               | 11                      | 0.9               |
| Hipomagnesemia                   | 16                      | 0                 | 9                       | 0                 |
| Hipercalcemia                    | 12                      | 0.3               | 8                       | 0.3               |
| <b>Hematología</b>               |                         |                   |                         |                   |
| Linfopenia                       | 33                      | 2.9               | 27                      | 1.5               |
| Anemia                           | 30                      | 1.4               | 28                      | 0.9               |
| Neutropenia                      | 11                      | 0.6               | 10                      | 0.3               |

<sup>a</sup> La incidencia de cada análisis se basa en el número de pacientes que tuvieron disponible una medición de laboratorio en condición basal y al menos una durante el estudio: grupo de OPDIVO (rango: 322 a 348 pacientes) y grupo de placebo (rango: 312 a 341 pacientes).

### Cáncer Colorrectal Metastásico MSI-H o dMMR

La seguridad de nivolumab (Opdivo®) administrado como monoterapia o en combinación con ipilimumab se evaluó en el CHECKMATE-142, un ensayo multicéntrico, no randomizado, de múltiples cohortes paralelas, abierto [véase *Estudios Clínicos*]. En el CHECKMATE-142, 74 pacientes con mCRC recibieron nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg por infusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad intolerable, y 119 pacientes con mCRC recibieron nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg e ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas por 4 dosis, luego nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg cada 2 semanas hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable.

En la cohorte de nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab, se produjeron reacciones adversas serias en el 47% de los pacientes. El tratamiento fue discontinuado en el 13% de los pacientes, y demorado en el 45% de los pacientes por una reacción adversa. Las

451

Acta No. 06 de 2025 SEMPB Cuarta parte  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

reacciones adversas serias más frecuentes reportadas en  $\geq 2\%$  de los pacientes fueron colitis/diarrea, eventos hepáticos, dolor abdominal, lesión renal aguda, pirexia y deshidratación. Las reacciones adversas más frecuentes (reportadas en  $\geq 20\%$  de los pacientes) fueron fatiga, diarrea, pirexia, dolor musculoesquelético, dolor abdominal, prurito, náuseas, erupción, disminución del apetito y vómitos.

Las Tablas 33 y 34 sintetizan las reacciones adversas y anormalidades de laboratorio, respectivamente, en el CHECKMATE-142. En función del diseño del CHECKMATE-142, los datos a continuación no se pueden utilizar para identificar diferencias estadísticamente significativas entre las dos cohortes resumidas a continuación para cualquier reacción adversa.

**Tabla 33: Reacciones Adversas que ocurrieron en  $\geq 10\%$  de los pacientes - CHECKMATE-142**

| Reacción Adversa  | OPDIVO<br>(n=74)     |                | OPDIVO más Ipilimumab<br>(n=119) |                |
|---|----------------------|----------------|----------------------------------|----------------|
|   | Todos los Grados (%) | Grados 3-4 (%) | Todos los Grados (%)             | Grados 3-4 (%) |
| <b>Generales</b>  |                      |                |                                  |                |
| Fatiga <sup>a</sup>                                     | 54                   | 5              | 49                               | 6              |
| Pirexia   | 24                   | 0              | 36                               | 0              |
| Edema <sup>b</sup>                                      | 12                   | 0              | 7                                | 0              |
| <b>Gastrointestinales</b>                               |                      |                |                                  |                |
| Diarrea   | 43                   | 2.7            | 45                               | 3.4            |
| Dolor abdominal <sup>c</sup>                            | 34                   | 2.7            | 30                               | 5              |
| Náuseas   | 34                   | 1.4            | 26                               | 0.8            |
| Vómitos   | 28                   | 4.1            | 20                               | 1.7            |
| Constipación  | 20                   | 0              | 15                               | 0              |
| <b>Musculoesqueléticos y Tejido Conectivo</b>           |                      |                |                                  |                |
| Dolor musculoesquelético <sup>d</sup>                   | 28                   | 1.4            | 36                               | 3.4            |
| Artralgia   | 19                   | 0              | 14                               | 0.8            |
| <b>Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos</b>         |                      |                |                                  |                |
| Tos   | 26                   | 0              | 19                               | 0.8            |
| Disnea  | 8                    | 1              | 13                               | 1.7            |
| <b>Piel y Tejido Subcutáneo</b>                         |                      |                |                                  |                |
| Erupción <sup>e</sup>                                   | 23                   | 1.4            | 25                               | 4.2            |
| Prurito   | 19                   | 0              | 28                               | 1.7            |
| Piel seca   | 7                    | 0              | 11                               | 0              |
| <b>Infecciones</b>                                      |                      |                |                                  |                |
| Infección del tracto respiratorio superior <sup>f</sup> | 20                   | 0              | 9                                | 0              |
| <b>Endocrinos</b>                                       |                      |                |                                  |                |
| Hiperglucemia   | 19                   | 2.7            | 6                                | 1              |
| Hipotiroidismo  | 5                    | 0              | 14                               | 0.8            |
| Hipertiroidismo   | 4                    | 0              | 12                               | 0              |
| <b>Sistema Nervioso</b>                                 |                      |                |                                  |                |
| Cefalea   | 16                   | 0              | 17                               | 1.7            |
| Mareos  | 14                   | 0              | 11                               | 0              |
| <b>Metabolismo y Nutrición</b>                          |                      |                |                                  |                |
| Disminución del apetito                                 | 14                   | 1.4            | 20                               | 1.7            |
| <b>Trastornos psiquiátricos</b>                         |                      |                |                                  |                |
| Insomnio  | 9                    | 0              | 13                               | 0.8            |
| <b>Investigaciones</b>                                  |                      |                |                                  |                |
| Descenso de peso  | 8                    | 0              | 10                               | 0              |

La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v4.

<sup>a</sup> Incluye astenia.

<sup>b</sup> Incluye edema periférico e inflamación periférica.

<sup>c</sup> Incluye dolor abdominal superior, dolor abdominal inferior y malestar abdominal.

<sup>d</sup> Incluye dolor de espalda, dolor en extremidades, mialgia, dolor de cuello y dolor óseo.

<sup>e</sup> Incluye dermatitis, dermatitis acneiforme, y erupción descrita como máculopapular, eritematosa y generalizada.

<sup>f</sup> Incluye nasofaringitis y rinitis.

**Reacciones adversas clínicamente importantes reportadas en <10% de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab fueron encefalitis (0.8%), miositis necrotizante (0.8%) y uveítis (0.8%).**

**Tabla 34: Anormalidades de laboratorio que empeoraron desde la condición basal<sup>a</sup> en ≥10% de los pacientes - CHECKMATE-142**

| Anormalidad de Laboratorio    | OPDIVO (n=74)        |                | OPDIVO más Ipilimumab (n=119) |                |
|-------------------------------|----------------------|----------------|-------------------------------|----------------|
|                               | Todos los Grados (%) | Grados 3-4 (%) | Todos los Grados (%)          | Grados 3-4 (%) |
| <b>Hematología</b>            |                      |                |                               |                |
| Anemia                        | 50                   | 7              | 42                            | 9              |
| Linfopenia                    | 36                   | 7              | 25                            | 6              |
| Neutropenia                   | 20                   | 4.3            | 18                            | 0              |
| Trombocitopenia               | 16                   | 1.4            | 26                            | 0.9            |
| <b>Química</b>                |                      |                |                               |                |
| Aumento de fosfatasa alcalina | 37                   | 2.8            | 28                            | 5              |
| Aumento de lipasa             | 33                   | 19             | 39                            | 12             |
| Aumento de ALT                | 32                   | 2.8            | 33                            | 12             |
| Aumento de AST                | 31                   | 1.4            | 40                            | 12             |
| Hiponatremia                  | 27                   | 4.3            | 26                            | 5              |
| Hipocalcemia                  | 19                   | 0              | 16                            | 0              |
| Hipomagnesemia                | 17                   | 0              | 18                            | 0              |
| Aumento de amilasa            | 16                   | 4.8            | 36                            | 3.4            |
| Aumento de bilirrubina        | 14                   | 4.2            | 21                            | 5              |
| Hipopotasemia                 | 14                   | 0              | 15                            | 1.8            |
| Aumento de creatinina         | 12                   | 0              | 25                            | 3.6            |
| Hiperpotasemia                | 11                   | 0              | 23                            | 0.9            |

\* La incidencia de cada análisis se basa en el número de pacientes que tuvieron disponible una medición de laboratorio basal y al menos una durante el estudio. El número de pacientes evaluables oscila entre 62 y 71 para la cohorte de OPDIVO, y entre 87 y 114 para la cohorte de OPDIVO más ipilimumab.

### Carcinoma Hepatocelular

La seguridad de nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg cada 2 semanas como monoterapia se evaluó en un subgrupo de 154 pacientes con HCC y cirrosis Child-Pugh Clase A que progresaron con sorafenib o eran intolerantes a dicho fármaco. Estos pacientes se enrolaron en las Cohortes 1 y 2 del CHECKMATE-040, un ensayo multicéntrico, de cohortes múltiples y etiqueta abierta [véase *Estudios Clínicos*]. Los pacientes debían tener un nivel de AST y ALT  $\leq 5$  x ULN y un nivel de bilirrubina total  $< 3$  mg/dL. La mediana de la duración de exposición a nivolumab (Opdivo®) fue de 5 meses (rango: de 0 a 22+ meses). Se produjeron reacciones adversas serias en el 49% de los pacientes. Las reacciones adversas serias más frecuentes reportadas en al menos el 2% de los pacientes fueron pirexia, ascitis, dolor de espalda, deterioro general de la salud física, dolor abdominal, neumonía y anemia.

El perfil de toxicidad observado en estos pacientes con HCC avanzado fue generalmente similar al observado en pacientes con otros tipos de cáncer, a excepción de una mayor incidencia de elevaciones en las transaminasas y los niveles de bilirrubina. El tratamiento con nivolumab (Opdivo®) dio como resultado elevación de AST emergente del tratamiento de Grado 3 ó 4 en 27 pacientes (18%), ALT de Grado 3 ó 4 en 16 pacientes (11%), y bilirrubina de Grado 3 ó 4 en 11 pacientes (7%). Se produjo hepatitis mediada por la respuesta inmune que requirió corticosteroides sistémicos en 8 pacientes (5%).

La seguridad de nivolumab (Opdivo®) 1 mg/kg en combinación con ipilimumab 3 mg/kg se evaluó en un subgrupo que comprendía a 49 pacientes con HCC y cirrosis Child-Pugh Clase A enrolados en la Cohorte 4 del ensayo CHECKMATE-040 que progresaron con sorafenib o eran intolerantes a dicho fármaco. Nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab se

administraron cada 3 semanas por 4 dosis, seguidos de nivolumab (Opdivo®) 240 mg como monoterapia cada 2 semanas hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable. Durante el período de combinación de nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab, 33 de 49 (67%) pacientes recibieron las 4 dosis planificadas de nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab. Durante todo el período de tratamiento, la mediana de la duración de exposición a nivolumab (Opdivo®) fue de 5.1 meses (rango: de 0 a 35+ meses) y a ipilimumab fue de 2.1 meses (rango: de 0 a 4.5 meses). El 47% de los pacientes estuvieron expuestos al tratamiento durante >6 meses, y el 35% de los pacientes estuvieron expuestos al tratamiento durante >1 año. Se produjeron reacciones adversas serias en el 59% de los pacientes. El tratamiento fue discontinuado en el 29% de los pacientes y demorado en el 65% de los pacientes por una reacción adversa.

Las reacciones adversas serias más frecuentes (reportadas en  $\geq 4\%$  de los pacientes) fueron pirexia, diarrea, anemia, aumento de AST, insuficiencia adrenal, ascitis, hemorragia de várices esofágicas, hiponatremia, aumento de bilirrubina en sangre y neumonitis.

Las Tablas 35 y 36 resumen las reacciones adversas y anormalidades de laboratorio, respectivamente, en el CHECKMATE-040. En función del diseño del estudio, los datos a continuación no se pueden utilizar para identificar diferencias estadísticamente significativas entre las cohortes resumidas a continuación para cualquier reacción adversa.

**Tabla 35: Reacciones Adversas ocurridas en  $\geq 10\%$  de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) en combinación con ipilimumab en la Cohorte 4 u nivolumab (Opdivo®) en las Cohortes 1 y 2 del CHECKMATE-040**

| Reacción Adversa   | OPDIVO e Ipilimumab<br>(n=49) |                | OPDIVO<br>(n=154)       |                |
|--|-------------------------------|----------------|-------------------------|----------------|
|  | Todos los Grados<br>(%)       | Grados 3-4 (%) | Todos los Grados<br>(%) | Grados 3-4 (%) |
| <b>Trastornos de la Piel y el Tejido Subcutáneo</b>          |                               |                |                         |                |
| Erupción cutánea   | 53                            | 8              | 26                      | 0.6            |
| Prurito  | 53                            | 4              | 27                      | 0.6            |
| <b>Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo</b> |                               |                |                         |                |
| Dolor musculoesquelético                                     | 41                            | 2              | 36                      | 1.9            |
| Artralgia  | 10                            | 0              | 8                       | 0.6            |
| <b>Trastornos Gastrointestinales</b>                         |                               |                |                         |                |
| Diarrea  | 39                            | 4              | 27                      | 1.3            |
| Dolor abdominal  | 22                            | 6              | 34                      | 3.9            |
| Náuseas  | 20                            | 0              | 16                      | 0              |
| Ascitis  | 14                            | 6              | 9                       | 2.6            |
| Constipación   | 14                            | 0              | 16                      | 0              |
| Boca seca  | 12                            | 0              | 9                       | 0              |
| Dispepsia  | 12                            | 2              | 8                       | 0              |
| Vómitos  | 12                            | 2              | 14                      | 0              |
| Estomatitis  | 10                            | 0              | 7                       | 0              |
| Distensión abdominal   | 8                             | 0              | 11                      | 0              |
| <b>Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos</b>   |                               |                |                         |                |
| Tos  | 37                            | 0              | 23                      | 0              |
| Disnea   | 14                            | 0              | 13                      | 1.9            |
| Neumonitis   | 10                            | 2              | 1.3                     | 0.6            |
| <b>Trastornos del Metabolismo y la Nutrición</b>             |                               |                |                         |                |
| Disminución del apetito                                      | 35                            | 2              | 22                      | 1.3            |
| <b>Trastornos Generales</b>                                  |                               |                |                         |                |
| Fatiga   | 27                            | 2              | 38                      | 3.2            |
| Pirexia  | 27                            | 0              | 18                      | 0.6            |
| Malestar   | 18                            | 2              | 6.5                     | 0              |
| Edema  | 16                            | 2              | 12                      | 0              |
| Enfermedad tipo influenza                                    | 14                            | 0              | 9                       | 0              |
| Escalofríos  | 10                            | 0              | 3.9                     | 0              |
| <b>Trastornos del Sistema Nervioso</b>                       |                               |                |                         |                |
| Cefalea  | 22                            | 0              | 11                      | 0.6            |
| Mareos   | 20                            | 0              | 9                       | 0              |
| <b>Trastornos Endocrinos</b>                                 |                               |                |                         |                |
| Hipotiroidismo   | 20                            | 0              | 4.5                     | 0              |
| Insuficiencia adrenal  | 18                            | 4              | 0.6                     | 0              |
| <b>Investigaciones</b>                                       |                               |                |                         |                |
| Disminución de peso  | 20                            | 0              | 7                       | 0              |
| <b>Trastornos Psiquiátricos</b>                              |                               |                |                         |                |
| Insomnio   | 18                            | 0              | 10                      | 0              |
| <b>Trastornos de la Sangre y el Sistema Linfático</b>        |                               |                |                         |                |
| Anemia   | 10                            | 4              | 19                      | 2.6            |
| <b>Infecciones</b>   |                               |                |                         |                |
| Influenza  | 10                            | 2              | 1.9                     | 0              |
| <b>Trastornos Vasculares</b>                                 |                               |                |                         |                |
| Hipotensión  | 10                            | 0              | 0.6                     | 0              |

Las reacciones adversas clínicamente importantes reportadas en <10% de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab fueron hiperglucemia (8%), colitis (4%) y aumento de creatina fosfocinasa en sangre (2%).

**Tabla 36: Anormalidades de laboratorio que empeoraron desde la condición basal<sup>a</sup> en ≥10% de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) en combinación con ipilimumab en la Cohorte 4 u nivolumab (Opdivo®) en las Cohortes 1 y 2 del CHECKMATE-040**

| Anormalidad de Laboratorio    | OPDIVO e Ipilimumab (n=47) |                | OPDIVO*              |                |
|-------------------------------|----------------------------|----------------|----------------------|----------------|
|                               | Todos los Grados (%)       | Grados 3-4 (%) | Todos los Grados (%) | Grados 3-4 (%) |
| <b>Hematología</b>            |                            |                |                      |                |
| Linfopenia                    | 53                         | 13             | 59                   | 15             |
| Anemia                        | 43                         | 4.3            | 49                   | 4.6            |
| Neutropenia                   | 43                         | 9              | 19                   | 1.3            |
| Leucopenia                    | 40                         | 2.1            | 26                   | 3.3            |
| Trombocitopenia               | 34                         | 4.3            | 36                   | 7              |
| <b>Química</b>                |                            |                |                      |                |
| Aumento de AST                | 66                         | 40             | 58                   | 18             |
| Aumento de ALT                | 66                         | 21             | 48                   | 11             |
| Aumento de bilirrubina        | 55                         | 11             | 36                   | 7              |
| Aumento de lipasa             | 51                         | 26             | 37                   | 14             |
| Hiponatremia                  | 49                         | 32             | 40                   | 11             |
| Hipocalcemia                  | 47                         | 0              | 28                   | 0              |
| Aumento de fosfatasa alcalina | 40                         | 4.3            | 44                   | 7              |
| Aumento de amilasa            | 38                         | 15             | 31                   | 6              |
| Hipopotasemia                 | 26                         | 2.1            | 12                   | 0.7            |
| Hiperpotasemia                | 23                         | 4.3            | 20                   | 2.6            |
| Aumento de creatinina         | 21                         | 0              | 17                   | 1.3            |
| Hipomagnesemia                | 11                         | 0              | 13                   | 0              |

\* El denominador usado para calcular la tasa varió de 140 a 152 en función del número de pacientes con un valor basal y al menos un valor luego del tratamiento.

En pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab, se produjo rebrote virológico en 4 de 28 (14%) pacientes y en 2 de 4 (50%) pacientes con infección activa por VHB o VHC en condición basal, respectivamente. En pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) como monoterapia, se produjo rebrote virológico en 5 de 47 (11%) pacientes y en 1 de 32 (3%) pacientes con infección activa por VHB o VHC en condición basal, respectivamente. El rebrote virológico del VHB se definió como un aumento de al menos 1 log en el ADN del VHB para aquellos pacientes con ADN del VHB detectable en condición basal. El rebrote virológico del VHC se definió como un aumento de 1 log en el ARN del VHC respecto de la condición basal.

### Cáncer Esofágico

**Tratamiento Adyuvante del Cáncer Esofágico o de la Unión Gastroesofágica Resecado**  
La seguridad de nivolumab (Opdivo®) fue evaluada en el CHECKMATE-577, un ensayo aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego, multicéntrico, en 792 pacientes tratados con cáncer esofágico o de la unión gastroesofágica completamente resecado (márgenes negativos) que tenían enfermedad patológica residual luego de la quimiorradioterapia (CRT) [véase Estudios Clínicos]. El ensayo excluyó a pacientes que no recibieron CRT concurrente antes de la cirugía, que tenían enfermedad resecable en estadio IV, enfermedad autoinmune o cualquier afección que requiriera tratamiento sistémico con corticosteroides (>10 mg diarios de prednisona o equivalente) u otros medicamentos inmunosupresores. Los pacientes recibieron nivolumab (Opdivo®) 240 mg o placebo por infusión intravenosa durante 30 minutos cada 2 semanas por 16 semanas, seguido de 480 mg o placebo por infusión intravenosa durante 30 minutos cada 4 semanas comenzando en la Semana 17. Los pacientes fueron tratados hasta la recurrencia de la enfermedad, una toxicidad inaceptable o durante un plazo total de 1 año. La mediana de la duración de la exposición fue de 10.1 meses (rango: <0.1 a 14 meses) en los pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®) y de 9 meses (rango: <0.1 a 15 meses) en los pacientes tratados con

placebo. Entre los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®), el 61% estuvieron expuestos durante >6 meses, y el 54% estuvieron expuestos durante >9 meses.

Se produjeron reacciones adversas serias en el 33% de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®). Una reacción adversa seria reportada en  $\geq 2\%$  de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) fue la neumonitis. Se produjo una reacción adversa mortal de infarto de miocardio en un paciente que recibió nivolumab (Opdivo®).

Nivolumab (Opdivo®) fue discontinuado en el 12% de los pacientes y fue demorado en el 28% de los pacientes por una reacción adversa.

Las Tablas 37 y 38 sintetizan las reacciones adversas y anormalidades de laboratorio, respectivamente, en el CHECKMATE-577.

**Tabla 37: Reacciones Adversas ocurridas en  $\geq 10\%$  de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) - CHECKMATE-577**

| Reacción Adversa                                  | OPDIVO<br>(n=532)    |                | Placebo<br>(n=260)   |                |
|---|----------------------|----------------|----------------------|----------------|
|   | Todos los grados (%) | Grados 3-4 (%) | Todos los grados (%) | Grados 3-4 (%) |
| <b>Reacciones Adversas</b>                        | 96                   | 34             | 93                   | 32             |
| <b>Gastrointestinales</b>                         |                      |                |                      |                |
| Diarrea   | 29                   | 0.9            | 29                   | 0.8            |
| Náuseas   | 23                   | 0.8            | 21                   | 0              |
| Dolor abdominal <sup>a</sup>                      | 17                   | 0.8            | 20                   | 1.5            |
| Vómitos   | 15                   | 0.6            | 16                   | 1.2            |
| Disfagia  | 13                   | 0.8            | 17                   | 3.5            |
| Dispepsia <sup>b</sup>                            | 12                   | 0.2            | 16                   | 0.4            |
| Constipación                                      | 11                   | 0              | 12                   | 0              |
| <b>Generales</b>                                  |                      |                |                      |                |
| Fatiga <sup>c</sup>                               | 34                   | 1.3            | 29                   | 1.5            |
| <b>Respiratorias, Torácicas y Mediastínicas</b>   |                      |                |                      |                |
| Tos <sup>d</sup>                                  | 20                   | 0.2            | 21                   | 0.4            |
| Disnea <sup>e</sup>                               | 12                   | 0.8            | 12                   | 0.4            |
| <b>Dérmicas y del Tejido Subcutáneo</b>           |                      |                |                      |                |
| Erupción cutánea <sup>f</sup>                     | 21                   | 0.9            | 10                   | 0.4            |
| Prurito   | 13                   | 0.4            | 6                    | 0              |
| <b>Investigaciones</b>                            |                      |                |                      |                |
| Disminución de peso                               | 13                   | 0.4            | 9                    | 0              |
| <b>Musculoesqueléticas y del Tejido Conectivo</b> |                      |                |                      |                |
| Dolor musculoesquelético <sup>g</sup>             | 21                   | 0.6            | 20                   | 0.8            |
| Artralgia   | 10                   | 0.2            | 8                    | 0              |
| <b>Metabolismo y Nutrición</b>                    |                      |                |                      |                |
| Disminución del apetito                           | 15                   | 0.9            | 10                   | 0.8            |
| <b>Endocrinas</b>                                 |                      |                |                      |                |
| Hipotiroidismo                                    | 11                   | 0              | 1.5                  | 0              |

<sup>a</sup> Incluye dolor abdominal superior, dolor abdominal inferior y malestar abdominal.

<sup>b</sup> Incluye reflujo gastroesofágico.

<sup>c</sup> Incluye astenia.

<sup>d</sup> Incluye tos productiva.

<sup>e</sup> Incluye disnea de esfuerzo.

<sup>f</sup> Incluye erupción pustular, dermatitis, dermatitis acneiforme, dermatitis alérgica, dermatitis ampollosa, erupción exfoliativa, erupción eritematosa, erupción macular, erupción máculopapular, erupción papular, erupción prurítica.

<sup>g</sup> Incluye dolor de espalda, dolor óseo, dolor de pecho musculoesquelético, malestar musculoesquelético, mialgia, mialgia intercostal, dolor de cuello, dolor de extremidades, dolor espinal.

**Tabla 38: Anormalidades de laboratorio que empeoraron desde la condición basal<sup>a</sup> ocurridas en  $\geq 10\%$  de los pacientes - CHECKMATE-577**

458

Acta No. 06 de 2025 SEMPB Cuarta parte  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

| Anormalidad de Laboratorio            | OPDIVO<br>(n=532)    |                | Placebo<br>(n=260)   |                |
|---------------------------------------|----------------------|----------------|----------------------|----------------|
|                                       | Todos los Grados (%) | Grados 3-4 (%) | Todos los Grados (%) | Grados 3-4 (%) |
| <b>Química</b>                        |                      |                |                      |                |
| Aumento de AST                        | 27                   | 2.1            | 22                   | 0.8            |
| Aumento de fosfatasa alcalina         | 25                   | 0.8            | 18                   | 0.8            |
| Aumento de albúmina                   | 21                   | 0.2            | 18                   | 0              |
| Aumento de ALT                        | 20                   | 1.9            | 16                   | 1.2            |
| Aumento de amilasa                    | 20                   | 3.9            | 13                   | 1.3            |
| Hiponatremia                          | 19                   | 1.7            | 12                   | 1.2            |
| Hiperpotasemia                        | 17                   | 0.8            | 15                   | 1.6            |
| Hipopotasemia                         | 12                   | 1              | 11                   | 1.2            |
| Aumento de transaminasas <sup>a</sup> | 11                   | 1.5            | 6                    | 1.2            |
| <b>Hematología</b>                    |                      |                |                      |                |
| Linfopenia                            | 44                   | 17             | 35                   | 12             |
| Anemia                                | 27                   | 0.8            | 21                   | 0.4            |
| Neutropenia                           | 24                   | 1.5            | 23                   | 0.4            |

<sup>a</sup> La incidencia de cada análisis se basa en el número de pacientes que tuvieron disponible una medición de laboratorio basal y al menos una durante el estudio: grupo de OPDIVO (rango: 163 a 526 pacientes) y grupo de placebo (rango: 86 a 256 pacientes).

<sup>b</sup> Incluye aumento de alanina aminotransferasa y aumento de aspartato aminotransferasa.

### Carcinoma de Células Escamosas de Esófago

La seguridad de nivolumab (Opdivo®) en combinación con quimioterapia o en combinación con ipilimumab se evaluó en el CHECKMATE-648, un ensayo aleatorizado, con control activo, multicéntrico, abierto, en pacientes con CCEE irsecable avanzado, recurrente o metastásico, sin tratamiento previo. Los pacientes recibieron uno de los siguientes tratamientos:

- Nivolumab (Opdivo®) 240 mg los días 1 y 15, 5-FU (fluorouracilo) 800 mg/m<sup>2</sup>/día por vía intravenosa los días 1 a 5 (durante 5 días) y cisplatino 80 mg/m<sup>2</sup> por vía intravenosa el día 1 (de un ciclo de 4 semanas).
- Nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg cada 2 semanas en combinación con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas.
- 5-FU (fluorouracilo) 800 mg/m<sup>2</sup>/día por vía intravenosa los días 1 a 5 (durante 5 días) y cisplatino 80 mg/m<sup>2</sup> por vía intravenosa el día 1 (de un ciclo de 4 semanas).

Entre los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) con quimioterapia, la mediana de duración de tratamiento fue de 5.7 meses (rango: 0.1 a 30.6 meses). Entre los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab, la mediana de duración de tratamiento fue de 2.8 meses (rango: 0 a 24 meses).

Se produjeron reacciones adversas serias en el 62% de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) en combinación con quimioterapia, y en el 69% de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) en combinación con ipilimumab. Las reacciones adversas serias más frecuentes notificadas en ≥2% de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) con quimioterapia fueron neumonía (11%), disfagia (7%), estenosis esofágica (2.9%), insuficiencia renal aguda (2.9%) y pirexia (2.3%). Las reacciones adversas serias más frecuentes notificadas en ≥2% de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab fueron neumonía (10%), pirexia (4.3%), neumonitis (4%), neumonía por aspiración (3.7%), disfagia (3.7%), función hepática anormal (2.5%) y deshidratación (2.5%).

Se produjeron reacciones adversas mortales en 5 (1.6%) pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) en combinación con quimioterapia; estas incluyeron neumonitis, neumatosis intestinal, neumonía e insuficiencia renal aguda, y en 5 (1.6%) pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) en combinación con ipilimumab; estas incluyeron neumonitis, enfermedad pulmonar intersticial, embolia pulmonar y síndrome de distrés respiratorio agudo.

Nivolumab (Opdivo®) y/o la quimioterapia se discontinuaron en el 39% de los pacientes y se retrasaron en el 71% de los pacientes debido a una reacción adversa. Nivolumab (Opdivo®) y/o ipilimumab se discontinuaron en el 23% de los pacientes y se retrasaron en el 46% de los pacientes debido a una reacción adversa.

Las reacciones adversas más comunes informadas en  $\geq 20\%$  de los pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®) en combinación con quimioterapia fueron náuseas, disminución del apetito, fatiga, constipación, estomatitis, diarrea y vómitos. Las reacciones adversas más comunes informadas en  $\geq 20\%$  de los pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®) en combinación con ipilimumab fueron sarpullido, fatiga, pirexia, náuseas, diarrea y constipación.

Las Tablas 39 y 40 resumen las reacciones adversas y las anomalías de laboratorio, respectivamente, en el CHECKMATE-648.

**Tabla 39: Reacciones adversas ocurridas en  $\geq 10\%$  de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) - CHECKMATE-648**

| Reacción adversa                                   | OPDIVO con cisplatino y 5-FU (n=310) |                | OPDIVO e ipilimumab (n=322) |                | Cisplatino y 5-FU (n=304) |                |
|--|--------------------------------------|----------------|-----------------------------|----------------|---------------------------|----------------|
|  | Todos los grados (%)                 | Grados 3-4 (%) | Todos los grados (%)        | Grados 3-4 (%) | Todos los grados (%)      | Grados 3-4 (%) |
| <b>Gastrointestinales</b>                          |                                      |                |                             |                |                           |                |
| Náuseas  | 65                                   | 4.2            | 22                          | 0.6            | 56                        | 2.6            |
| Constipación                                       | 44                                   | 1.0            | 20                          | 0.3            | 43                        | 1.0            |
| Estomatitis <sup>a</sup>                           | 44                                   | 9              | 11                          | 0.6            | 35                        | 3.0            |
| Diarrea  | 29                                   | 2.9            | 22                          | 1.9            | 20                        | 2.0            |
| Vómitos  | 23                                   | 2.3            | 15                          | 1.6            | 19                        | 3.0            |
| Disfagia   | 14                                   | 7              | 12                          | 5              | 12                        | 4.9            |
| Dolor abdominal <sup>b</sup>                       | 13                                   | 1.9            | 10                          | 0.9            | 11                        | 0.7            |
| <b>Metabolismo y nutrición</b>                     |                                      |                |                             |                |                           |                |
| Disminución del apetito                            | 51                                   | 7              | 17                          | 4.0            | 50                        | 6              |
| <b>Generales</b>                                   |                                      |                |                             |                |                           |                |
| Fatiga <sup>c</sup>                                | 47                                   | 3.5            | 28                          | 2.5            | 41                        | 4.9            |
| Pirexia <sup>d</sup>                               | 19                                   | 0.3            | 23                          | 0.9            | 12                        | 0.3            |
| Edema <sup>e</sup>                                 | 16                                   | 0              | 7                           | 0              | 13                        | 0              |
| <b>Sistema nervioso</b>                            |                                      |                |                             |                |                           |                |
| Neuropatía periférica <sup>f</sup>                 | 18                                   | 1.3            | 2.8                         | 0              | 13                        | 1.0            |
| <b>Psiquiátricas</b>                               |                                      |                |                             |                |                           |                |
| Insomnio   | 16                                   | 0              | 8                           | 0              | 10                        | 0.3            |
| <b>Piel y tejido subcutáneo</b>                    |                                      |                |                             |                |                           |                |
| Erupción <sup>g</sup>                              | 16                                   | 0.6            | 31                          | 3.1            | 7                         | 0              |
| Prurito  | 11                                   | 0              | 17                          | 0.9            | 3.6                       | 0              |
| Alopecia   | 10                                   | 0              |                             |                | 11                        | 0              |
| <b>Respiratorias, torácicas y mediastínicas</b>    |                                      |                |                             |                |                           |                |
| Tos <sup>h</sup>                                   | 16                                   | 0.3            | 13                          | 0.3            | 13                        | 0.3            |
| <b>Infecciones e infestaciones</b>                 |                                      |                |                             |                |                           |                |
| Neumonía <sup>i</sup>                              | 13                                   | 5              | 14                          | 8              | 10                        | 2.6            |
| <b>Endocrinas</b>                                  |                                      |                |                             |                |                           |                |
| Hipotiroidismo                                     | 7                                    | 0              | 14                          | 0              | 0.3                       | 0              |
| <b>Investigaciones</b>                             |                                      |                |                             |                |                           |                |
| Disminución de peso                                | 12                                   | 0.6            | 12                          | 1.9            | 11                        | 1.0            |
| <b>Musculoesqueléticas y del tejido conjuntivo</b> |                                      |                |                             |                |                           |                |
| Dolor musculoesquelético <sup>j</sup>              | 11                                   | 0.3            | 14                          | 0.6            | 8                         | 0.3            |

La toxicidad se calificó según los criterios CTCAE del NCI v4.

a Incluye úlcera aftosa, ulceración de la boca e inflamación de mucosas.

b Incluye malestar abdominal, dolor abdominal inferior y dolor abdominal superior.

c Incluye astenia y malestar general.

d Incluye fiebre asociada con el tumor.

e Incluye inflamación, edema generalizado, edema periférico e inflamación periférica.

f Incluye hiperestesia, hipoestesia, neuropatía motora periférica, neuropatía sensitivomotora periférica y neuropatía sensitiva periférica.

g Incluye dermatitis, dermatitis acneiforme, dermatitis alérgica, dermatitis ampollosa, erupción medicamentosa, erupción exfoliativa, erupción eritematosa, erupción folicular, erupción macular, erupción máculopapular, erupción papular y erupción prurítica.

h Incluye tos productiva.

i Incluye neumonía organizada, neumonía bacteriana y neumonía por *Pseudomonas*.

j Incluye dolor de espalda, dolor óseo, dolor de pecho musculoesquelético, migraña, dolor de cuello, dolor de extremidades y dolor espinal.

**Tabla 40: Valores de laboratorio que empeoraron desde la condición basal<sup>a</sup> ocurridas en  $\geq 10\%$  de los pacientes - CHECKMATE-648**

| Anormalidad de laboratorio    | OPDIVO con cisplatino y 5-FU (n=310) |                | OPDIVO e ipilimumab (n=322) |                | Cisplatino y 5-FU (n=304) |                |
|-------------------------------|--------------------------------------|----------------|-----------------------------|----------------|---------------------------|----------------|
|                               | Grados 1-4 (%)                       | Grados 3-4 (%) | Grados 1-4 (%)              | Grados 3-4 (%) | Grados 1-4 (%)            | Grados 3-4 (%) |
| <b>Hematología</b>            |                                      |                |                             |                |                           |                |
| Anemia                        | 81                                   | 21             | 52                          | 7              | 66                        | 14             |
| Linfopenia                    | 67                                   | 23             | 50                          | 13             | 44                        | 8              |
| Neutropenia                   | 61                                   | 18             | 13                          | 1.3            | 48                        | 13             |
| Leucopenia                    | 53                                   | 11             |                             |                | 39                        | 5              |
| Trombocitopenia               | 43                                   | 3.3            | 12                          | 1.0            | 29                        | 2.8            |
| <b>Química</b>                |                                      |                |                             |                |                           |                |
| Hiponatremia                  | 52                                   | 15             | 45                          | 11             | 40                        | 8              |
| Hipocalcemia                  | 43                                   | 3.0            | 32                          | 0              | 23                        | 0.7            |
| Aumento de creatinina         | 41                                   | 2.3            | 15                          | 0.7            | 31                        | 0.7            |
| Hipomagnesemia                | 35                                   | 1.7            | 15                          | 0              | 25                        | 1.8            |
| Hiperglucemia                 | 34                                   | 0              | 43                          | 4.3            | 36                        | 0.8            |
| Hiperpotasemia                | 33                                   | 2.3            | 23                          | 1.6            | 24                        | 0.7            |
| Hipopotasemia                 | 29                                   | 9              | 19                          | 5              | 17                        | 6              |
| Aumento de fosfatasa alcalina | 26                                   | 1.3            | 31                          | 3.3            | 15                        | 0              |
| Aumento de AST                | 23                                   | 3.3            | 39                          | 6              | 11                        | 1.4            |
| Aumento de ALT                | 23                                   | 2.3            | 33                          | 6              | 8                         | 0.7            |
| Hipoglucemia                  | 18                                   | 0.4            | 15                          | 1.2            | 7                         | 0              |
| Hipercalcemia                 | 11                                   | 2.6            | 15                          | 2.0            | 8                         | 0              |

<sup>a</sup> La incidencia de cada análisis se basa en el número de pacientes que tuvieron disponible una medición de laboratorio basal y al menos una durante el estudio: grupo de OPDIVO con cisplatino y 5-FU (rango: 60 a 305 pacientes), grupo de OPDIVO e ipilimumab (rango: 59 a 307 pacientes) o grupo de cisplatino y 5-FU (rango: 56 a 283 pacientes).

### **Cáncer Gástrico, Cáncer de la Unión Gastroesofágica y Adenocarcinoma Esofágico**

La seguridad de nivolumab (Opdivo®) en combinación con quimioterapia se evaluó en el CHECKMATE-649, un ensayo aleatorizado, multicéntrico, de etiqueta abierta, en pacientes con cáncer gástrico, cáncer de la unión gastroesofágica y adenocarcinoma esofágico avanzado o metastásico no tratado previamente [véase *Estudios Clínicos*]. El ensayo excluyó a los pacientes que eran positivos para el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) o que tenían metástasis en el SNC no tratadas. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir nivolumab (Opdivo®) en combinación con quimioterapia o quimioterapia solamente. Los pacientes recibieron uno de los siguientes tratamientos:

- Nivolumab (Opdivo®) 240 mg en combinación con mFOLFOX6 (fluorouracilo, leucovorina y oxaliplatino) cada 2 semanas o mFOLFOX6 cada 2 semanas.
- Nivolumab (Opdivo®) 360 mg en combinación con CapeOX (capecitabina y oxaliplatino) cada 3 semanas o CapeOX cada 3 semanas.

Los pacientes fueron tratados con nivolumab (Opdivo®) en combinación con quimioterapia o quimioterapia solamente hasta la progresión de la enfermedad, una toxicidad inaceptable o un máximo de 2 años. La mediana de la duración de la exposición fue de 6.8 meses (rango: 0 a 33.5 meses) en los pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®) y quimioterapia. Entre los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) y quimioterapia, el 54% estuvo expuesto durante > 6 meses y el 28% estuvo expuesto durante > 1 año.

Se produjeron reacciones adversas mortales en 16 (2.0%) pacientes que fueron tratados con nivolumab (Opdivo®) en combinación con quimioterapia; estas incluyeron neumonitis (4 pacientes), neutropenia febril (2 pacientes), accidente cerebrovascular (2 pacientes), toxicidad gastrointestinal, mucositis intestinal, choque séptico, neumonía, infección, hemorragia gastrointestinal, trombosis de vasos mesentéricos y coagulación intravascular diseminada. Se produjeron reacciones adversas serias en el 52% de los pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®) en combinación con quimioterapia. Se discontinuó nivolumab (Opdivo®) y/o la quimioterapia en el 44% de los pacientes, y se suspendió al menos una dosis en el 76% de los pacientes debido a una reacción adversa.

Las reacciones adversas serias más frecuentes notificadas en  $\geq 2\%$  de los pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®) en combinación con quimioterapia fueron vómitos (3.7%), neumonía (3.6%), anemia (3.6%), pirexia (2.8%), diarrea (2.7%), neutropenia febril (2.6%) y neumonitis (2.4%). Las reacciones adversas más comunes notificadas en  $\geq 20\%$  de los pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®) en combinación con quimioterapia fueron neuropatía periférica, náuseas, fatiga, diarrea, vómitos, disminución del apetito, dolor abdominal, constipación y dolor musculoesquelético.

Las Tablas 41 y 42 resumen las reacciones adversas y las anomalías de laboratorio, respectivamente, en el CHECKMATE-649.

**Tabla 41: Reacciones adversas en  $\geq 10\%$  de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) y quimioterapia - CHECKMATE-649**

| Reacción adversa  | OPDIVO y mFOLFOX6 o CapeOX<br>(n=782) |                | mFOLFOX6 o CapeOX<br>(n=767) |                |
|---|---------------------------------------|----------------|------------------------------|----------------|
|   | Todos los Grados (%)                  | Grados 3-4 (%) | Todos los Grados (%)         | Grados 3-4 (%) |
| <b>Reacción adversa</b>                                     | 99                                    | 69             | 98                           | 59             |
| <b>Sistema nervioso</b>                                     |                                       |                |                              |                |
| Neuropatía periférica <sup>a</sup>                          | 53                                    | 7              | 46                           | 4.8            |
| Cefalea   | 11                                    | 0.8            | 6                            | 0.3            |
| <b>Gastrointestinales</b>                                   |                                       |                |                              |                |
| Náuseas   | 48                                    | 3.2            | 44                           | 3.7            |
| Diarrea   | 39                                    | 5              | 34                           | 3.7            |
| Vómitos   | 31                                    | 4.2            | 29                           | 4.2            |
| Dolor abdominal <sup>b</sup>                                | 27                                    | 2.8            | 24                           | 2.6            |
| Constipación  | 25                                    | 0.6            | 21                           | 0.4            |
| Estomatitis <sup>c</sup>                                    | 17                                    | 1.8            | 13                           | 0.8            |
| <b>Generales</b>  |                                       |                |                              |                |
| Fatiga <sup>d</sup>   | 44                                    | 7              | 40                           | 5              |
| Pirexia <sup>e</sup>  | 19                                    | 1.0            | 11                           | 0.4            |
| Edema <sup>f</sup>  | 12                                    | 0.5            | 8                            | 0.1            |
| <b>Metabolismo y nutrición</b>                              |                                       |                |                              |                |
| Disminución del apetito                                     | 29                                    | 3.6            | 26                           | 2.5            |
| Hipoalbuminemia <sup>g</sup>                                | 14                                    | 0.3            | 9                            | 0.3            |
| <b>Investigaciones</b>                                      |                                       |                |                              |                |
| Disminución del peso  | 17                                    | 1.3            | 15                           | 0.7            |
| Aumento de lipasa   | 14                                    | 7              | 8                            | 3.7            |
| Aumento de amilasa  | 12                                    | 3.1            | 5                            | 0.4            |
| <b>Musculoesqueléticas y del tejido conectivo</b>           |                                       |                |                              |                |
| Dolor musculoesquelético <sup>h</sup>                       | 20                                    | 1.3            | 14                           | 2.0            |
| <b>Piel y tejido subcutáneo</b>                             |                                       |                |                              |                |
| Erupción cutánea <sup>i</sup>                               | 18                                    | 1.7            | 4.4                          | 0.1            |
| Síndrome de eritrodismestesia palmo-plantar                 | 13                                    | 1.5            | 12                           | 0.8            |
| <b>Respiratorias, torácicas y mediastínicas</b>             |                                       |                |                              |                |
| Tos <sup>j</sup>  | 13                                    | 0.1            | 9                            | 0              |
| <b>Infecciones e infestaciones</b>                          |                                       |                |                              |                |
| Infección de las vías respiratorias superiores <sup>k</sup> | 10                                    | 0.1            | 7                            | 0.1            |

La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v4.

<sup>a</sup> Incluye disestesia, hipoestesia, neuropatía motora periférica, neuropatía sensoriomotora periférica y neuropatía sensorial periférica.

<sup>b</sup> Incluye malestar abdominal, dolor abdominal inferior y dolor abdominal superior.

<sup>c</sup> Incluye úlcera aftosa, ulceración de boca e inflamación mucosal.

<sup>d</sup> Incluye astenia.

<sup>e</sup> Incluye fiebre asociada a tumor.

<sup>f</sup> Incluye inflamación, edema generalizado, edema periférico e inflamación periférica.

<sup>g</sup> Incluye disminución de albúmina en sangre.

<sup>h</sup> Incluye dolor de espalda, dolor óseo, dolor de pecho musculoesquelético, malestar musculoesquelético, mialgia, dolor de cuello, dolor de extremidades y dolor espinal.

<sup>i</sup> Incluye dermatitis, dermatitis acneiforme, dermatitis alérgica, dermatitis ampollosa, erupción medicamentosa, erupción exfoliativa, erupción nodular, erupción eritematosa, erupción macular, erupción máculopapular, erupción papular, erupción prurítica y erupción vesicular.

<sup>j</sup> Incluye tos productiva.

<sup>k</sup> Incluye nasofaringitis, faringitis y rinitis.

**Tabla 42: Valores de laboratorio que empeoraron desde la condición basal a ocurridas en ≥10% de los pacientes - CHECKMATE-649**

| Anormalidad de laboratorio | OPDIVO y mFOLFOX6 o CapeOX (n=782) |                | mFOLFOX6 o CapeOX (n=767) |                |
|----------------------------|------------------------------------|----------------|---------------------------|----------------|
|                            | Grados 1-4 (%)                     | Grados 3-4 (%) | Grados 1-4 (%)            | Grados 3-4 (%) |
| <b>Hematología</b>         |                                    |                |                           |                |
| Neutropenia                | 73                                 | 29             | 62                        | 23             |
| Leucopenia                 | 69                                 | 12             | 59                        | 9              |
| Trombocitopenia            | 68                                 | 7              | 63                        | 4.4            |
| Anemia                     | 59                                 | 14             | 60                        | 10             |
| Linfopenia                 | 59                                 | 12             | 49                        | 9              |
| <b>Química</b>             |                                    |                |                           |                |
| Aumento de AST             | 52                                 | 4.6            | 47                        | 1.9            |
| Hipocalcemia               | 42                                 | 1.6            | 37                        | 1.0            |
| Hiper glucemia             | 41                                 | 3.9            | 38                        | 2.7            |
| Aumento de ALT             | 37                                 | 3.4            | 30                        | 1.9            |
| Hiponatremia               | 34                                 | 6              | 24                        | 5              |
| Hipopotasemia              | 27                                 | 7              | 24                        | 4.8            |
| Hiperbilirrubinemia        | 24                                 | 2.8            | 21                        | 2.0            |
| Aumento de creatinina      | 15                                 | 1.0            | 9                         | 0.5            |
| Hiperpotasemia             | 14                                 | 1.4            | 11                        | 0.7            |
| Hipoglucemia               | 12                                 | 0.7            | 9                         | 0.2            |
| Hipermatremia              | 11                                 | 0.5            | 7.1                       | 0              |

<sup>a</sup> La incidencia de cada análisis se basa en el número de pacientes que tuvieron disponible una medición de laboratorio basal y al menos una medición de laboratorio durante el estudio: grupo de OPDIVO y mFOLFOX6 o CapeOX (rango: 407 a 767 pacientes) o grupo de mFOLFOX6 o CapeOX (rango: 405 a 735 pacientes).

### Inmunogenicidad

Al igual que con todas las proteínas terapéuticas, existe la posibilidad de inmunogenicidad. La detección de la formación de anticuerpos es altamente dependiente de la sensibilidad y especificidad del ensayo. Además, la incidencia observada de positividad de anticuerpos (incluidos anticuerpos neutralizantes) en un ensayo puede ser influenciada por varios factores, que incluyen la metodología del ensayo, la manipulación de muestras, el cronograma de muestreo, las medicaciones concomitantes y la enfermedad subyacente. Por estos motivos, la comparación de la incidencia de anticuerpos contra nivolumab (Opdivo®) con la incidencia de anticuerpos contra otros productos puede ser engañosa.

De los 2085 pacientes que fueron tratados con nivolumab (Opdivo®) como monoterapia en una dosis de 3 mg/kg cada 2 semanas y que fueron evaluables en cuanto a la presencia de anticuerpos anti-nivolumab, el 11% dio positivo para anticuerpos anti-nivolumab emergentes del tratamiento mediante un ensayo de electroquimioluminiscencia (ECL), y el 0.7% tuvo anticuerpos neutralizantes contra nivolumab. No hubo evidencia de una alteración en el perfil de farmacocinética ni un aumento de la incidencia de reacciones relacionadas con la infusión con desarrollo de anticuerpos anti-nivolumab.

De los pacientes con melanoma, carcinoma de células renales avanzado, cáncer colorrectal metastásico, cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico o recurrente, y mesotelioma pleural maligno que fueron tratados con nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab y que fueron evaluables en cuanto a la presencia de anticuerpos anti-nivolumab, la incidencia de anticuerpos antinivolumab fue del 26% (132/516) con nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg seguido por ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas, 36.7% (180/491) y 25.7% (69/269) con nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg cada 2 semanas e ipilimumab 1 mg cada 6 semanas en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas y mesotelioma pleural maligno, respectivamente, y del 38% (149/394) con nivolumab

(Opdivo®) 1 mg/kg seguido por ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas. La incidencia de anticuerpos neutralizantes contra nivolumab fue del 0.8% (4/516) con nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg seguido por ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas, 1.4% (7/491) y 0.7% (2/269) con nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg cada 2 semanas e ipilimumab 1 mg cada 6 semanas en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas y mesotelioma pleural maligno, respectivamente, y del 4.6% (18/394) con nivolumab (Opdivo®) 1 mg/kg seguido por ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas.

De los pacientes con carcinoma hepatocelular que fueron tratados con nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab cada 3 semanas por 4 dosis, seguido por nivolumab (Opdivo®) cada 2 semanas, y que fueron evaluables en cuanto a la presencia de anticuerpos antinivolumab, la incidencia de anticuerpos antinivolumab fue del 45% (20/44) con nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg seguido por ipilimumab 1 mg/kg y del 56% (27/48) con nivolumab (Opdivo®) 1 mg/kg seguido por ipilimumab 3 mg/kg; la correspondiente incidencia de anticuerpos neutralizantes contra nivolumab fue del 14% (6/44) y 23% (11/48), respectivamente.

De los pacientes con NSCLC que fueron tratados con nivolumab (Opdivo®) 360 mg cada 3 semanas en combinación con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas y quimioterapia con doblete de platino, y fueron evaluables en cuanto a la presencia de anticuerpos antinivolumab, la incidencia de anticuerpo antinivolumab fue del 34% (104/308); la incidencia de anticuerpos neutralizantes contra nivolumab fue del 2.6% (8/308).

No hubo evidencia de una mayor incidencia de reacciones relacionadas con la infusión con el desarrollo de anticuerpos anti-nivolumab.

#### Experiencia Posterior a la Comercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la aprobación de nivolumab (Opdivo®). Debido a que estas reacciones se informan voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de forma confiable su frecuencia ni establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

**Oculares:** Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (VKH)

**Complicaciones del tratamiento con nivolumab (Opdivo®) luego del HSCT alogénico:** GVHD aguda y crónica severa, refractaria al tratamiento

**Trastornos de la sangre y el sistema linfático:** linfocitosis hemofagocítica (HLH) (incluidos casos mortales), anemia hemolítica autoinmune (incluidos casos mortales).

#### Uso en poblaciones específicas:

##### Embarazo

##### Resumen del Riesgo

Sobre la base de los datos recogidos en estudios con animales y su mecanismo de acción [véase *Farmacología Clínica*], nivolumab (Opdivo®) puede causar daño fetal cuando es

administrado a una mujer embarazada. En los estudios de reproducción animal, la administración de nivolumab a monos cynomolgus desde el inicio de la organogénesis hasta el parto dio como resultado un aumento de los abortos y las muertes prematuras de la cría [véase Datos]. Se sabe que la IgG4 humana atraviesa la barrera placentaria, y el nivolumab es una inmunoglobulina G4 (IgG4); por lo tanto, nivolumab tiene el potencial de ser transmitido de la madre al feto en desarrollo. Los efectos de nivolumab (Opdivo®) probablemente sean mayores durante el segundo y el tercer trimestre del embarazo. No se dispone de datos sobre el uso de nivolumab (Opdivo®) en mujeres embarazadas para poder evaluar el riesgo asociado con el fármaco. Advertir a las mujeres en edad fértil sobre el riesgo potencial para el feto.

El riesgo de referencia en la población general de EE.UU. de defectos graves del nacimiento es del 2% a 4% y de aborto espontáneo es del 15% a 20% de los embarazos clínicamente reconocidos.

### Datos

#### *Datos en Animales*

Una función central de la vía PD-1/PD-L1 es preservar el embarazo, manteniendo la tolerancia inmune materna al feto. Se ha demostrado en modelos murinos de embarazo que el bloqueo de la señalización de PD-L1 altera la tolerancia al feto y aumenta los casos de pérdida del feto. Los efectos de nivolumab sobre el desarrollo prenatal y postnatal fueron evaluados en monos que recibieron nivolumab dos veces por semana desde el inicio de la organogénesis hasta el parto, a niveles de exposición entre 9 y 42 veces mayores que aquellos observados con la dosis clínica de 3 mg/kg (sobre la base del AUC). La administración de nivolumab dio como resultado un aumento no relacionado con la dosis de los abortos espontáneos y un aumento de las muertes neonatales. Sobre la base de su mecanismo de acción, la exposición fetal a nivolumab puede aumentar el riesgo de desarrollar trastornos mediados por la respuesta inmune o de alterar la respuesta inmune normal, y se han informado trastornos mediados por la respuesta inmune en ratones PD-1 knockout. En las crías sobrevivientes de monos cynomolgus tratados con nivolumab (18 de 32, en comparación con 11 de 16 crías expuestas al vehículo), no hubo malformaciones evidentes ni efectos sobre los parámetros de neuroconducta, inmunológicos o de patología clínica durante el período postnatal de 6 meses.

### Mujeres en Período de Lactancia

#### Resumen del Riesgo

No hay datos sobre la presencia de nivolumab en la leche materna humana, los efectos en el lactante o los efectos en la producción de leche. Debido al potencial de reacciones adversas serias en el lactante, aconsejar a las mujeres que no amamenten a sus hijos durante el tratamiento ni durante 5 meses después de la última dosis de nivolumab (Opdivo®).

### Hombres y Mujeres en Edad Fértil

#### Pruebas de Embarazo

Verificar que las mujeres en edad fértil no estén embarazadas al momento de iniciar nivolumab (Opdivo®) [véase *Uso en Poblaciones Específicas*].

#### Anticoncepción

Nivolumab (Opdivo®) puede causar daño fetal cuando es administrado a una mujer embarazada [véase *Uso en Poblaciones Específicas*]. Indicar a las mujeres en edad fértil que deben usar un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento con nivolumab (Opdivo®) y durante al menos 5 meses luego de la última dosis.

#### Uso Pediátrico

No se ha establecido la seguridad y la efectividad de nivolumab (Opdivo®) en pacientes pediátricos de menos de 18 años de edad.

#### Uso Geriátrico

De los 1359 pacientes randomizados para recibir nivolumab (Opdivo®) como monoterapia en los ensayos CHECKMATE-017, CHECKMATE-057, CHECKMATE-066, CHECKMATE-025, y CHECKMATE-067, 39% tenía 65 años de edad o más, y el 9% tenía 75 años o más. No se reportaron diferencias generales en la seguridad ni la efectividad entre pacientes geriátricos y pacientes más jóvenes.

En el CHECKMATE-275 (carcinoma urotelial), el 55% de los pacientes tenía 65 años de edad o más, y el 14% tenía 75 años o más. No se reportaron diferencias generales en la seguridad ni la efectividad entre pacientes geriátricos y pacientes más jóvenes.

En el estudio CHECKMATE-238 (tratamiento adyuvante del melanoma), el 26% de los pacientes tenían 65 años de edad o más, y el 3% tenían 75 años de edad o más. No se informaron diferencias generales en la seguridad o la efectividad entre pacientes geriátricos y pacientes más jóvenes.

En el ATTRACTION-3 (carcinoma esofágico de células escamosas), el 53% de los pacientes tenían 65 años o más, y el 10% tenían 75 años o más. No se reportaron diferencias generales en la seguridad o la eficacia entre pacientes geriátricos y pacientes más jóvenes.

En el CHECKMATE-577 (tratamiento adyuvante del cáncer esofágico o de la unión gastroesofágica), el 36% de los pacientes tenían 65 años o más, y el 5% tenían 75 años o más. No se informaron diferencias generales en la seguridad o la eficacia entre los pacientes ancianos (65 años o más) y los pacientes más jóvenes.

Los ensayos CHECKMATE-037, CHECKMATE-205, CHECKMATE-039 y CHECKMATE- 141, CHECKMATE-142, y CHECKMATE-040 no incluyeron suficiente cantidad de pacientes de 65 años de edad o más para determinar si responden de manera diferente a los pacientes más jóvenes.

De los 314 pacientes randomizados para recibir nivolumab (Opdivo®) administrado con ipilimumab en el CHECKMATE-067, el 41% tenía 65 años de edad o más, y el 11% tenía 75

años de edad o más. No se reportaron diferencias generales en la seguridad ni la efectividad entre pacientes geriátricos y pacientes más jóvenes.

De los 550 pacientes randomizados a nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg administrado junto con ipilimumab 1 mg/kg en el estudio CHECKMATE-214 (carcinoma de células renales), el 38% tenía 65 años o más y el 8% tenía 75 años o más. No se informaron diferencias generales en la seguridad entre pacientes ancianos y pacientes más jóvenes. En pacientes ancianos con riesgo intermedio o alto, no se informaron diferencias generales en la efectividad.

De los 49 pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) 1 mg/kg en combinación con ipilimumab 3 mg/kg en el CHECKMATE-040 (carcinoma hepatocelular), el 29% tenían entre 65 y 74 años de edad, y el 8% tenían 75 años o más. Los estudios clínicos de nivolumab (Opdivo®) en combinación con ipilimumab no incluyeron suficiente cantidad de pacientes con carcinoma hepatocelular de 65 años o más para determinar si responden de manera diferente de los pacientes más jóvenes.

De los 576 pacientes aleatorizados a nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg cada 2 semanas con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas en el estudio CHECKMATE-227 (NSCLC), el 48% tenían 65 años o más, y el 10% tenían 75 años o más. No se informó una diferencia general en la seguridad entre los pacientes de edad más avanzada y los más jóvenes; sin embargo, hubo una mayor tasa de discontinuación debido a reacciones adversas en pacientes de 75 años o más (29%) en relación con todos los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab (18%). De los 396 pacientes en la población de eficacia primaria (PD-L1  $\geq 1\%$ ) aleatorizados a nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg cada 2 semanas con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas en el estudio CHECKMATE-227, el cociente de riesgo para la sobrevida global fue de 0.70 (IC del 95%: 0.55, 0.89) en los 199 pacientes de menos de 65 años en comparación con 0.91 (IC del 95%: 0.72, 1.15) en los 197 pacientes de 65 años o más [véase *Estudios Clínicos*].

De los 361 pacientes aleatorizados a nivolumab (Opdivo®) 360 mg cada 3 semanas en combinación con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas y quimioterapia con doblete de platino cada 3 semanas (durante 2 ciclos) en el CHECKMATE-9LA (NSCLC), el 51% tenían 65 años o más, y el 10% tenían 75 años o más. No se informaron diferencias generales en la seguridad entre pacientes mayores y pacientes más jóvenes; sin embargo, hubo una mayor tasa de discontinuación debido a reacciones adversas en pacientes de 75 años o más (43%) en relación con todos los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab y quimioterapia (24%). Para los pacientes de 75 años o más que recibieron quimioterapia solamente, la tasa de discontinuación debido a reacciones adversas fue del 16% en relación con todos los pacientes que tuvieron una tasa de discontinuación del 13%. Según un análisis actualizado para la sobrevida global, de los 361 pacientes aleatorizados a nivolumab (Opdivo®) en combinación con ipilimumab y quimioterapia con doblete de platino en el CHECKMATE-9LA, el cociente de riesgo (HR) para la sobrevida global fue de 0.61 (IC del 95%: 0.47, 0.80) en 176 pacientes menores de 65 años en comparación con 0.73 (IC del 95%: 0.56, 0.95) en los 185 pacientes de 65 años o más.

De los 303 pacientes aleatorizados a nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg cada 2 semanas en combinación con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas en el CHECKMATE-743 (mesotelioma pleural maligno), el 77% tenía 65 años o más y el 26% tenía 75 años o más. No se informó ninguna diferencia general en la seguridad entre los pacientes mayores y los pacientes más jóvenes; sin embargo, hubo tasas más altas de reacciones adversas serias y discontinuación debido a reacciones adversas en pacientes de 75 años o más (68% y 35%, respectivamente) en comparación con todos los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab (54% y 28%, respectivamente). Para los pacientes de 75 años o más que recibieron quimioterapia, la tasa de reacciones adversas serias fue del 34%, y la tasa de discontinuación debido a reacciones adversas fue del 26% en relación con el 28% y el 19%, respectivamente, para todos los pacientes. El cociente de riesgo (HR) para la sobrevida global fue de 0.76 (IC del 95%: 0.52, 1.11) en los 71 pacientes menores de 65 años en comparación con 0.74 (IC del 95%: 0.59, 0.93) en los 232 pacientes de 65 años o más aleatorizados a nivolumab (Opdivo®) en combinación con ipilimumab.

De los 320 pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) en combinación con cabozantinib en el CHECKMATE 9ER (carcinoma de células renales), el 41% tenía 65 años o más de edad, y el 9% tenía 75 años o más de edad. No se informaron diferencias generales en la seguridad entre pacientes de edad avanzada y pacientes más jóvenes.

De los 1581 pacientes aleatorizados a nivolumab (Opdivo®) 240 mg cada 2 semanas o 360 mg cada 3 semanas administrado en combinación con quimioterapia que contiene fluoropirimidina y platino en el CHECKMATE-649 (GC, GEJC o EAC), el 39% tenía 65 años o más, y el 10% tenía 75 años o más. No se informó ninguna diferencia general en la seguridad entre los pacientes de edad avanzada y los pacientes más jóvenes.

De los 303 pacientes aleatorizados a nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg cada 2 semanas en combinación con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas en el CHECKMATE-743 (mesotelioma pleural maligno), el 77% tenía 65 años o más y el 26% tenía 75 años o más. No se informó ninguna diferencia general en la seguridad entre los pacientes mayores y los pacientes más jóvenes; sin embargo, hubo tasas más altas de reacciones adversas serias y discontinuación debido a reacciones adversas en pacientes de 75 años o más (68% y 35%, respectivamente) en comparación con todos los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab (54% y 28%, respectivamente). Para los pacientes de 75 años o más que recibieron quimioterapia, la tasa de reacciones adversas serias fue del 34%, y la tasa de discontinuación debido a reacciones adversas fue del 26% en relación con el 28% y el 19%, respectivamente, para todos los pacientes. El cociente de riesgo (HR) para la sobrevida global fue de 0.76 (IC del 95%: 0.52, 1.11) en los 71 pacientes menores de 65 años en comparación con 0.74 (IC del 95%: 0.59, 0.93) en los 232 pacientes de 65 años o más aleatorizados a nivolumab (Opdivo®) en combinación con ipilimumab.

#### **Sobredosis:**

No se notificaron casos de sobredosis en los ensayos clínicos. En caso de sobredosis, los pacientes se deben vigilar estrechamente para signos y síntomas de reacciones adversas y se debe instaurar tratamiento sintomático adecuado de forma inmediata.

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

**3.4.2.9 OPDIVO® 100mg/10mL.**

Expediente : 20091924  
Radicado : 20231297889  
Fecha : 24/11/2023  
Interesado : BRISTOL MYERS SQUIBB DE COLOMBIA S.A.

**Composición:** Nivolumab 100 mg/10 mL

**Forma farmacéutica:** Solución para infusión

**Indicaciones:**

*Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas (NSCLC):*

- Nivolumab (Opdivo®) está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) que muestra progresión durante o después de la quimioterapia basada en platino. Previo a recibir Nivolumab (Opdivo®), los pacientes con mutaciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber presentado progresión de la enfermedad con una terapia aprobada para estas mutaciones.
- Nivolumab (Opdivo®) en combinación con ipilimumab y 2 ciclos de quimioterapia con doblete de platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) metastásico o recurrente, sin aberraciones tumorales genómicas EGFR o ALK.

*Melanoma:*

- Nivolumab (Opdivo®) como monoterapia o en combinación con ipilimumab, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con melanoma avanzado (irresecable o metastásico).
- Nivolumab (Opdivo®) está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma estadio IIIB/IIIC y IV con alto riesgo de recurrencia, que han sido sometidos a resección completa.

*Carcinoma de células renales (RCC):*

- Nivolumab (Opdivo®) está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma avanzado de células renales (RCC, por sus siglas en inglés) que han recibido terapia anti-angiogénica previa.

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

- Nivolumab (Opdivo®) en combinación con cabozantinib, está indicado para el tratamiento en primera línea de pacientes con carcinoma de células renales avanzado (RCC, por sus siglas en inglés).

#### *Cáncer de Cabeza y Cuello (HNSCC):*

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

#### *Carcinoma de células escamosas de esófago (CCEE):*

- Nivolumab (Opdivo®) en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidina y platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con carcinoma de células escamosas de esófago irresecable avanzado, recurrente o metastásico con expresión de PD-L1 en células tumorales  $\geq 1\%$ .

#### *Cáncer de esófago o de la unión gastroesofágica:*

- Nivolumab (Opdivo®) en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidina y platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de la unión gastroesofágica o esofágico, avanzado o metastásico en pacientes adultos cuyos tumores son HER2 negativo y expresan PD-L1 con un CPS  $\geq 5$  (CPS, siglas en inglés de Puntuación Combinada Positiva).

- Nivolumab (Opdivo®) como monoterapia está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con cáncer de esófago o de la unión gastroesofágica con enfermedad patológica residual tras quimiorradioterapia neoadyuvante previa.

#### *Adenocarcinoma gástrico:*

- Nivolumab (Opdivo®) en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidina y platino, está indicado para el tratamiento de primera línea del adenocarcinoma gástrico avanzado o metastásico en pacientes adultos cuyos tumores son HER2 negativo y expresan PD-L1 con un CPS  $\geq 5$  (CPS, siglas en inglés de Puntuación Combinada Positiva).

#### *Mesotelioma pleural maligno:*

- Nivolumab (Opdivo®) en combinación con ipilimumab, está indicado como tratamiento en primera línea de pacientes adultos con mesotelioma pleural maligno irresecable tipo histológico no epitelioides con expresión de PD-L1 en células tumorales  $\geq 1\%$ .

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

- Modificación de indicaciones

**CONCEPTO:** Revisada la información allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20231297889 el interesado solicita modificación de indicaciones, asimismo, inserto y la información para prescribir para nivolumab 100 mg/ 10 mL solución para infusión (OPDIVO®).

El interesado presenta resultados del estudio CheckMate 649 (NCT02872116). Estudio de fase 3 que evaluó el uso de nivolumab combinado con quimioterapia como tratamiento de primera línea para pacientes con cáncer gástrico avanzado, cáncer de la unión gastroesofágica o adenocarcinoma de esófago. Se comparó esta combinación con la quimioterapia estándar. Se incluyeron 1581 pacientes (789 en el brazo de nivolumab más quimioterapia y 792 en el brazo de quimioterapia) con tumores no positivos para HER2, se administraron nivolumab + quimioterapia (XELOX o FOLFOX) o solo quimioterapia y se evaluaron la supervivencia global (OS) y la supervivencia libre de progresión (PFS) en pacientes con expresión de PD-L1 CPS  $\geq 5$ . Los criterios primarios de valoración fueron la supervivencia general (SG) y la supervivencia sin progresión (SSP) mediante una revisión central independiente enmascarada (BICR) en pacientes cuyos tumores expresaron una puntuación positiva combinada (CPS) de PD-L1  $\geq 5$  después de un seguimiento mínimo de 36.2 meses.

En lo relacionado con la OS nivolumab + quimioterapia (QT) redujo el riesgo de muerte en un 29% en comparación con QT sola (HR 0.71;  $p < 0.0001$ ). con una mediana de 14.4 meses con nivolumab + QT vs. 11.1 meses con solo QT. La PFS se redujo el riesgo de progresión de la enfermedad o muerte en 32% con nivolumab + QT (HR 0.68;  $p < 0.0001$ ). La tasa de respuesta objetiva fue de 60% de los pacientes tratados con nivolumab + QT comparado con 45% en el grupo de solo QT. La mediana de duración de la respuesta fue de 9.5 meses para nivolumab + QT vs. 7.0 meses con solo QT.

Los eventos adversos grado 3-4 se reportaron en el 59% de los pacientes con nivolumab + QT vs. 44% con QT sola. El 22% de los pacientes tratados con nivolumab + QT experimentaron eventos adversos graves, comparado con 12% en el grupo de QT. Se registraron 36% eventos adversos que llevaron a la interrupción del tratamiento en los pacientes tratados con nivolumab + QT Vs 24% de los pacientes tratados con QT sola. Náuseas, diarrea y neuropatía periférica fueron los efectos secundarios más frecuentes en ambos grupos.

Los resultados del estudio CheckMate 649 no evidenciaron nuevas señales de seguridad y/o toxicidad a las ya conocidas para la inmunoterapia, la QT o la combinación de QT más inmunoterapia en especial con los esquemas XELOX y FOLFOX.

Asimismo, la Sala tiene conocimiento del informe de seguimiento de 5 años del ensayo clínico NCT02872116 (CheckMate 649), donde el 82% (n = 1297) de los participantes en el ensayo clínico NCT02872116 (CheckMate 649) tuvieron tumores con expresión de PD-L1 con un CPS  $\geq 1$ , con una mediana de supervivencia global (meses) = 13 (IC95%: 11 – 16) y un HR = 0.76 (IC95%: 0.67 – 0.85) en el grupo de nivolumab + quimio; la Sala recomienda aprobar la modificación de la indicación así:

**Composición:**

Cada frasco ampolla/vial de 10 mL contiene 100 mg de Nivolumab

**Forma farmacéutica:**

Solución Inyectable para infusión intravenosa

**Nuevas Indicaciones:**

**Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas (NSCLC):**

- Nivolumab (Opdivo®) está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) que muestra progresión durante o después de la quimioterapia basada en platino. Previo a recibir Nivolumab (Opdivo®), los pacientes con mutaciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber presentado progresión de la enfermedad con una terapia aprobada para estas mutaciones.
- Nivolumab (Opdivo®) en combinación con ipilimumab y 2 ciclos de quimioterapia con doblete de platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) metastásico o recurrente, sin aberraciones tumorales genómicas EGFR o ALK.

**Melanoma:**

- Nivolumab (Opdivo®) como monoterapia o en combinación con ipilimumab, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con melanoma avanzado (irreseccable o metastásico).
- Nivolumab (Opdivo®) como monoterapia está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma estadio IIIB/IIIC y IV con alto riesgo de recurrencia, que han sido sometidos a resección completa.

- Nivolumab (Opdivo®) como monoterapia está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con melanoma estadio IIB o IIC que han sido sometidos a resección completa.

*\*No se ha demostrado que la administración de nivolumab (Opdivo®) como terapia adyuvante a pacientes adultos con melanoma estadio IIB o IIC que han sido sometidos a resección completa aumente la sobrevida global o mejore la calidad de vida.*

#### **Carcinoma de células renales (RCC):**

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

#### **Cáncer de Cabeza y Cuello (HNSCC):**

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

#### **Carcinoma de células escamosas de esófago (CCEE):**

- Nivolumab (Opdivo®) en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidina y platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con carcinoma de células escamosas de esófago irresecable avanzado, recurrente o metastásico con expresión de PD-L1 en células tumorales mayor o igual a 1%.

#### **Cáncer de esófago o de la unión gastroesofágica:**

- Nivolumab (Opdivo®) en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidina y platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de la unión gastroesofágica o esofágico, avanzado o metastásico en pacientes adultos cuyos tumores son HER2 negativo y expresan PD-L1 con un CPS mayor o igual a 1 (CPS, siglas en inglés de Puntuación Combinada Positiva).

- Nivolumab (Opdivo®) como monoterapia está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con cáncer de esófago o de la unión gastroesofágica con enfermedad patológica residual tras quimiorradioterapia neoadyuvante previa.

#### Adenocarcinoma gástrico:

- Nivolumab (Opdivo®) en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidina y platino, está indicado para el tratamiento de primera línea del adenocarcinoma gástrico avanzado o metastásico en pacientes adultos cuyos tumores son HER2 negativo y expresan PD-L1 con un CPS mayor o igual a 1 (CPS, siglas en inglés de Puntuación Combinada Positiva).

#### Mesotelioma pleural maligno

- Nivolumab (Opdivo®) en combinación con ipilimumab, está indicado como tratamiento en primera línea de pacientes adultos con mesotelioma pleural maligno irresecable tipo histológico no epitelioide con expresión de PD-L1 en células tumorales mayor o igual a 1%.

#### Carcinoma urotelial

- Nivolumab (Opdivo®) en monoterapia para el tratamiento adyuvante de adultos con carcinoma urotelial músculo invasivo (MIUC, por sus siglas en inglés) con expresión de PD-L1 en células tumorales mayor o igual a 1%, con alto riesgo de recurrencia después de someterse a resección radical del MIUC.

#### Nueva Dosificación / grupo etario:

##### Dosis Recomendada

Las dosis recomendadas de nivolumab (Opdivo®) como monoterapia se presentan en la Tabla 1.

Tabla 1: Dosis Recomendadas de nivolumab (Opdivo®) como Monoterapia

| Indicación  | Dosis recomendada de nivolumab (Opdivo®)                        | Duración de la terapia                                    |
|---|---|---|
| Melanoma irresecable o metastásico                  | 240 mg cada 2 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos)      | Hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable |
| Cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico | o<br>480 mg cada 4 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos) |   |
| Carcinoma de células renales avanzado               |   |   |

| Indicación   | Dosis recomendada de nivolumab (Opdivo®)   | Duración de la terapia  |
|--|--|---|
| <b>Carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello</b>                         |  |   |
| <b>Tratamiento adyuvante del melanoma</b>  | <b>Pacientes adultos con un peso de 40 kg o más:</b><br><br><b>240 mg cada 2 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos)</b><br>o<br><b>480 mg cada 4 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos)</b>  | <b>Hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable para una duración máxima del tratamiento de 12 meses</b>                     |
|  | <b>Pacientes adultos con un peso de menos de 40 kg:</b><br><b>3 mg/kg cada 2 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos)</b><br>o<br><b>6 mg/kg cada 4 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos)</b>   |   |
| <b>Tratamiento adyuvante del cáncer de esófago o de la unión gastroesofágica</b> | <b>240 mg cada 2 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos) durante las primeras 16 semanas, seguido de 480 mg cada 4 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos)</b>   | <b>Hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable o hasta un máximo de 2 años en pacientes sin progresión de la enfermedad</b> |
| <b>Tratamiento adyuvante del Carcinoma urotelial</b>                             | <b>240 mg cada 2 semanas o 480 mg cada 4 semanas. Si los pacientes necesitan cambiar de la pauta posológica de 240 mg cada 2 semanas a 480 mg cada 4 semanas, la primera dosis de 480 mg podría administrarse dos semanas después de la última dosis de 240 mg. Al contrario, si los pacientes necesitan cambiar de la pauta</b> | <b>La duración máxima del tratamiento es de 12 meses, o hasta que haya recurrencia de la enfermedad o toxicidad inaceptable</b>           |

| Indicación | Dosis recomendada de nivolumab (Opdivo®)  | Duración de la terapia |
|------------|---|------------------------|
|            | posológica con 480 mg cada 4 semanas a 240 mg cada 2 semanas, la primera dosis de 240 mg debería administrarse cuatro semanas después de la última dosis de 480 mg. |                        |

Las dosis recomendadas de nivolumab (Opdivo®) en combinación con ipilimumab u otros agentes terapéuticos se presentan en la Tabla 2. Consulte la respectiva Información de Prescripción para cada agente terapéutico administrado en combinación con nivolumab (Opdivo®) para obtener la información de dosificación recomendada, según corresponda.

**Tabla 2: Dosis recomendadas de nivolumab (Opdivo®) en combinación con otros agentes terapéuticos**

| Indicación   | Dosis recomendada de nivolumab (Opdivo®)   | Duración de la terapia  |
|--|--|---|
| Melanoma irresecable o metastásico                               | 1 mg/kg cada 3 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos) con ipilimumab 3 mg/kg por vía intravenosa durante 90 minutos el mismo día   | En combinación con ipilimumab por un máximo de 4 dosis o hasta toxicidad inaceptable, lo que ocurra antes   |
|  | 240 mg cada 2 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos)<br>o<br>480 mg cada 4 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos)  | Luego de completar 4 dosis de terapia combinada, administrar como monoterapia hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable                               |
| Cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico o recurrente | 360 mg cada 3 semanas (infusión intravenosa durante 30 minutos) con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas (infusión intravenosa durante 30 minutos) y quimioterapia con doblete de platino según histología cada 3 semanas | En combinación con ipilimumab hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable o durante un máximo de 2 años en pacientes sin progresión de la enfermedad |
|  |  | Y 2 ciclos de quimioterapia con doblete de platino según histología   |

| Indicación   | Dosis recomendada de nivolumab (Opdivo®)   | Duración de la terapia  |
|--|--|---|
| Carcinoma de células renales avanzado                            | 3 mg/kg cada 3 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos)<br>con ipilimumab 1 mg/kg por vía intravenosa durante 30 minutos el mismo día  | En combinación con ipilimumab por 4 dosis   |
|  | 240 mg cada 2 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos)<br>o<br>480 mg cada 4 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos)<br>en combinación con cabozantinib 40 mg por vía oral una vez por día alejado de las comidas   | Nivolumab se administra hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o hasta un máximo de 2 años en pacientes sin progresión de la enfermedad.<br>Cabozantinib se administra hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. |
|  | 240 mg cada 2 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos)<br>o<br>480 mg cada 4 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos)  | Luego de completar 4 dosis de terapia combinada, administrar como monoterapia hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable   |
| Adenocarcinoma gástrico, de la unión gastroesofágica o esofágico | 360 mg cada 3 semanas (infusión intravenosa durante 30 minutos) en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidina y platinos administrados cada 3 semanas o<br>240 mg cada 2 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos) en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidina y platino administrados cada 2 semanas | Hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable o hasta un máximo de 2 años en pacientes sin progresión de la enfermedad  |
| Carcinoma de células escamosas de esófago                        | 240 mg cada 2 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos)   | Hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable o hasta un  |

| Indicación                  | Dosis recomendada de nivolumab (Opdivo®)   | Duración de la terapia  |
|-----------------------------|--|---|
|                             | o<br>480 mg cada 4 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos) en combinación con un régimen de quimioterapia que contiene fluoropirimidina y platino | máximo de 2 años en pacientes sin progresión de la enfermedad   |
| Mesotelioma pleural maligno | 360 mg cada 3 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos) con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos)                  | En combinación con ipilimumab hasta la progresión de la enfermedad, la aparición de una toxicidad inaceptable o hasta 2 años en pacientes sin progresión de la enfermedad |

#### Modificaciones de la Dosis

No se recomienda ninguna reducción de dosis de nivolumab (Opdivo®). En general, se debe suspender nivolumab (Opdivo®) en caso de reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune que sean graves (Grado 3). Discontinuar permanentemente nivolumab (Opdivo®) por reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune que pongan en peligro la vida (Grado 4), reacciones mediadas por la respuesta inmune graves recurrentes (Grado 3) que requieran tratamiento inmunosupresivo sistémico, o incapacidad para reducir la dosis de corticosteroides a 10 mg o menos de prednisona o equivalente por día dentro de las 12 semanas de iniciados los esteroides.

Las modificaciones de dosis de nivolumab (Opdivo®) o de nivolumab (Opdivo®) en combinación por reacciones adversas que requieran un manejo diferente del indicado en estas guías generales se sintetizan en la Tabla 3 y la Tabla 4.

Cuando nivolumab (Opdivo®) se administra en combinación con ipilimumab, suspender o discontinuar permanentemente tanto ipilimumab como nivolumab (Opdivo®) por una reacción adversa que cumpla con estos lineamientos de modificación de dosis.

**Tabla 3: Modificaciones de dosis recomendadas por reacciones adversas**

| Reacción adversa  | Gravedad   | Modificación de dosis        |
|---|--|------------------------------|
| <b>Reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune [véase Advertencias y Precauciones (5.1)]</b>   |  |                              |
| Neumonitis  | Grado 2  | Suspender <sup>a</sup>       |
|   | Grado 3 o 4  | Discontinuar permanentemente |
| Colitis<br><br>En caso de colitis en pacientes tratados con terapia combinada con ipilimumab, véase la Tabla 4.   | Grado 2 o 3  | Suspender <sup>a</sup>       |
|   | Grado 4  | Discontinuar permanentemente |
| Hepatitis sin compromiso tumoral del hígado<br><br>En caso de elevación de enzimas hepáticas en pacientes tratados con terapia combinada con ipilimumab, véase la Tabla 4.              | Aumentos de AST/ALT a >3 y ≤8 veces el ULN<br>o<br>aumentos de bilirrubina total a >1.5 y hasta ≤3 veces el ULN  | Suspender <sup>a</sup>       |
|   | Aumentos de AST o ALT a >8 veces el ULN<br>o<br>aumentos de bilirrubina total a >3 veces el ULN  | Discontinuar permanentemente |
| Hepatitis con compromiso tumoral del hígado <sup>b</sup><br><br>En caso de elevación de enzimas hepáticas en pacientes tratados con terapia combinada con ipilimumab, véase la Tabla 4. | El nivel basal de AST/ALT es >1 y ≤3 veces el ULN y aumenta a >5 y ≤10 veces el ULN<br>o<br>el nivel basal de AST/ALT es >3 y ≤5 veces el ULN y aumenta a >8 y hasta ≤10 veces el ULN. | Suspender <sup>a</sup>       |

**Tabla 3: Modificaciones de dosis recomendadas por reacciones adversas**

| Reacción adversa  | Gravedad  | Modificación de dosis   |
|---|---|---|
|   | AST/ALT aumenta a >10 veces el ULN<br>o<br>la bilirrubina total aumenta a >3 veces el ULN | Discontinuar permanentemente  |
| Endocrinopatías <sup>c</sup>  | Grado 3 o 4   | Suspender hasta lograr una condición clínicamente estable o discontinuar permanentemente dependiendo de la gravedad |
| Nefritis con disfunción renal   | Aumento de creatinina en sangre de Grado 2 o 3  | Suspender <sup>a</sup>  |
|   | Aumento de creatinina en sangre de Grado 4  | Discontinuar permanentemente  |
| Afecciones dermatológicas exfoliativas  | Sospecha de SJS, TEN o DRESS  | Suspender   |
|   | Confirmación de SJS, TEN o DRESS  | Discontinuar permanentemente  |
| Miocarditis   | Grado 2, 3 o 4  | Discontinuar permanentemente  |
| Toxicidades neurológicas  | Grado 2   | Suspender <sup>a</sup>  |
|   | Grado 3 o 4   | Discontinuar permanentemente  |
| <b>Otras reacciones adversas</b>  |   |   |
| Reacciones relacionadas con la infusión<br><i>[véase Advertencias y Precauciones (5.2)]</i> | Grado 1 o 2   | Interrumpir o disminuir la velocidad de infusión  |
|   | Grado 3 o 4   | Discontinuar permanentemente  |

<sup>a</sup> Reiniciar en pacientes con resolución total o parcial (Grado 0 a 1) tras la disminución gradual de los corticosteroides. Discontinuar permanentemente si no se observa resolución total o parcial dentro de las 12 semanas de la última dosis, o si no se puede reducir la dosis de prednisona a 10 mg por día (o equivalente) o menos dentro de las 12 semanas de iniciados los esteroides.

<sup>b</sup> Si los valores de AST y ALT son menores o iguales al ULN en condición basal, suspender o discontinuar permanentemente nivolumab (Opdivo®) en función de las recomendaciones para hepatitis sin compromiso hepático.

<sup>c</sup> Dependiendo de la gravedad clínica, considerar la suspensión por endocrinopatía de Grado 2 hasta que mejoren los síntomas con terapia de reemplazo hormonal. Reiniciar una vez que los síntomas agudos se hayan resuelto.

ALT = alanina aminotransferasa, AST = aspartato aminotransferasa, DRESS = Erupción Medicamentosa con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos, SJS = Síndrome de Stevens Johnson, TEN = necrólisis epidérmica tóxica, ULN = límite superior del rango normal.

**Tabla 4: Modificaciones de dosis recomendadas por reacciones adversas en pacientes tratados con terapia combinada**

| Tratamiento                          | Reacción adversa   | Gravedad   | Modificación de dosis        |                              |
|--------------------------------------|--|--|------------------------------|------------------------------|
| OPDIVO en combinación con ipilimumab | Colitis  | Grado 2  | Suspender <sup>a</sup>       |                              |
|                                      |  | Grado 3 o 4  | Discontinuar permanentemente |                              |
|                                      | Hepatitis sin compromiso tumoral del hígado<br>o<br>hepatitis con compromiso tumoral del hígado/no HCC | AST/ALT aumenta a $>3$ y $\leq 5$ veces el ULN<br>o<br>bilirrubina total aumenta a $\geq 1.5$ y $\leq 3$ veces el ULN  |                              | Suspender <sup>a</sup>       |
|                                      |  | AST o ALT $>5$ veces el ULN o<br>Bilirrubina total $>3$ veces el ULN   |                              | Discontinuar permanentemente |
|                                      | Hepatitis con compromiso tumoral del hígado <sup>b</sup> /HCC  | El nivel basal de AST/ALT $>1$ y $\leq 3$ veces el ULN y aumenta a $>5$ y $\leq 10$ veces el ULN<br>o<br>el nivel basal de AST/ALT es $>3$ y $\leq 5$ veces el ULN y aumenta a $>8$ y $\leq 10$ veces el ULN |                              | Suspender <sup>a</sup>       |
|                                      |  | AST/ALT aumenta a $>10$ veces el ULN<br>o<br>bilirrubina total aumenta a $>3$ veces el ULN   |                              | Discontinuar permanentemente |

<sup>a</sup> Reiniciar en pacientes con resolución total o parcial (Grado 0 a 1) tras la disminución gradual de los corticosteroides. Discontinuar permanentemente si no se observa resolución total o parcial dentro de las 12 semanas de la última dosis, o si no se puede reducir la dosis de prednisona a 10 mg por día (o equivalente) o menos dentro de las 12 semanas de iniciados los esteroides.

<sup>b</sup> Si los valores de AST y ALT son menores o iguales al ULN en condición basal, suspender o discontinuar permanentemente OPDIVO en combinación con ipilimumab en función de las recomendaciones para hepatitis sin compromiso hepático.

## Preparación y Administración

**Inspeccionar visualmente en busca de partículas y decoloración. Nivolumab (Opdivo®) es una solución de transparente a opalescente, entre incolora y de color amarillo pálido. Descartar si se presenta turbia, decolorada, o contiene material particulado extraño distinto de algunas partículas proteináceas translúcidas a blancas. No agitar.**

## Preparación

- **Retirar el volumen requerido de nivolumab (Opdivo®) y transferirlo a una bolsa para infusión intravenosa.**

- **Diluir nivolumab (Opdivo®) con cloruro de sodio al 0.9% para uso inyectable USP, o con dextrosa al 5% para uso inyectable USP, para preparar una infusión con una concentración final de 1 mg/mL a 10 mg/mL. El volumen total de infusión no debe exceder los 160 ml.**
  - Para pacientes con peso corporal  $\geq 40$  kg, no exceder un volumen total de infusión de 160 mL.
  - Para pacientes con peso corporal  $< 40$  kg, no exceder un volumen total de infusión de 4 mL/kg de peso corporal.
- **Mezclar la solución diluida invirtiendo el envase suavemente. No agitar.**
- **Descartar los viales parcialmente usados o los viales vacíos de nivolumab (Opdivo®).**
- **El producto no contiene conservantes.**
- **Luego de su preparación, conservar la solución diluida en alguna de las siguientes condiciones:**
  - a temperatura entre 20°C y 25°C durante no más de 4 horas desde el momento de la preparación. Esto incluye el almacenamiento a temperatura entre 20°C y 25°C de la infusión en el recipiente IV y el tiempo para la administración de la infusión, o
  - en condiciones de refrigeración a 2°C - 8°C durante no más de 24 horas desde el momento en que se prepara la infusión. Descartar la solución diluida que no haya sido usada dentro de las 24 horas desde su preparación.
- **No congelar.**

#### Administración

- **Administrar la infusión durante 30 minutos a través de una vía intravenosa que contenga un filtro en línea estéril, no pirogénico, de baja unión a proteínas (tamaño de poro de 0.2 micrómetros a 1.2 micrómetros).**
- **Administrar nivolumab (Opdivo®) en combinación con otros agentes terapéuticos de la siguiente manera:**
  - Con ipilimumab: administrar nivolumab (Opdivo®) primero, seguido de ipilimumab el mismo día.
  - Con quimioterapia con doblete de platino: administrar nivolumab (Opdivo®) primero, seguido de quimioterapia con doblete de platino el mismo día.
  - Con ipilimumab y quimioterapia con doblete de platino: administrar nivolumab (Opdivo®) primero, seguido de ipilimumab y luego quimioterapia con doblete de platino el mismo día.
- **Usar bolsas de infusión y filtros separados para cada infusión.**
- **Enjuagar la vía intravenosa al final de la infusión.**
- **No coadministrar otros fármacos a través de la misma vía intravenosa.**

#### Contraindicaciones:

484

Acta No. 06 de 2025 SEMPB Cuarta parte  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Nivolumab (Opdivo®) está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad previamente demostrada a nivolumab o a cualquier componente del producto.

**Nuevas Advertencias y Precauciones:**

**Reacciones Adversas Mediadas por la Respuesta Inmune Graves y Fatales**

Nivolumab (Opdivo®) es un anticuerpo monoclonal que pertenece a una clase de fármacos que se unen al receptor de muerte programada 1 (PD-1) o al ligando de PD 1 (PD-L1), bloqueando la vía de PD-1/PD-L1, eliminando de este modo la inhibición de la respuesta inmune, potencialmente rompiendo la tolerancia periférica e induciendo reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune. Las reacciones adversas inmunomediadas importantes que se enumeran en Advertencias y Precauciones pueden no incluir todas las posibles reacciones inmunomediadas graves y fatales.

Las reacciones adversas inmunomediadas, que pueden ser graves o fatales pueden ocurrir en cualquier sistema de órganos o tejidos. Las reacciones adversas inmunomediadas pueden ocurrir en cualquier momento después de comenzar el tratamiento con un anticuerpo bloqueador de PD-1/PD-L1. Aunque las reacciones adversas inmunomediadas por lo general se manifiestan durante el tratamiento con anticuerpos bloqueadores de PD-1/PD-L1, también pueden manifestarse después de la discontinuación de los anticuerpos bloqueadores de PD-1/PD-L1.

La identificación y el tratamiento tempranos de las reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune son esenciales para garantizar el uso seguro de los anticuerpos bloqueadores de PD-1/PD-L1. Vigilar de cerca a los pacientes para detectar síntomas y signos que puedan ser manifestaciones clínicas de reacciones adversas inmunomediadas subyacentes. Evaluar las enzimas hepáticas, la creatinina y la función tiroidea en condición basal y periódicamente durante el tratamiento. En caso de sospecha de reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune, realizar los análisis correspondientes para descartar etiologías alternativas, incluidas infecciones. Instituir tratamiento médico de inmediato, incluida la consulta especializada, según corresponda.

Suspender o discontinuar permanentemente nivolumab (Opdivo®) según la gravedad [véase *Posología/Dosis y Administración*]. En general, si nivolumab (Opdivo®) requiere la interrupción o discontinuación, administrar tratamiento con corticosteroides sistémicos (1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente) hasta que mejore a Grado 1 o menos. Cuando mejore a Grado 1 o menos, iniciar la reducción gradual de los corticosteroides y continuar disminuyendo durante al menos 1 mes. Considerar la administración de otros inmunosupresores sistémicos en pacientes cuyas reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune no son controladas con la terapia con corticosteroides.

Las guías de manejo de la toxicidad para reacciones adversas que no necesariamente requieren esteroides sistémicos (por ejemplo, endocrinopatías y reacciones dermatológicas) se analizan a continuación.

### **Neumonitis Mediada por la Respuesta Inmune**

**Nivolumab (Opdivo®) puede causar neumonitis mediada por la respuesta inmune, que se define como aquella que requiere el uso de esteroides y no presenta una etiología alternativa clara. En pacientes tratados con otros anticuerpos de bloqueo de PD-1/PD-L1, la incidencia de neumonitis es mayor en pacientes que han recibido radiación torácica previa.**

### **Nivolumab (Opdivo®) como monoterapia**

**Se produjo neumonitis inmunomediada en el 3.1% (61/1994) de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) como monoterapia, incluyendo reacciones adversas de Grado 4 (<0.1%), Grado 3 (0.9%) y Grado 2 (2.1%). La neumonitis condujo a la discontinuación permanente de nivolumab (Opdivo®) en el 1.1% y a la suspensión de nivolumab (Opdivo®) en el 0.8% de los pacientes.**

**Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 100% (61/61) de los pacientes con neumonitis. La neumonitis se resolvió en el 84% de los 61 pacientes. De los 15 pacientes en los que se suspendió nivolumab (Opdivo®) por neumonitis, 14 reiniciaron nivolumab (Opdivo®) después de la mejoría de los síntomas; de estos, 4 (29%) tuvieron recurrencia de la neumonitis.**

### **Nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab**

#### ***Nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg***

**En pacientes con NSCLC, se produjo neumonitis inmunomediada en el 9% (50/576) de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg cada 2 semanas con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas, incluyendo neumonitis inmunomediada de Grado 4 (0.5%), Grado 3 (3.5%) y Grado 2 (4.0%). Cuatro pacientes (0.7%) fallecieron por neumonitis. La neumonitis inmunomediada condujo a la discontinuación permanente de nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab en el 5% de los pacientes y a la suspensión de nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab en el 3.6% de los pacientes.**

**Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 100% de los pacientes con neumonitis. La neumonitis se resolvió en el 72% de los pacientes. Aproximadamente el 13% (2/16) de los pacientes tuvieron recurrencia de la neumonitis después de reiniciar nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab.**

**La incidencia y la gravedad de la neumonitis mediada por la respuesta inmune en pacientes con NSCLC tratados con nivolumab (Opdivo®) 360 mg cada 3 semanas en combinación con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas y 2 ciclos de quimioterapia con doblete de platino fueron comparables con el tratamiento con nivolumab (Opdivo®) en combinación con ipilimumab solamente.**

**La incidencia y la gravedad de la neumonitis mediada por la respuesta inmune en pacientes con mesotelioma pleural maligno tratados con nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg cada 2 semanas con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas fueron similares a las registradas en el NSCLC.**

### **Colitis Mediada por la Respuesta Inmune**

Nivolumab (Opdivo®) puede causar colitis inmunomediada, definida como aquella que requiere el uso de corticosteroides y no presenta una etiología alternativa clara. Un síntoma común incluido en la definición de colitis fue la diarrea. Se ha notificado infección o reactivación por citomegalovirus (CMV) en pacientes con colitis inmunomediada resistente a los corticosteroides. En caso de colitis resistente a los corticosteroides, considerar la posibilidad de repetir los estudios infecciosos para descartar etiologías alternativas.

### **Nivolumab (Opdivo®) como Monoterapia**

Se produjo colitis inmunomediada en el 2.9% (58/1994) de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) como monoterapia, incluyendo reacciones adversas de Grado 3 (1.7%) y Grado 2 (1%). La colitis condujo a la discontinuación permanente de nivolumab (Opdivo®) en el 0.7% y a la suspensión de nivolumab (Opdivo®) en el 0.9% de los pacientes.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 100% (58/58) de los pacientes con colitis. Cuatro pacientes requirieron la adición de infliximab a dosis altas de corticosteroides. La colitis se resolvió en el 86% de los 58 pacientes. De los 18 pacientes en los que se suspendió nivolumab (Opdivo®) por colitis, 16 reiniciaron OPDIVO después de la mejoría de los síntomas; de estos, 12 (75%) tuvieron recurrencia de la colitis.

### **Nivolumab (Opdivo®) con Ipilimumab**

#### ***Nivolumab (Opdivo®) 1 mg/kg con Ipilimumab 3 mg/kg***

Se produjo colitis inmunomediada en el 25% (115/456) de los pacientes con melanoma o HCC que recibieron nivolumab (Opdivo®) 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas, incluyendo reacciones adversas de Grado 4 (0.4%), Grado 3 (14 %) y Grado 2 (8%). La colitis condujo a la discontinuación permanente de nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab en el 14% y a la suspensión de nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab en el 4.4% de los pacientes.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 100% (115/115) de los pacientes con colitis. Aproximadamente el 23% de los pacientes requirieron la adición de infliximab a las dosis altas de corticosteroides. La colitis se resolvió en el 93% de los 115 pacientes. De los 20 pacientes en los que se suspendió nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab por colitis, 16 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas; de estos, 9 (56%) tuvieron recurrencia de la colitis.

#### ***Nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg con Ipilimumab 1 mg/kg***

Se produjo colitis inmunomediada en el 9% (60/666) de los pacientes con RCC o CRC que recibieron nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas, incluyendo reacciones adversas de Grado 3 (4.4%) y Grado 2 (3.7%). La colitis condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO con ipilimumab en el 3.2% y a la suspensión de nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab en el 2.7% de los pacientes con RCC o CRC.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 100% (60/60) de los pacientes con colitis. Aproximadamente el 23% de los pacientes con colitis inmunomediada requirieron la adición de infliximab a las dosis altas de corticosteroides. La colitis se resolvió en el 95% de los 60 pacientes. De los 18 pacientes en los que se suspendió nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab por colitis, 16 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas; de estos, 10 (63%) tuvieron recurrencia de la colitis.

### Hepatitis y Hepatotoxicidad Mediada por la Respuesta Inmune

Nivolumab (Opdivo®) puede causar hepatitis inmunomediada, definida como aquella que requiere el uso de corticosteroides y no presenta una etiología alternativa clara.

### Nivolumab (Opdivo®) como Monoterapia

Se produjo hepatitis inmunomediada en el 1.8% (35/1994) de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) como monoterapia, incluyendo reacciones adversas de Grado 4 (0.2%), Grado 3 (1.3%) y Grado 2 (0.4%). La hepatitis condujo a la discontinuación permanente de nivolumab (Opdivo®) en el 0.7% y a la suspensión de nivolumab (Opdivo®) en el 0.6% de los pacientes.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 100% (35/35) de los pacientes con hepatitis. Dos pacientes requirieron la adición de ácido micofenólico a las dosis altas de corticosteroides. La hepatitis se resolvió en el 91% de los 35 pacientes. De los 12 pacientes en los que se suspendió nivolumab (Opdivo®) por hepatitis, 11 reiniciaron nivolumab (Opdivo®) después de la mejoría de los síntomas; de estos, 9 (82%) tuvieron recurrencia de la hepatitis.

### Nivolumab (Opdivo®) con Ipilimumab

#### *Nivolumab (Opdivo®) 1 mg/kg con Ipilimumab 3 mg/kg*

Se produjo hepatitis inmunomediada en el 15% (70/456) de los pacientes con melanoma o HCC que recibieron nivolumab (Opdivo®) 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas, incluyendo reacciones adversas de Grado 4 (2.4%), Grado 3 (11%) y Grado 2 (1.8%). La hepatitis inmunomediada condujo a la discontinuación permanente de nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab en el 8% o a la suspensión de nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab en el 3.5% de los pacientes.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 100% (70/70) de los pacientes con hepatitis. Aproximadamente el 9% de los pacientes con hepatitis inmunomediada requirieron la adición de ácido micofenólico a las dosis altas de corticosteroides. La hepatitis se resolvió en el 91% de los 70 pacientes. De los 16 pacientes en los que se suspendió nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab por hepatitis, 14 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas; de estos, 8 (57%) tuvieron recurrencia de la hepatitis.

#### *Nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg*

Se produjo hepatitis inmunomediada en el 7% (48/666) de los pacientes con RCC o CRC que recibieron nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas,

incluyendo reacciones adversas de Grado 4 (1.2%), Grado 3 (4.9%) y Grado 2 (0.4%). La hepatitis inmunomediada condujo a la discontinuación permanente de nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab en el 3.6% y a la suspensión de nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab en el 2.6% de los pacientes con RCC o CRC.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 100% (48/48) de los pacientes con hepatitis. Aproximadamente el 19% de los pacientes con hepatitis inmunomediada requirieron la adición de ácido micofenólico a las dosis altas de corticosteroides. La hepatitis se resolvió en el 88% de los 48 pacientes. De los 17 pacientes en los que se suspendió nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab por hepatitis, 14 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas; de estos, 10 (71%) tuvieron recurrencia de la hepatitis.

#### Nivolumab (Opdivo®) con Cabozantinib

Nivolumab (Opdivo®) en combinación con cabozantinib puede causar toxicidad hepática con frecuencias más altas de elevaciones de ALT y AST Grado 3 y 4 en comparación con nivolumab (Opdivo®) solo.

Monitorear las enzimas hepáticas antes de iniciar el tratamiento y periódicamente durante éste. Se debe considerar un monitoreo más frecuente de las enzimas hepáticas que cuando se administran los medicamentos como agentes únicos. Cuando se presenta la elevación de las enzimas hepáticas, interrumpir nivolumab (Opdivo®) y cabozantinib, y considerar la administración de corticosteroides [véase *Posología y Administración*].

Con la combinación de nivolumab (Opdivo®) y cabozantinib, se observó un aumento de ALT o AST de Grados 3 y 4 en el 11% de los pacientes [véase *Reacciones Adversas (6.1)*]. Se reportó incremento de ALT o AST > 3 veces el ULN (Grado  $\geq 2$ ) en 83 pacientes, de los cuales 23 (28%) recibieron corticosteroides sistémicos; la elevación de los niveles de ALT o AST se redujo a Grados 0-1 en 74 pacientes (89%). Entre los 44 pacientes con un aumento de ALT o AST de Grado  $\geq 2$  que volvieron a recibir nivolumab (Opdivo®) (n = 11) o cabozantinib (n = 9) administrados como agente único o ambos fármacos (n = 24), se observó recurrencia del aumento de ALT o AST Grado  $\geq 2$  en 2 pacientes que recibieron OPDIVO, 2 pacientes que recibieron cabozantinib, y 7 pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) y cabozantinib.

#### Endocrinopatías Mediadas por la Respuesta Inmune

##### Insuficiencia Suprarrenal

Nivolumab (Opdivo®) puede causar insuficiencia suprarrenal primaria o secundaria. En caso de insuficiencia suprarrenal de Grado 2 o superior, iniciar tratamiento sintomático, incluida terapia de reemplazo hormonal según esté clínicamente indicado. Suspender nivolumab (Opdivo®) según la gravedad [véase *Dosis/Posología y Administración*].

##### Nivolumab (Opdivo®) como Monoterapia

Se produjo insuficiencia suprarrenal en el 1% (20/1994) de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) como monoterapia, incluyendo reacciones adversas de Grado 3

(0.4%) y Grado 2 (0.6%). La insuficiencia suprarrenal condujo a la discontinuación permanente de nivolumab (Opdivo®) en el 0.1% y a la suspensión de nivolumab (Opdivo®) en el 0.4% de los pacientes.

Aproximadamente el 85% de los pacientes con insuficiencia suprarrenal recibieron terapia de reemplazo hormonal. Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 90% (18/20) de los pacientes con insuficiencia suprarrenal. La insuficiencia suprarrenal se resolvió en el 35% de los 20 pacientes. De los 8 pacientes en los que se suspendió nivolumab (Opdivo®) por insuficiencia suprarrenal, 4 reiniciaron nivolumab (Opdivo®) después de la mejoría de los síntomas, y todos requirieron terapia de reemplazo hormonal para su insuficiencia suprarrenal en curso.

#### **Nivolumab (Opdivo®) con Ipilimumab**

##### ***Nivolumab (Opdivo®) 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg***

Se produjo insuficiencia suprarrenal en el 8% (35/456) de los pacientes con melanoma o HCC que recibieron nivolumab (Opdivo®) 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas, incluyendo reacciones adversas de Grado 4 (0.2%), Grado 3 (2.4%) y Grado 2 (4.2%). La insuficiencia suprarrenal condujo a la discontinuación permanente de nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab en el 0.4% y a la suspensión de nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab en el 2.0% de los pacientes.

Aproximadamente el 71% (25/35) de los pacientes con insuficiencia suprarrenal recibieron terapia de reemplazo hormonal, incluyendo corticosteroides sistémicos. La insuficiencia suprarrenal se resolvió en el 37% de los 35 pacientes. De los 9 pacientes en los que se suspendió nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab por insuficiencia suprarrenal, 7 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas, y todos requirieron terapia de reemplazo hormonal para su insuficiencia suprarrenal en curso.

##### ***Nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg***

Se produjo insuficiencia suprarrenal en el 7% (48/666) de los pacientes con RCC o CRC que recibieron OPDIVO 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas, incluyendo reacciones adversas de Grado 4 (0.3%), Grado 3 (2.5%) y Grado 2 (4.1%). La insuficiencia suprarrenal condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO con ipilimumab en el 1.2% y a la suspensión de nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab en el 2.1% de los pacientes con RCC o CRC.

Aproximadamente el 94% (45/48) de los pacientes con insuficiencia suprarrenal recibieron terapia de reemplazo hormonal, incluyendo corticosteroides sistémicos. La insuficiencia suprarrenal se resolvió en el 29% de los 48 pacientes. De los 14 pacientes en los que se suspendió nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab por insuficiencia suprarrenal, 11 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas; todos ellos recibieron terapia de reemplazo hormonal, y 2 (18%) tuvieron recurrencia de la insuficiencia suprarrenal.

#### **Nivolumab (Opdivo®) con Cabozantinib**

Se produjo insuficiencia suprarrenal en el 4.7% (15/320) de los pacientes con RCC que recibieron nivolumab (Opdivo®) con cabozantinib, incluidas reacciones adversas Grado 3 (2.2%) y Grado 2 (1.9%). La insuficiencia suprarrenal condujo a la discontinuación permanente de nivolumab (Opdivo®) y cabozantinib en el 0.9% y a la suspensión de nivolumab (Opdivo®) y cabozantinib en el 2.8% de los pacientes con RCC.

Aproximadamente el 80% (12/15) de los pacientes con insuficiencia suprarrenal recibieron terapia de reemplazo hormonal, incluidos corticosteroides sistémicos. La insuficiencia suprarrenal se resolvió en el 27% (n = 4) de los 15 pacientes. De los 9 pacientes en los que se suspendió nivolumab (Opdivo®) con cabozantinib por insuficiencia suprarrenal, 6 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas; de estos, todos (n = 6) recibieron terapia de reemplazo hormonal y 2 tuvieron recurrencia de la insuficiencia suprarrenal.

### Hipofisitis

Nivolumab (Opdivo®) puede causar hipofisitis inmunomediada. La hipofisitis puede presentarse con síntomas agudos asociados con un efecto de masa, como dolor de cabeza, fotofobia o defectos del campo visual. La hipofisitis puede causar hipopituitarismo. Iniciar terapia de reemplazo hormonal según esté clínicamente indicado. Suspender o discontinuar permanentemente nivolumab (Opdivo®) dependiendo de la gravedad [véase *Dosis/Posología y Administración*].

### Nivolumab (Opdivo®) como Monoterapia

Se produjo hipofisitis en el 0.6% (12/1994) de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) como monoterapia, incluyendo reacciones adversas de Grado 3 (0.2%) y Grado 2 (0.3%). La hipofisitis condujo a la discontinuación permanente de nivolumab (Opdivo®) en <0.1% y a la suspensión de nivolumab (Opdivo®) en el 0.2% de los pacientes.

Aproximadamente el 67% (8/12) de los pacientes con hipofisitis recibieron terapia de reemplazo hormonal, incluyendo corticosteroides sistémicos. La hipofisitis se resolvió en el 42% de los 12 pacientes. De los 3 pacientes en los que se suspendió nivolumab (Opdivo®) por hipofisitis, 2 reiniciaron nivolumab (Opdivo®) después de la mejoría de los síntomas; de estos, ninguno tuvo recurrencia de la hipofisitis.

### Nivolumab (Opdivo®) con Ipilimumab

#### *Nivolumab (Opdivo®) 1 mg/kg con Ipilimumab 3 mg/kg*

Se produjo hipofisitis en el 9% (42/456) de los pacientes con melanoma o HCC que recibieron nivolumab (Opdivo®) 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas, incluyendo reacciones adversas de Grado 3 (2.4%) y Grado 2 (6%). La hipofisitis condujo a la discontinuación permanente de nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab en el 0.9% y a la suspensión de nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab en el 4.2% de los pacientes.

Aproximadamente el 86% de los pacientes con hipofisitis recibieron terapia de reemplazo hormonal. Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 88% (37/42) de los pacientes con hipofisitis. La hipofisitis se resolvió en el 38% de los 42 pacientes. De los 19 pacientes

en los que se suspendió nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab por hipofisitis, 9 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas; de estos, 1 (11%) tuvo recurrencia de la hipofisitis.

#### ***Nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg con Ipilimumab 1 mg/kg***

Se produjo hipofisitis en el 4.4% (29/666) de los pacientes con RCC o CRC que recibieron nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas, incluyendo reacciones adversas de Grado 4 (0.3%), Grado 3 (2.4%) y Grado 2 (0.9%). La hipofisitis condujo a la discontinuación permanente de nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab en el 1.2% y a la suspensión de nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab en el 2.1% de los pacientes con RCC o CRC.

Aproximadamente el 72% (21/29) de los pacientes con hipofisitis recibieron terapia de reemplazo hormonal, incluyendo corticosteroides sistémicos. La hipofisitis se resolvió en el 59% de los 29 pacientes. De los 14 pacientes en los que se suspendió nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab por hipofisitis, 11 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas; de estos, 2 (18%) tuvieron recurrencia de la hipofisitis.

#### **Trastornos de la Tiroides**

Nivolumab (Opdivo®) puede provocar trastornos tiroideos inmunomediados. Puede presentarse tiroiditis con o sin endocrinopatía. Puede producirse hipotiroidismo luego del hipertiroidismo. Iniciar terapia de reemplazo hormonal o tratamiento médico según esté clínicamente indicado. Suspender o discontinuar permanentemente nivolumab (Opdivo®) dependiendo de la gravedad [*véase Dosis/Posología y Administración*].

#### **Tiroiditis**

##### ***Nivolumab (Opdivo®) como Monoterapia***

Se produjo tiroiditis en el 0.6% (12/1994) de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) como monoterapia, incluyendo reacciones adversas de Grado 2 (0.2%). La tiroiditis no provocó la discontinuación permanente de nivolumab (Opdivo®) en ningún paciente, y provocó la suspensión de nivolumab (Opdivo®) en el 0.2% de los pacientes.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 17% (2/12) de los pacientes con tiroiditis. La tiroiditis se resolvió en el 58% de los 12 pacientes. De los 3 pacientes en los que se suspendió nivolumab (Opdivo®) por tiroiditis, 1 reinició nivolumab (Opdivo®) después de la mejoría de los síntomas, sin recurrencia de la tiroiditis.

#### **Hipertiroidismo**

##### **Nivolumab (Opdivo®) como Monoterapia**

Se produjo hipertiroidismo en el 2.7% (54/1994) de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) como monoterapia, incluyendo reacciones adversas de Grado 3 (<0.1%) y Grado 2 (1.2%). El hipertiroidismo no provocó la discontinuación permanente de nivolumab (Opdivo®) en ningún paciente, y provocó la suspensión de nivolumab (Opdivo®) en el 0.4% de los pacientes.

Aproximadamente el 19% de los pacientes con hipertiroidismo recibió metimazol, el 7% recibió carbimazol y el 4% recibió propiltiouracilo. Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 9% (5/54) de los pacientes. El hipertiroidismo se resolvió en el 76% de los 54 pacientes. De los 7 pacientes en los que se suspendió nivolumab (Opdivo®) por hipertiroidismo, 4 reiniciaron nivolumab (Opdivo®) después de la mejoría de los síntomas; de estos, ninguno tuvo recurrencia del hipertiroidismo.

#### **Nivolumab (Opdivo®) con Ipilimumab**

##### ***Nivolumab (Opdivo®) 1 mg/kg con Ipilimumab 3 mg/kg***

Se produjo hipertiroidismo en el 9% (42/456) de los pacientes con melanoma o HCC que recibieron nivolumab (Opdivo®) 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas, incluyendo reacciones adversas de Grado 3 (0.9%) y Grado 2 (4.2%). El hipertiroidismo no provocó la discontinuación permanente de OPDIVO con ipilimumab en ningún paciente, y provocó la suspensión de nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab en el 2.4% de los pacientes.

Aproximadamente el 26% de los pacientes con hipertiroidismo recibió metimazol y el 21% recibió carbimazol. Se requirieron corticosteroides sistémicos en 17% (7/42) de los pacientes. El hipertiroidismo se resolvió en el 91% de los 42 pacientes. De los 11 pacientes en los que se suspendió nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab por hipertiroidismo, 8 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas; de estos, 1 (13%) tuvo recurrencia del hipertiroidismo.

##### ***Nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg con Ipilimumab 1 mg/kg***

Se produjo hipertiroidismo en el 12% (80/666) de los pacientes con RCC o CRC que recibieron nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas, incluyendo reacciones adversas de Grado 3 (0.6%) y Grado 2 (4.5%). El hipertiroidismo no provocó la discontinuación permanente de nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab en ningún paciente, y provocó la suspensión de nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab en el 2.3% de los pacientes con RCC o CRC.

De los 80 pacientes con RCC o CRC que desarrollaron hipertiroidismo, aproximadamente el 16% recibió metimazol y el 3% recibió carbimazol. Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 20% (16/80) de los pacientes con hipertiroidismo. El hipertiroidismo se resolvió en el 85% de los 80 pacientes. De los 15 pacientes en los que se suspendió nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab por hipertiroidismo, 11 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas; de estos, 3 (27%) tuvieron recurrencia del hipertiroidismo.

#### **Hipotiroidismo**

##### **Nivolumab (Opdivo®) como Monoterapia**

Se produjo hipotiroidismo en el 8% (163/1994) de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) como monoterapia, incluyendo reacciones adversas de Grado 3 (0.2%) y Grado 2 (4.8%). El hipotiroidismo no provocó la discontinuación permanente de nivolumab

(Opdivo®) en ningún paciente, y provocó la suspensión de nivolumab (Opdivo®) en el 0.5% de los pacientes.

Aproximadamente el 79% de los pacientes con hipotiroidismo recibieron levotiroxina. Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 3.1% (5/163) de los pacientes con hipotiroidismo. El hipotiroidismo se resolvió en el 35% de los 163 pacientes. De los 9 pacientes en los que se suspendió nivolumab (Opdivo®) por hipotiroidismo, 3 reiniciaron nivolumab (Opdivo®) después de la mejoría de los síntomas; de estos, 1 (33%) tuvo recurrencia del hipotiroidismo.

#### **Nivolumab (Opdivo®) con Ipilimumab**

##### ***Nivolumab (Opdivo®) 1 mg/kg con Ipilimumab 3 mg/kg***

Se produjo hipotiroidismo en el 20% (91/456) de los pacientes con melanoma o HCC que recibieron nivolumab (Opdivo®) 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas, incluyendo reacciones adversas de Grado 3 (0.4%) y Grado 2 (11%). El hipotiroidismo condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO con ipilimumab en el 0.9% y a la suspensión de nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab en el 0.9% de los pacientes.

Aproximadamente el 89% de los pacientes con hipotiroidismo recibieron levotiroxina. Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 2.2% (2/91) de los pacientes con hipotiroidismo. El hipotiroidismo se resolvió en el 41% de los 91 pacientes. De los 4 pacientes en los que se suspendió nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab por hipotiroidismo, 2 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas; de estos, ninguno tuvo recurrencia del hipotiroidismo.

##### ***Nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg con Ipilimumab 1 mg/kg***

Se produjo hipotiroidismo en el 18% (122/666) de los pacientes con RCC o CRC que recibieron nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg e ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas, incluyendo reacciones adversas de Grado 3 (0.6%) y Grado 2 (11%). El hipotiroidismo condujo a la discontinuación permanente de nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab en el 0.2% y a la suspensión de nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab en el 1.4% de los pacientes con RCC o CRC.

De los 122 pacientes con RCC o CRC que desarrollaron hipotiroidismo, aproximadamente el 82% recibió levotiroxina. Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 7% (9/122) de los pacientes con hipotiroidismo. El hipotiroidismo se resolvió en el 27% de los 122 pacientes. De los 9 pacientes en los que se suspendió nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab por hipotiroidismo, 5 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas; de estos, 1 (20%) tuvo recurrencia del hipotiroidismo.

#### **Diabetes Mellitus Tipo 1, que Puede Presentarse con Cetoacidosis Diabética**

Controlar a los pacientes para detectar hiperglucemia u otros signos y síntomas de diabetes. Iniciar tratamiento con insulina según esté clínicamente indicado. Suspender nivolumab (Opdivo®) dependiendo de la gravedad [véase *Posología/Dosis y Administración*].

#### **Nivolumab (Opdivo®) como Monoterapia**

Se produjo diabetes en el 0.9% (17/1994) de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) como monoterapia, incluyendo reacciones adversas de Grado 3 (0.4%) y Grado 2 (0.3%), y dos casos de cetoacidosis diabética. La diabetes no provocó la discontinuación permanente de nivolumab (Opdivo®) en ningún paciente, y provocó la suspensión de nivolumab (Opdivo®) en el 0.1% de los pacientes.

Ningún paciente (0/17) con diabetes requirió corticosteroides sistémicos. La diabetes se resolvió en el 29% de los 17 pacientes. De los 2 pacientes en los que se suspendió nivolumab (Opdivo®) por diabetes, ambos reiniciaron nivolumab (Opdivo®) después de la mejoría de los síntomas; de estos, ninguno tuvo recurrencia de la diabetes.

#### **Nefritis Mediada por la Respuesta Inmune con Disfunción Renal**

Nivolumab (Opdivo®) puede causar nefritis inmunomediada, que se define como aquella que requiere el uso de esteroides y no presenta una etiología alternativa clara.

#### **Nivolumab (Opdivo®) como monoterapia**

Se produjo nefritis inmunomediada y disfunción renal en el 1.2% (23/1994) de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) como monoterapia, incluyendo reacciones adversas de Grado 4 (<0.1%), Grado 3 (0.5%) y Grado 2 (0.6%). La nefritis inmunomediada y la disfunción renal condujeron a la discontinuación permanente de nivolumab (Opdivo®) en el 0.3% y a la suspensión de nivolumab (Opdivo®) en el 0.4% de los pacientes.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 100% (23/23) de los pacientes con nefritis y disfunción renal. La nefritis y la disfunción renal se resolvieron en el 78% de los 23 pacientes. De los 7 pacientes en los que se suspendió nivolumab (Opdivo®) por nefritis o disfunción renal, 7 reiniciaron nivolumab (Opdivo®) después de la mejoría de los síntomas; de estos, 1 (14%) tuvo recurrencia de la nefritis o disfunción renal.

#### **Reacciones Adversas Dermatológicas Mediadas por la Respuesta Inmune**

Nivolumab (Opdivo®) puede causar erupción o dermatitis inmunomediada, definida como aquella que requiere el uso de esteroides y no presenta una etiología alternativa clara. Se ha producido dermatitis exfoliativa, incluyendo síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica (TEN) y DRESS (erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos) con anticuerpos bloqueadores de PD-1/PD-L1. Los emolientes tópicos y/o los corticosteroides tópicos pueden ser adecuados para tratar erupciones no exfoliativas de leves a moderadas. Suspender o discontinuar permanentemente nivolumab (Opdivo®) dependiendo de la gravedad [véase *Dosis/Posología y Administración*].

#### **Nivolumab (Opdivo®) como Monoterapia**

Se produjo erupción inmunomediada en el 9% (171/1994) de los pacientes, incluyendo reacciones adversas de Grado 3 (1.1%) y Grado 2 (2.2%). La erupción inmunomediada condujo a la discontinuación permanente de nivolumab (Opdivo®) en el 0.3% y a la suspensión de OPDIVO en el 0.5% de los pacientes.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 100% (171/171) de los pacientes con erupción inmunomediada. La erupción se resolvió en el 72% de los 171 pacientes. De los 10 pacientes en los que se suspendió nivolumab (Opdivo®) por erupción inmunomediada, 9 reiniciaron nivolumab (Opdivo®) después de la mejoría de los síntomas; de estos, 3 (33%) tuvieron recurrencia de la erupción inmunomediada.

#### **Nivolumab (Opdivo®) con Ipilimumab**

##### ***Nivolumab (Opdivo®) 1 mg/kg con Ipilimumab 3 mg/kg***

Se produjo erupción inmunomediada en el 28% (127/456) de los pacientes con melanoma o HCC que recibieron nivolumab (Opdivo®) 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas, incluyendo reacciones adversas de Grado 3 (4.8%) y Grado 2 (10%). La erupción inmunomediada provocó la discontinuación permanente de nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab en el 0.4% y la suspensión de nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab en el 3.9% de los pacientes.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 100% (127/127) de los pacientes con erupción inmunomediada. La erupción se resolvió en el 84% de los 127 pacientes. De los 18 pacientes en los que se suspendió nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab por erupción inmunomediada, 15 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas; de estos, 8 (53%) tuvieron recurrencia de la erupción inmunomediada.

##### ***Nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg***

Se produjo erupción inmunomediada en el 16% (108/666) de los pacientes con RCC o CRC que recibieron nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas, incluyendo reacciones adversas de Grado 3 (3.5%) y Grado 2 (4.2%). La erupción inmunomediada condujo a la discontinuación permanente de nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab en el 0.5% de los pacientes y a la suspensión de nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab en el 2.0% de los pacientes con RCC o CRC.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 100% (108/108) de los pacientes con erupción inmunomediada. La erupción se resolvió en el 75% de los 108 pacientes. De los 13 pacientes en los que se suspendió nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab por erupción inmunomediada, 11 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas; de estos, 5 (46%) tuvieron recurrencia de la erupción inmunomediada.

#### **Otras Reacciones Adversas Mediadas por la Respuesta Inmune**

Las siguientes reacciones adversas inmunomediadas clínicamente significativas ocurrieron con una incidencia de <1% (a menos que se indique lo contrario) en pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) u nivolumab (Opdivo®) en combinación con ipilimumab, o se notificaron con el uso de otros anticuerpos bloqueadores de PD-1/PD-L1. Se han notificado casos graves o fatales de algunas de estas reacciones adversas.

**Cardíacas/Vasculares:** Miocarditis, pericarditis, vasculitis.

**Sistema nervioso:** Meningitis, encefalitis, mielitis y desmielinización, síndrome miasténico/miastenia gravis (incluida la exacerbación), síndrome de Guillain-Barré, paresia nerviosa, neuropatía autoinmune.

**Oculares:** Pueden ocurrir uveítis, iritis y otras toxicidades inflamatorias oculares. Algunos casos pueden asociarse con desprendimiento de retina. Pueden ocurrir distintos grados de discapacidad visual, incluida ceguera. Si la uveítis ocurre en combinación con otras reacciones adversas inmunomediadas, considerar un síndrome similar al de Vogt-Koyanagi-Harada, ya que esto puede requerir tratamiento con esteroides sistémicos para reducir el riesgo de pérdida permanente de la visión.

**Gastrointestinales:** Pancreatitis, que incluye aumentos en los niveles séricos de amilasa y lipasa, gastritis, duodenitis.

**Musculoesqueléticas y del tejido conectivo:** Miositis/polimiositis, rabdomiólisis y secuelas asociadas que incluyen insuficiencia renal, artritis, polimialgia reumática.

**Endocrinas:** Hipoparatiroidismo.

**Otras (hematológicas/inmunes):** Anemia hemolítica, anemia aplásica, linfocitosis hemofagocítica, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, linfadenitis necrotizante histiocítica (linfadenitis de Kikuchi), sarcoidosis, púrpura trombocitopénica inmunitaria, rechazo de trasplante de órganos sólidos.

#### **Reacciones Relacionadas con la Infusión**

Nivolumab (Opdivo®) puede causar reacciones relacionadas con la infusión severas, que se han reportado en <1.0% de los pacientes en los ensayos clínicos. Discontinuar nivolumab (Opdivo®) en pacientes con reacciones relacionadas con la infusión severas o potencialmente mortales. Interrumpir o demorar la velocidad de infusión en pacientes con reacciones relacionadas con la infusión leves o moderadas [véase Posología/Dosis y Administración].

Se produjeron reacciones relacionadas con la infusión en el 12% (37/300) de los pacientes con mesotelioma pleural maligno que recibieron nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg cada 2 semanas con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas.

#### **Nivolumab (Opdivo®) como Monoterapia**

En los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) como infusión intravenosa de 60 minutos se produjeron reacciones relacionadas con la infusión en el 6.4% (127/1994) de los pacientes.

En un estudio que evaluó la farmacocinética y la seguridad de una infusión más rápida, en el que los pacientes recibieron nivolumab (Opdivo®) como infusión intravenosa durante 60 minutos o infusión intravenosa durante 30 minutos, se produjeron reacciones relacionadas con la infusión en 2,2% (8/368) y 2,7% (10/369) de los pacientes, respectivamente. Además, el 0.5% (2/368) y el 1,4% (5/369) de los pacientes, respectivamente, experimentaron reacciones adversas dentro de las 48 horas posteriores a la infusión que condujeron a un retraso de la dosis, a la discontinuación permanente o a la suspensión de nivolumab (Opdivo®).

### **Nivolumab (Opdivo®) con Ipilimumab**

#### ***Nivolumab (Opdivo®) 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg***

Se produjeron reacciones relacionadas con la infusión en el 2,5% (10/407) de los pacientes con melanoma y en el 8% (4/49) de los pacientes con HCC que recibieron nivolumab (Opdivo®) 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas.

#### ***Nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg***

Se produjeron reacciones relacionadas con la infusión en el 5,1% (28/547) de los pacientes con RCC y en el 4,2% (5/119) de los pacientes con CRC que recibieron nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas, respectivamente. Se produjeron reacciones relacionadas con la infusión en el 12% (37/300) de los pacientes con mesotelioma pleural maligno que recibieron nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg cada 2 semanas con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas.

### **Complicaciones del Trasplante Alogénico de Células Madre Hematopoyéticas**

Se pueden producir complicaciones fatales y otras complicaciones graves en pacientes que reciben trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (HSCT) antes o después de ser tratados con un anticuerpo bloqueador del receptor PD-1. Las complicaciones relacionadas con el trasplante incluyen enfermedad de injerto versus huésped (GVHD) hiperaguda, GVHD aguda, GVHD crónica, enfermedad venooclusiva hepática (VOD) después del acondicionamiento de intensidad reducida, y síndrome febril que requiere esteroides (sin una causa infecciosa identificada) [véase *Reacciones Adversas*]. Estas complicaciones podrían ocurrir a pesar de la terapia interviniente entre el bloqueo de PD-1 y el HSCT alogénico.

Seguir a los pacientes de cerca para obtener evidencia de complicaciones relacionadas con el trasplante e intervenir prontamente. Considerar riesgos y beneficios del tratamiento con un anticuerpo bloqueador del receptor PD-1 antes o después del HSCT alogénico.

### **Toxicidad Embrifetal**

Sobre la base de su mecanismo de acción y los datos de estudios en animales, nivolumab (Opdivo®) puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. En los estudios de reproducción en animales, la administración de nivolumab a monos cynomolgus desde el comienzo de la organogénesis hasta el parto dio como resultado un aumento de los abortos y las muertes prematuras de la cría. Advertir a las mujeres embarazadas sobre el potencial riesgo para el feto. Aconsejar a las mujeres en edad fértil que usen un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento con nivolumab (Opdivo®) y durante al menos 5 meses después de la última dosis [véase *Uso en Poblaciones Específicas*].

### **Aumento de la Mortalidad en Pacientes con Mieloma Múltiple cuando se agrega nivolumab (Opdivo®) a un análogo de talidomida y dexametasona**

En ensayos clínicos randomizados realizados en pacientes con mieloma múltiple, el agregado de un anticuerpo bloqueador de PD-1, incluido nivolumab (Opdivo®), a un análogo de talidomida más dexametasona, un uso para el cual no está indicado ningún anticuerpo bloqueador de PD-1 o PD-L1, causó un aumento de la mortalidad. El tratamiento

de pacientes con mieloma múltiple con un anticuerpo bloqueador de PD-1 o PD-L1 en combinación con un análogo de talidomida más dexametasona no se recomienda fuera de los ensayos clínicos controlados.

#### Nuevas Interacciones:

Nivolumab es un anticuerpo monoclonal humano y por tanto no se han realizado estudios de interacciones farmacocinéticas. Dado que los anticuerpos monoclonales no se metabolizan por las enzimas del citocromo P450 (CYP) u otras enzimas metabolizadoras de medicamentos, no se prevé que ni la inhibición ni la inducción de estas enzimas por medicamentos administrados de forma conjunta afecte a la farmacocinética de nivolumab.

#### Otras formas de interacción

##### *Inmunosupresión sistémica*

Se debe evitar la utilización de corticosteroides sistémicos y otros inmunosupresores, antes de comenzar tratamiento con nivolumab, debido a su interferencia potencial con la actividad farmacodinámica. Sin embargo, se pueden usar corticosteroides sistémicos y otros inmunosupresores después de comenzar el tratamiento con nivolumab para tratar las reacciones adversas inmuno-relacionadas. Los resultados preliminares muestran que la inmunosupresión sistémica después del comienzo del tratamiento con nivolumab no parece excluir la respuesta de nivolumab.

#### Nuevas Reacciones adversas:

Las siguientes reacciones adversas clínicamente significativas se describen en otras secciones del prospecto.

- Reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune graves y fatales [véase *Advertencias y Precauciones*]
- Reacciones relacionadas con la infusión [véase *Advertencias y Precauciones*]
- Complicaciones del HSCT alogénico [véase *Advertencias y Precauciones*]

#### Experiencia en Estudios Clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variadas, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no se pueden comparar directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro fármaco, y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

Los datos de ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES reflejan la exposición a nivolumab (Opdivo®) como monoterapia en 1994 pacientes enrolados en los ensayos CHECKMATE-037, CHECKMATE-017, CHECKMATE-057, CHECKMATE-066, CHECKMATE-025, CHECKMATE-067, CHECKMATE-205 y CHECKMATE-039, o en un ensayo de rama única en NSCLC (n=117); nivolumab (Opdivo®) 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg en pacientes enrolados en el CHECKMATE-067 (n=313), CHECKMATE-040 (n=49), u otro estudio randomizado (n=94); y nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg administrado con ipilimumab 1 mg/kg (n=666) en pacientes enrolados en el CHECKMATE-214 o el CHECKMATE-142; nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg cada 2 semanas con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas en los pacientes enrolados en el estudio CHECKMATE-227 (n=576) o CHECKMATE-743 (n=300);

499

Acta No. 06 de 2025 SEMPB Cuarta parte  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

nivolumab (Opdivo®) 360 mg con ipilimumab 1 mg/kg y 2 ciclos de quimioterapia con doblete de platino en el CHECKMATE-9LA (n=361) y nivolumab (Opdivo®) 240 mg con cabozantinib 40 mg en pacientes incluidos en el CHECKMATE-9ER (n=320).

### Melanoma Irresecable o Metastásico

#### Melanoma Metastásico Previamente Tratado

La seguridad de nivolumab (Opdivo®) fue evaluada en el CHECKMATE-037, un estudio randomizado, abierto, en 370 pacientes con melanoma irresecable o metastásico [véase *Estudios Clínicos*]. Pacientes tenían progresión documentada de la enfermedad luego del tratamiento con ipilimumab y, si eran positivos para la mutación BRAF V600, un inhibidor de BRAF. El ensayo excluyó pacientes con enfermedad autoinmune, reacciones adversas previas de Grado 4 relacionadas con ipilimumab (excepto por endocrinopatías) o reacciones adversas de Grado 3 relacionadas con ipilimumab que no se habían resuelto o que estaban inadecuadamente controladas dentro de las 12 semanas de iniciado el evento, pacientes con una afección que requería tratamiento sistémico crónico con corticosteroides (>10 mg diarios de equivalente de prednisona) u otras medicaciones inmunosupresoras, resultado positivo en la prueba de hepatitis B o C, y antecedentes de VIH. Los pacientes recibieron nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg por infusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas (n=268) o quimioterapia a elección del investigador (n=102): dacarbazina 1000 mg/m<sup>2</sup> por vía intravenosa cada 3 semanas o carboplatino AUC 6 mg/mL/min y paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> por vía intravenosa cada 3 semanas. La mediana de la duración de la exposición fue de 5.3 meses (rango: 1 día a 13.8+ meses) en pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®) y de 2 meses (rango: 1 día a 9.6+ meses) en pacientes tratados con quimioterapia. En este estudio en curso, el 24% de los pacientes recibieron nivolumab (Opdivo®) durante >6 meses y el 3% de los pacientes recibieron nivolumab (Opdivo®) durante >1 año.

Las características de la población en el grupo de nivolumab (Opdivo®) y el grupo de quimioterapia eran similares: 66% de hombres, mediana de edad 59,5 años, 98% de raza blanca, estado funcional según el *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) en condición basal 0 (59%) o 1 (41%), 74% con enfermedad en estadio M1c, 73% con melanoma cutáneo, 11% con melanoma de mucosa, 73% recibió dos terapias previas o más para la enfermedad avanzada o metastásica, y 18% tenía metástasis cerebral. Había más pacientes en el grupo de nivolumab (Opdivo®) con nivel elevado de lactato deshidrogenasa (LDH) en condición basal (51% vs. 38%).

Se produjeron reacciones adversas serias en el 41% de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®). Nivolumab (Opdivo®) fue discontinuado por reacciones adversas en el 9% de los pacientes. El 26% de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) interrumpieron la dosis debido a una reacción adversa. Se registraron reacciones adversas de Grado 3 y 4 en el 42% de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®). Las reacciones adversas de Grado 3 y 4 más frecuentes reportadas en 2% a < 5% de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) fueron dolor abdominal, hiponatremia,

aumento de aspartato aminotransferasa y aumento de lipasa. La reacción adversa más común (reportada en  $\geq 20\%$  de los pacientes) fue erupción.

Las Tablas 5 y 6 sintetizan las reacciones adversas y anormalidades de laboratorio, respectivamente, ocurridas en el CHECKMATE-037.

Tabla 5: Reacciones adversas que se ocurrieron en  $\geq 10\%$  de los pacientes tratados con OPDIVO y con una mayor incidencia que en la rama de quimioterapia (diferencia entre ramas  $\geq 5\%$  [todos los grados] o  $\geq 2\%$  Grados 3-4 - CHECKMATE-037)

| Reacción adversa  | OPDIVO<br>(n=268)          |                      | Quimioterapia<br>(n=102)   |                      |
|---|----------------------------|----------------------|----------------------------|----------------------|
|   | Todos los<br>grados<br>(%) | Grados<br>3-4<br>(%) | Todos los<br>grados<br>(%) | Grados<br>3-4<br>(%) |
| <b>Piel y el tejido subcutáneo</b>                      |                            |                      |                            |                      |
| Erupción <sup>a</sup>                                   | 21                         | 0.4                  | 7                          | 0                    |
| Prurito   | 19                         | 0                    | 3.9                        | 0                    |
| <b>Respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>         |                            |                      |                            |                      |
| Tos   | 17                         | 0                    | 6                          | 0                    |
| <b>Infecciones</b>                                      |                            |                      |                            |                      |
| Infección del tracto respiratorio superior <sup>b</sup> | 11                         | 0                    | 2.0                        | 0                    |
| <b>Generales</b>  |                            |                      |                            |                      |
| Edema periférico  | 10                         | 0                    | 5                          | 0                    |

La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v4.

<sup>a</sup> Incluye erupción máculopapular, erupción eritematosa, erupción prurítica, erupción folicular, erupción macular, erupción papular, erupción pustular, erupción vesicular y dermatitis acneiforme.

<sup>b</sup> Incluye rinitis, faringitis y nasofaringitis.

Las reacciones adversas clínicamente importantes ocurridas en  $< 10\%$  de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) fueron:

**Trastornos cardíacos:** arritmia ventricular

**Trastornos oculares:** iridociclitis

**Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración:** reacciones relacionadas con la infusión

**Investigaciones:** aumento de amilasa, aumento de lipasa

**Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo:** dermatitis exfoliativa, eritema multiforme, vitiligo, psoriasis

**Tabla 6:** Anormalidades de laboratorio de empeoramiento respecto del nivel basal<sup>a</sup> que ocurrieron en  $\geq 10\%$  de los pacientes tratados con OPDIVO y con una mayor incidencia que en la rama de quimioterapia (diferencia entre ramas  $\geq 5\%$  todos los grados o  $\geq 2\%$  Grados 3-4 - CHECKMATE-037

| Anormalidad de laboratorio    | OPDIVO               |                | Quimioterapia        |                |
|-------------------------------|----------------------|----------------|----------------------|----------------|
|                               | Todos los grados (%) | Grados 3-4 (%) | Todos los grados (%) | Grados 3-4 (%) |
| Aumento de AST                | 28                   | 2.4            | 12                   | 1.0            |
| Hiponatremia                  | 25                   | 5              | 18                   | 1.1            |
| Aumento de fosfatasa alcalina | 22                   | 2.4            | 13                   | 1.1            |
| Aumento de ALT                | 16                   | 1.6            | 5                    | 0              |
| Hiperpotasemia                | 15                   | 2.0            | 6                    | 0              |

<sup>a</sup> La incidencia de cada análisis se basa en el número de pacientes que tenían disponible una medición de laboratorio basal y al menos una medición durante el estudio: grupo de OPDIVO (rango: 252 a 256 pacientes) y grupo de quimioterapia (rango: 94 a 96 pacientes).

## Melanoma Metastásico no Tratado Previamente

### CHECKMATE-066

La seguridad de nivolumab (Opdivo®) también fue evaluada en el CHECKMATE-066, un ensayo randomizado, doble ciego, con control activo, en 411 pacientes con melanoma irreseccable o metastásico sin mutación BRAF V600 (*wildtype*), no tratados previamente [véase Estudios Clínicos]. El ensayo excluyó a pacientes con enfermedad autoinmune y a pacientes que requerían tratamiento sistémico crónico con corticosteroides (>10 mg diarios de equivalente de prednisona) u otras medicaciones inmunosupresoras. Los pacientes recibieron nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg por infusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas (n=206) o dacarbazina 1000 mg/m<sup>2</sup> por vía intravenosa cada 3 semanas (n=205). La mediana de la duración de la exposición fue de 6.5 meses (rango: 1 día a 16.6 meses) en pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®). En este ensayo, el 47% de los pacientes recibieron nivolumab (Opdivo®) durante >6 meses, y el 12% de los pacientes recibieron nivolumab (Opdivo®) durante >1 año.

Las características de la población de ensayo en el grupo de nivolumab (Opdivo®) y en el de Dacarbazina fueron: 59% de pacientes de sexo masculino, mediana de edad de 65 años, 99.5% de raza blanca, 61% con enfermedad en estadio M1c, 74% con melanoma cutáneo, 11% con melanoma de mucosa, 4% con metástasis cerebral, y 37% con nivel elevado de LDH en condición basal. Hubo más pacientes en el grupo de nivolumab (Opdivo®) con un estado funcional ECOG 0 (71% versus 59%).

Se produjeron reacciones adversas serias en el 36% de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®). Las reacciones adversas condujeron a la discontinuación permanente de nivolumab (Opdivo®) en el 7% de los pacientes y a la interrupción de la dosis en el 26% de los pacientes; ningún tipo único de reacción adversa representó la mayoría de las discontinuaciones de nivolumab (Opdivo®). Se produjeron reacciones adversas de Grado 3 y 4 en el 41% de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®).

Las reacciones adversas de Grado 3 y 4 más frecuentes reportadas en  $\geq 2\%$  de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) fueron aumento de gammaglutamiltransferasa (3.9%) y diarrea (3.4%). Las reacciones adversas más comunes (reportadas en  $\geq 20\%$  de los pacientes y con mayor incidencia que en la rama de dacarbazina) fueron fatiga, dolor musculoesquelético, erupción y prurito.

Las Tablas 7 y 8 sintetizan reacciones adversas y anomalías de laboratorio seleccionadas, respectivamente, ocurridas en el CHECKMATE-066.

Tabla 7: Reacciones adversas que ocurrieron en  $\geq 10\%$  de los pacientes tratados con OPDIVO y con mayor incidencia que en la rama de dacarbazina (diferencia entre ramas  $\geq 5\%$  [todos los grados] o  $\geq 2\%$  Grados 3-4) - CHECKMATE-066

| Reacción adversa  | OPDIVO<br>(n=206)          |                      | Dacarbazina<br>(n=205)     |                      |
|---|----------------------------|----------------------|----------------------------|----------------------|
|   | Todos los<br>grados<br>(%) | Grados<br>3-4<br>(%) | Todos los<br>grados<br>(%) | Grados<br>3-4<br>(%) |
| <b>Generales</b>  |                            |                      |                            |                      |
| Fatiga  | 49                         | 1.9                  | 39                         | 3.4                  |
| Edema <sup>a</sup>                                      | 12                         | 1.5                  | 4.9                        | 0                    |
| <b>Musculoesqueléticos y del tejido conectivo</b>       |                            |                      |                            |                      |
| Dolor musculoesquelético <sup>b</sup>                   | 32                         | 2.9                  | 25                         | 2.4                  |
| <b>Piel y el tejido subcutáneo</b>                      |                            |                      |                            |                      |
| Erupción <sup>c</sup>                                   | 28                         | 1.5                  | 12                         | 0                    |
| Prurito   | 23                         | 0.5                  | 12                         | 0                    |
| Vitiligo  | 11                         | 0                    | 0.5                        | 0                    |
| Eritema   | 10                         | 0                    | 2.9                        | 0                    |
| <b>Infecciones</b>                                      |                            |                      |                            |                      |
| Infección del tracto respiratorio superior <sup>d</sup> | 17                         | 0                    | 6                          | 0                    |

La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v4.

<sup>a</sup> Incluye edema periorbital, edema de rostro, edema generalizado, edema gravitacional, edema localizado, edema periférico, edema pulmonar y linfedema.

<sup>b</sup> Incluye dolor de espalda, dolor óseo, dolor de pecho musculoesquelético, malestar musculoesquelético, mialgia, dolor de cuello, dolor de extremidades, dolor mandibular y dolor espinal.

<sup>c</sup> Incluye erupción máculopapular, erupción eritematosa, erupción prurítica, erupción folicular, erupción macular, erupción papular, erupción pustular, erupción vesicular, dermatitis, dermatitis alérgica, dermatitis exfoliativa, dermatitis acneiforme, erupción medicamentosa y reacción dérmica.

<sup>d</sup> Incluye rinitis, rinitis viral, faringitis y nasofaringitis.

Las reacciones adversas clínicamente importantes ocurridas en  $< 10\%$  de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) fueron:

**Trastornos del Sistema Nervioso: neuropatía periférica**

**Tabla 8:** Anormalidades de laboratorio de empeoramiento respecto del nivel basal<sup>a</sup> que ocurrieron en  $\geq 10\%$  de los pacientes tratados con OPDIVO y con mayor incidencia que en la rama de dacarbazina (diferencia entre ramas  $\geq 5\%$  todos los grados o  $\geq 2\%$  Grados 3-4) - CHECKMATE-066

| Anormalidad de laboratorio    | OPDIVO               |                | Dacarbazina          |                |
|-------------------------------|----------------------|----------------|----------------------|----------------|
|                               | Todos los grados (%) | Grados 3-4 (%) | Todos los grados (%) | Grados 3-4 (%) |
| Aumento de ALT                | 25                   | 3.0            | 19                   | 0.5            |
| Aumento de AST                | 24                   | 3.6            | 19                   | 0.5            |
| Aumento de fosfatasa alcalina | 21                   | 2.6            | 14                   | 1.6            |
| Aumento de bilirrubina        | 13                   | 3.1            | 6                    | 0              |

<sup>a</sup> La incidencia de cada análisis se basa en el número de pacientes que tenían disponible una medición de laboratorio basal y al menos una medición de laboratorio durante el estudio: grupo de OPDIVO (rango: 194 a 197 pacientes) y grupo de dacarbazina (rango: 186 a 193 pacientes).

### CHECKMATE-067

La seguridad de nivolumab (Opdivo®), administrado con ipilimumab o como monoterapia, fue evaluada en el CHECKMATE-067, un ensayo randomizado (1:1:1), a doble ciego, en 937 pacientes con melanoma irreseccable o metastásico no tratados previamente [véase *Estudios Clínicos*]. El ensayo excluyó a pacientes con enfermedad autoinmune, pacientes con una afección médica que requería tratamiento sistémico con corticosteroides (más de 10 mg diarios de equivalente de prednisona) u otras medicaciones inmunosupresoras dentro de los 14 días del inicio de la terapia del estudio, pacientes con un resultado positivo en la prueba de hepatitis B o C, o pacientes con antecedentes de VIH.

Los pacientes fueron randomizados para recibir:

- Nivolumab (Opdivo®) 1 mg/kg durante 60 minutos con ipilimumab 3 mg/kg por infusión intravenosa cada 3 semanas por 4 dosis seguido por nivolumab (Opdivo®) como monoterapia en una dosis de 3 mg/kg por infusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas (rama de nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab; n=313), o
- Nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg por infusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas (rama de nivolumab (Opdivo®); n=313), o
- Ipilimumab 3 mg/kg por infusión intravenosa cada 3 semanas por hasta 4 dosis (rama de ipilimumab; n=311).

La mediana de la duración de la exposición a nivolumab (Opdivo®) fue de 2.8 meses (rango: 1 día a 36.4 meses) para la rama de nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab, y de 6.6 meses (rango: 1 día a 36.0 meses) para la rama de nivolumab (Opdivo®). En la rama de nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab, el 39% estuvo expuesto a nivolumab (Opdivo®) durante  $\geq 6$  meses y el 30% estuvo expuesto durante  $>1$  año. En la rama de nivolumab (Opdivo®), el 53% estuvo expuesto durante  $\geq 6$  meses y el 40% durante  $>1$  año.

Las características de la población fueron las siguientes: 65% de sexo masculino, mediana de edad 61 años, 97% de raza blanca, estado funcional ECOG en condición basal 0 (73%) o 1 (27%), 93% con enfermedad en Estadio IV del Comité Conjunto Estadounidense sobre Cáncer (AJCC), 58% con enfermedad en estadio M1c; 36% con nivel elevado de LDH en

condición basal, 4% con antecedentes de metástasis cerebral, y 22% habían recibido terapia adyuvante.

Las reacciones adversas serias (74% y 44%), las reacciones adversas que condujeron a la discontinuación permanente (47% y 18%) o a la demora de la dosis (58% y 36%), y las reacciones adversas de Grado 3 o 4 (72% y 51%) se produjeron todas con mayor frecuencia en pacientes de la rama de nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab que en la rama de nivolumab (Opdivo®).

Las reacciones adversas serias más frecuentes ( $\geq 10\%$ ) en la rama de nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab y en la rama de nivolumab (Opdivo®), respectivamente, fueron diarrea (13% y 2.2%), colitis (10% y 1.9%) y pirexia (10% y 1.0%). Las reacciones adversas más frecuentes que condujeron a la discontinuación de ambos fármacos en la rama de nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab y de nivolumab (Opdivo®) en la rama de nivolumab (Opdivo®), respectivamente, fueron colitis (10% y 0.6%), diarrea (8% y 2.2%), aumento de ALT (4.8% y 1.0%), aumento de AST (4.5% y 0.6%) y neumonitis (1.9% y 0.3%).

Las reacciones adversas más comunes ( $\geq 20\%$ ) en la rama de nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab fueron fatiga, diarrea, erupción cutánea, náuseas, pirexia, prurito, dolor musculoesquelético, vómitos, disminución del apetito, tos, cefalea, disnea, infección del tracto respiratorio superior, artralgia y aumento de transaminasas. Las reacciones adversas más comunes ( $\geq 20\%$ ) en la rama de nivolumab (Opdivo®) fueron fatiga, erupción, dolor musculoesquelético, diarrea, náuseas, tos, prurito, infección del tracto respiratorio superior, disminución del apetito, cefalea, estreñimiento, artralgia y vómitos.

Las Tablas 9 y 10 sintetizan la incidencia de reacciones adversas y anormalidades de laboratorio, respectivamente, que se produjeron en el CHECKMATE-067.

Tabla 9: Reacciones adversas que ocurrieron en  $\geq 10\%$  de los pacientes de la rama de OPDIVO eipilimumab o la rama de OPDIVO y con mayor incidencia que en la rama de ipilimumab (diferencia entre ramas de  $\geq 5\%$  todos los grados o  $\geq 2\%$  Grados 3-4) - CHECKMATE-067

| Reacción adversa   | OPDIVO e ipilimumab (n=313) |                | OPDIVO (n=313)       |                | Ipilimumab (n=311)   |                |
|--|-----------------------------|----------------|----------------------|----------------|----------------------|----------------|
|  | Todos los grados (%)        | Grados 3-4 (%) | Todos los grados (%) | Grados 3-4 (%) | Todos los grados (%) | Grados 3-4 (%) |
| <b>Generales</b>   |                             |                |                      |                |                      |                |
| Fatiga <sup>a</sup>  | 62                          | 7              | 59                   | 1.6            | 51                   | 4.2            |
| Pirexia  | 40                          | 1.6            | 16                   | 0              | 18                   | 0.6            |
| <b>Gastrointestinales</b>                                    |                             |                |                      |                |                      |                |
| Diarrea  | 54                          | 11             | 36                   | 5              | 47                   | 7              |
| Náuseas  | 44                          | 3.8            | 30                   | 0.6            | 31                   | 1.9            |
| Vómitos  | 31                          | 3.8            | 20                   | 1.0            | 17                   | 1.6            |
| <b>Piel y el tejido subcutáneo</b>                           |                             |                |                      |                |                      |                |
| Erupción <sup>b</sup>  | 53                          | 6              | 40                   | 1.9            | 42                   | 3.5            |
| Vitiligo   | 9                           | 0              | 10                   | 0.3            | 5                    | 0              |
| <b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo</b> |                             |                |                      |                |                      |                |
| Dolor musculoesquelético <sup>c</sup>                        | 32                          | 2.6            | 42                   | 3.8            | 36                   | 1.9            |
| Artralgia  | 21                          | 0.3            | 21                   | 1.0            | 16                   | 0.3            |
| <b>Metabolismo y Nutrición</b>                               |                             |                |                      |                |                      |                |
| Disminución del apetito                                      | 29                          | 1.9            | 22                   | 0              | 24                   | 1.3            |
| <b>Respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>              |                             |                |                      |                |                      |                |
| Tos/tos productiva   | 27                          | 0.3            | 28                   | 0.6            | 22                   | 0              |
| Disnea/disnea de esfuerzo                                    | 24                          | 2.9            | 18                   | 1.3            | 17                   | 0.6            |
| <b>Infecciones</b>   |                             |                |                      |                |                      |                |
| Infección del tracto respiratorio superior <sup>d</sup>      | 23                          | 0              | 22                   | 0.3            | 17                   | 0              |
| <b>Endocrinos</b>  |                             |                |                      |                |                      |                |
| Hipotiroidismo   | 19                          | 0.6            | 11                   | 0              | 5                    | 0              |
| Hipertiroidismo  | 11                          | 1.3            | 6                    | 0              | 1                    | 0              |
| <b>Investigaciones</b>                                       |                             |                |                      |                |                      |                |
| Disminución de peso  | 12                          | 0              | 7                    | 0              | 7                    | 0.3            |
| <b>Vasculares</b>  |                             |                |                      |                |                      |                |
| Hipertensión <sup>e</sup>                                    | 7                           | 2.2            | 11                   | 5              | 9                    | 2.3            |

La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v4.

<sup>a</sup> Incluye astenia y fatiga.

<sup>b</sup> Incluye erupción pustular, dermatitis, dermatitis acneiforme, dermatitis alérgica, dermatitis atópica, dermatitis bullosa, dermatitis exfoliativa, dermatitis psoriasiforme, erupción medicamentosa, erupción exfoliativa, erupción eritematosa, erupción generalizada, erupción macular, erupción máculopapular, erupción morbiliforme, erupción papular, erupción papuloescamosa y erupción prurítica.

<sup>c</sup> Incluye dolor de espalda, dolor óseo, dolor de pecho musculoesquelético, malestar musculoesquelético, mialgia, dolor de cuello, dolor de extremidades y dolor espinal.

<sup>d</sup> Incluye infección del tracto respiratorio superior, nasofaringitis, faringitis y rinitis.

<sup>e</sup> Incluye hipertensión y aumento de la presión arterial.

Las reacciones adversas clínicamente importantes ocurridas en  $< 10\%$  de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab u nivolumab (Opdivo®) como monoterapia fueron:

**Trastornos gastrointestinales:** estomatitis, perforación intestinal

**Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo:** vitiligo

**Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo:** miopatía, síndrome de Sjogren, espondiloartropatía, miositis (incluye polimiositis)

**Trastornos del sistema nervioso:** neuritis, parálisis del nervio peroneo

**Tabla 10:** Anormalidades de laboratorio de empeoramiento respecto del nivel basal<sup>a</sup> que ocurrieron en  $\geq 20\%$  de los pacientes tratados con OPDIVO con ipilimumab o con OPDIVO como monoterapia y con una mayor incidencia que en la rama de ipilimumab (diferencia entre ramas  $\geq 5\%$  todos los grados o  $\geq 2\%$  Grados 3-4) - CHECKMATE-067

| Anormalidad de laboratorio    | OPDIVO más ipilimumab |               | OPDIVO               |               | Ipilimumab           |               |
|-------------------------------|-----------------------|---------------|----------------------|---------------|----------------------|---------------|
|                               | Todos los grados (%)  | Grado 3-4 (%) | Todos los grados (%) | Grado 3-4 (%) | Todos los grados (%) | Grado 3-4 (%) |
| <b>Química</b>                |                       |               |                      |               |                      |               |
| Aumento de ALT                | 55                    | 16            | 25                   | 3.0           | 29                   | 2.7           |
| Hiper glucemia                | 53                    | 5.3           | 46                   | 7             | 26                   | 0             |
| Aumento de AST                | 52                    | 13            | 29                   | 3.7           | 29                   | 1.7           |
| Hiponatremia                  | 45                    | 10            | 22                   | 3.3           | 26                   | 7             |
| Aumento de lipasa             | 43                    | 22            | 32                   | 12            | 24                   | 7             |
| Aumento de fosfatasa alcalina | 41                    | 6             | 27                   | 2.0           | 23                   | 2.0           |
| Hipocalcemia                  | 31                    | 1.1           | 15                   | 0.7           | 20                   | 0.7           |
| Aumento de amilasa            | 27                    | 10            | 19                   | 2.7           | 15                   | 1.6           |
| Aumento de creatinina         | 26                    | 2.7           | 19                   | 0.7           | 17                   | 1.3           |
| <b>Hematología</b>            |                       |               |                      |               |                      |               |
| Anemia                        | 52                    | 2.7           | 41                   | 2.6           | 41                   | 6             |
| Linfopenia                    | 39                    | 5             | 41                   | 4.9           | 29                   | 4.0           |

<sup>a</sup> La incidencia de cada análisis se basa en el número de pacientes que tenían disponible una medición de laboratorio basal y al menos una medición durante el estudio: OPDIVO e ipilimumab (rango: 75 a 297); OPDIVO (rango: 81 a 306); ipilimumab (rango: 61 a 301).

## Tratamiento adyuvante del melanoma CHECKMATE-238

La seguridad de nivolumab (Opdivo®) como monoterapia se evaluó en el CHECKMATE-238, un ensayo randomizado (1:1), a doble ciego, en 905 pacientes con melanoma en Estadio IIIB/C o Estadio IV completamente resecaado, quienes recibieron nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg por infusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas (n=452) o ipilimumab 10 mg/kg por infusión intravenosa cada 3 semanas por 4 dosis y luego cada 12 semanas a partir de la Semana 24 durante hasta a 1 año (n=453) [véase Estudios Clínicos]. La mediana de la duración de la exposición fue de 11.5 meses en los pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®) y de 2.7 meses en los pacientes tratados con ipilimumab. En este ensayo en curso, el 74% de los pacientes recibieron nivolumab (Opdivo®) durante >6 meses.

Se produjeron reacciones adversas serias en el 18% de los pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®). La terapia del estudio se discontinuó por reacciones adversas en el 9% de los pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®) y en el 42% de los pacientes tratados con ipilimumab. El 28% de los pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®) debieron omitir al menos una dosis por una reacción adversa. Se produjeron reacciones adversas de Grado 3 ó 4 en el 25% de los pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®).

Las reacciones adversas de Grado 3 y 4 más frecuentes reportadas en  $\geq 2\%$  de los pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®) fueron diarrea y aumento de lipasa y amilasa. Las reacciones adversas más comunes (al menos 20%) fueron fatiga, diarrea, erupción, dolor musculoesquelético, prurito, cefalea, náuseas, infección respiratoria alta y dolor

507

Acta No. 06 de 2025 SEMPB Cuarta parte  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

abdominal. Las reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune más comunes fueron erupción (16%), diarrea/colitis (6%), y hepatitis (3%).

Las Tablas 11 y 12 sintetizan las reacciones adversas y anomalías de laboratorio, respectivamente, ocurridas en el CHECKMATE-238.

Tabla 11: Reacciones adversas producidas en  $\geq 10\%$  de los pacientes tratados con OPDIVO CHECKMATE-238

| Reacción adversa  | OPDIVO<br>(n=452)          |                   | Ipilimumab 10 mg/kg<br>(n=453) |                   |
|---|----------------------------|-------------------|--------------------------------|-------------------|
|   | Todos los<br>grados<br>(%) | Grados 3-4<br>(%) | Todos los<br>grados<br>(%)     | Grados 3-4<br>(%) |
| <b>Generales</b>  |                            |                   |                                |                   |
| Fatiga <sup>a</sup>                                     | 57                         | 0.9               | 55                             | 2.4               |
| <b>Gastrointestinales</b>                               |                            |                   |                                |                   |
| Diarrea   | 37                         | 2.4               | 55                             | 11                |
| Náuseas   | 23                         | 0.2               | 28                             | 0                 |
| Dolor abdominal <sup>b</sup>                            | 21                         | 0.2               | 23                             | 0.9               |
| Estreñimiento   | 10                         | 0                 | 9                              | 0                 |
| <b>Piel y tejido subcutáneo</b>                         |                            |                   |                                |                   |
| Erupción <sup>c</sup>                                   | 35                         | 1.1               | 47                             | 5.3               |
| Prurito   | 28                         | 0                 | 37                             | 1.1               |
| <b>Musculoesqueléticos y del tejido conectivo</b>       |                            |                   |                                |                   |
| Dolor musculoesquelético <sup>d</sup>                   | 32                         | 0.4               | 27                             | 0.4               |
| Artralgia   | 19                         | 0.4               | 13                             | 0.4               |
| <b>Sistema nervioso</b>                                 |                            |                   |                                |                   |
| Cefalea   | 23                         | 0.4               | 31                             | 2.0               |
| Mareos <sup>e</sup>                                     | 11                         | 0                 | 8                              | 0                 |
| <b>Infecciones e infestaciones</b>                      |                            |                   |                                |                   |
| Infección del tracto respiratorio superior <sup>f</sup> | 22                         | 0                 | 15                             | 0.2               |
| <b>Respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>         |                            |                   |                                |                   |
| Tos/tos productiva                                      | 19                         | 0                 | 19                             | 0                 |
| Disnea/disnea de esfuerzo                               | 10                         | 0.4               | 10                             | 0.2               |
| <b>Endocrinos</b>                                       |                            |                   |                                |                   |
| Hipotiroidismo <sup>g</sup>                             | 12                         | 0.2               | 7.5                            | 0.4               |

La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v4.

<sup>a</sup> Incluye astenia.

<sup>b</sup> Incluye malestar abdominal, dolor abdominal inferior, dolor abdominal superior y sensibilidad abdominal.

<sup>c</sup> Incluye dermatitis descrita como acneiforme, alérgica, bullosa o exfoliativa, y erupción descrita como generalizada, eritematosa, macular, papular, máculopapular, prurítica, pustular, vesicular o tipo mariposa, y erupción medicamentosa.

<sup>d</sup> Incluye dolor de espalda, dolor óseo, dolor de pecho musculoesquelético, malestar musculoesquelético, mialgia, dolor de cuello, dolor espinal y dolor en extremidades.

<sup>e</sup> Incluye mareo postural y vértigo.

<sup>f</sup> Incluye infección del tracto respiratorio superior, incluida infección viral del tracto respiratorio, infección del tracto respiratorio inferior, rinitis, faringitis y nasofaringitis.

<sup>g</sup> Incluye hipotiroidismo secundario e hipotiroidismo autoinmune.

**Tabla 12: Anormalidades de laboratorio que empeoraron desde la condición basal<sup>a</sup> en  $\geq 10\%$  de los pacientes tratados con OPDIVO CHECKMATE-238**

| Anormalidad de laboratorio | OPDIVO               |                | Ipilimumab 10 mg/kg  |                |
|----------------------------|----------------------|----------------|----------------------|----------------|
|                            | Todos los grados (%) | Grados 3-4 (%) | Todos los grados (%) | Grados 3-4 (%) |
| <b>Hematología</b>         |                      |                |                      |                |
| Linfopenia                 | 27                   | 0.4            | 12                   | 0.9            |
| Anemia                     | 26                   | 0              | 34                   | 0.5            |
| Leucopenia                 | 14                   | 0              | 2.7                  | 0.2            |
| Neutropenia                | 13                   | 0              | 6                    | 0.5            |
| <b>Química</b>             |                      |                |                      |                |
| Aumento de lipasa          | 25                   | 7              | 23                   | 9              |
| Aumento de ALT             | 25                   | 1.8            | 40                   | 12             |
| Aumento de AST             | 24                   | 1.3            | 33                   | 9              |
| Aumento de amilasa         | 17                   | 3.3            | 13                   | 3.1            |
| Hiponatremia               | 16                   | 1.1            | 22                   | 3.2            |
| Hiperpotasemia             | 12                   | 0.2            | 9                    | 0.5            |
| Aumento de creatinina      | 12                   | 0              | 13                   | 0              |
| Hipocalcemia               | 10                   | 0.7            | 16                   | 0.5            |

<sup>a</sup> La incidencia de cada análisis se basa en el número de pacientes que tenían disponible una medición de laboratorio basal y al menos una medición durante el estudio: grupo de OPDIVO (rango: 400 a 447 pacientes) y grupo de ipilimumab 10 mg/kg (rango: 392 a 443 pacientes).

### CHECKMATE-76K

La seguridad de nivolumab (Opdivo®) como agente único se evaluó en CHECKMATE-76K, un estudio aleatorizado (2:1), doble ciego en 788 pacientes con melanoma en estadio IIB/C completamente resecable que recibieron nivolumab (Opdivo®) 480 mg por infusión intravenosa durante 30 minutos cada 4 semanas (n=524) o placebo por infusión intravenosa durante 30 minutos cada 4 semanas (n=264) hasta por 1 año. La mediana de duración de la exposición fue de 11 meses en los pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®) y de 11 meses en los pacientes tratados con placebo.

Se produjeron reacciones adversas serias en el 18% de los pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®). No se notificaron reacciones adversas serias en  $\geq 1\%$  de los pacientes. Se produjo una reacción adversa mortal en 1 (0,2%) paciente (insuficiencia cardíaca y lesión renal aguda). Se suspendió nivolumab (Opdivo®) por reacciones adversas en el 17% de los pacientes y se retrasó por reacciones adversas en el 25% de los pacientes.

Las reacciones adversas más frecuentes (notificadas en más del 20% de los pacientes) fueron fatiga, erupción cutánea, diarrea y prurito. En el  $\geq 2\%$  de los pacientes no se presentaron reacciones adversas de grado 3 o 4. En las tablas 13 y 14 se resumen las reacciones adversas y las alteraciones de los resultados de laboratorio, respectivamente, en CHECKMATE-76K.

**Tabla 13. Se produjeron reacciones adversas en  $\geq 10\%$  de los pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®) - CHECKMATE-76K**

| Reacción adversa                             | OPDIVO<br>(n=524)       |                   | Placebo<br>(n=264)      |                   |
|--|-------------------------|-------------------|-------------------------|-------------------|
|  | Todos los<br>grados (%) | Grados 3-4<br>(%) | Todos los<br>grados (%) | Grados 3-4<br>(%) |
| <b>General</b>                               |                         |                   |                         |                   |
| Fatiga <sup>a</sup>                          | 37                      | 0,4               | 35                      | 0,4               |
| <b>Tejido cutáneo y subcutáneo</b>           |                         |                   |                         |                   |
| Erupción cutánea <sup>b</sup>                | 24                      | 1,3               | 14                      | 0,4               |
| Prurito                                      | 20                      | 0,2               | 11                      | 0                 |
| <b>Gastrointestinal</b>                      |                         |                   |                         |                   |
| Diarrea                                      | 23                      | 1,1               | 15                      | 0                 |
| Náuseas                                      | 14                      | 0                 | 11                      | 0                 |
| <b>Tejido musculoesquelético y conectivo</b> |                         |                   |                         |                   |
| Dolor musculoesquelético <sup>c</sup>        | 18                      | 0                 | 19                      | 0                 |
| Artralgia                                    | 16                      | 0,4               | 11                      | 0,4               |
| <b>Sistema nervioso</b>                      |                         |                   |                         |                   |
| Cefalea                                      | 12                      | 0,2               | 13                      | 0,8               |
| <b>Endocrino</b>                             |                         |                   |                         |                   |
| Hipotiroidismo <sup>d</sup>                  | 12                      | 0                 | 0                       | 0                 |

La toxicidad se clasificó según NCI CTCAE v5.

<sup>a</sup> Incluye astenia.

<sup>b</sup> Incluye dermatitis, dermatitis seborreica, dermatitis alérgica, dermatitis psoriasisiforme, erupción eritematosa, erupción folicular, erupción macular, erupción maculopapular, erupción papular, erupción pruriginosa, erupción pustular, erupción vesicular.

<sup>c</sup> Incluye dolor de espalda, dolor óseo, dolor torácico musculoesquelético, malestar musculoesquelético, migraña, dolor de cuello, dolor espinal, dolor sacro y dolor en las extremidades.

<sup>d</sup> Incluye hipotiroidismo autoinmunitario.

**Tabla 14. Las alteraciones de resultados de laboratorio que empeoraron desde el inicio del estudio<sup>a</sup> que se presentaron en el  $\geq 10$  % de los pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®) - CHECKMATE-76K**

| Alteración de resultados de laboratorio | OPDIVO<br>(n=524)       |                   | Placebo<br>(n=264)      |                   |
|---|-------------------------|-------------------|-------------------------|-------------------|
|   | Todos los<br>grados (%) | Grados 3-4<br>(%) | Todos los<br>grados (%) | Grados 3-4<br>(%) |
| <b>Hematología</b>                      |                         |                   |                         |                   |
| Anemia                                  | 19                      | 0                 | 14                      | 0                 |
| Linfopenia                              | 17                      | 1,1               | 17                      | 1,7               |
| Neutropenia                             | 10                      | 0                 | 10                      | 0,4               |
| <b>Química</b>                          |                         |                   |                         |                   |
| Aumento de AST                          | 25                      | 2,2               | 16                      | 0,4               |
| Aumento de lipasa                       | 22                      | 2,9               | 21                      | 2,3               |
| Aumento de ALT                          | 20                      | 2,1               | 15                      | 0,4               |
| Aumento de amilasa                      | 17                      | 0,4               | 9                       | 0                 |
| Aumento de creatinina                   | 15                      | 0,4               | 13                      | 0                 |
| Hiponatremia                            | 13                      | 0,6               | 11                      | 0,4               |
| Hiperpotasemia                          | 13                      | 1,0               | 15                      | 1,1               |

<sup>a</sup> La incidencia de cada prueba se basa en la cantidad de pacientes que tenían al menos una medición de laboratorio disponible al inicio del estudio y durante el estudio: Grupo de OPDIVO (rango: 262 a 513 pacientes) y grupo de placebo (rango: 138 a 261 pacientes).

## **Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas Metastásico**

### **Tratamiento de Primera Línea del NSCLC Metastásico:**

510

Acta No. 06 de 2025 SEMPB Cuarta parte  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

### En Combinación con Ipilimumab

La seguridad de nivolumab (Opdivo®) en combinación con ipilimumab se evaluó en el CHECKMATE 227, un ensayo aleatorizado, multicéntrico, multicohorte, de diseño abierto, en pacientes con NSCLC metastásico o recurrente no tratado previamente, sin aberraciones tumorales genómicas EGFR o ALK [véase Estudios Clínicos]. El ensayo excluyó a pacientes con metástasis cerebrales no tratadas, meningitis carcinomatosa, enfermedad autoinmune activa o afecciones médicas que requirieran inmunosupresión sistémica. Los pacientes recibieron nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg por infusión intravenosa durante 30 minutos cada 2 semanas e ipilimumab 1 mg/kg por infusión intravenosa durante 30 minutos cada 6 semanas o quimioterapia con doblete de platino cada 3 semanas por 4 ciclos. La mediana de la duración de la terapia en pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab fue de 4.2 meses (rango: de 1 día a 25.5 meses): el 39% de los pacientes recibieron nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab durante más de 6 meses, y el 23% de los pacientes recibieron nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab durante más de 1 año. Las características de la población fueron las siguientes: mediana de edad 64 años (rango: de 26 a 87); el 48% tenían ≥65 años de edad, el 76% eran de raza blanca, y el 67% eran de sexo masculino. El estado funcional ECOG en condición basal era 0 (35%) o 1 (65%), el 85% eran exfumadores o fumadores actuales, el 11% tenían metástasis cerebrales, el 28% tenían histología escamosa, y el 72% tenían histología no escamosa.

Se produjeron reacciones adversas serias en el 58% de los pacientes. Nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab fueron discontinuados por reacciones adversas en el 24% de los pacientes, y el 53% tuvieron al menos una dosis suspendida por una reacción adversa.

Las reacciones adversas serias más frecuentes (≥2%) fueron neumonía, diarrea/colitis, neumonitis, hepatitis, embolia pulmonar, insuficiencia suprarrenal e hipofisitis. Se produjeron reacciones adversas fatales en el 1.7% de los pacientes; estas incluyeron eventos de neumonitis (4 pacientes), miocarditis, lesión renal aguda, shock, hiperglucemia, falla orgánica multisistémica e insuficiencia renal. Las reacciones adversas más comunes (≥20%) fueron fatiga, erupción cutánea, disminución del apetito, dolor musculoesquelético, diarrea/colitis, disnea, tos, hepatitis, náuseas, y prurito.

Las Tablas 15 y 16 sintetizan las reacciones adversas y anormalidades de laboratorio seleccionadas, respectivamente, ocurridas en el estudio CHECKMATE-227.

**Tabla 15: Reacciones Adversas en ≥10% de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab - CHECKMATE-227**

| Reacción Adversa                                  | OPDIVO e Ipilimumab<br>(n=576) |                   | Quimioterapia con Doble de Platino<br>(n=570) |                   |
|---|--------------------------------|-------------------|---|-------------------|
|   | Todos los grados<br>(%)        | Grados 3-4<br>(%) | Todos los grados<br>(%)                       | Grados 3-4<br>(%) |
| <b>Generales</b>                                  |                                |                   |   |                   |
| Fatiga <sup>a</sup>                               | 44                             | 6                 | 42  | 4.4               |
| Pirexia   | 18                             | 0.5               | 11  | 0.4               |
| Edema <sup>b</sup>                                | 14                             | 0.2               | 12  | 0.5               |
| <b>Piel y tejido subcutáneo</b>                   |                                |                   |   |                   |
| Erupción cutánea <sup>c</sup>                     | 34                             | 4.7               | 10  | 0.4               |
| Prurito <sup>d</sup>                              | 21                             | 0.5               | 3.3   | 0                 |
| <b>Metabolismo y nutrición</b>                    |                                |                   |   |                   |
| Disminución del apetito                           | 31                             | 2.3               | 26  | 1.4               |
| <b>Musculoesqueléticas y del tejido conectivo</b> |                                |                   |   |                   |
| Dolor musculoesquelético <sup>e</sup>             | 27                             | 1.9               | 16  | 0.7               |
| Artralgia   | 13                             | 0.9               | 2.5   | 0.2               |
| <b>Gastrointestinales</b>                         |                                |                   |   |                   |
| Diarrea/colitis <sup>f</sup>                      | 26                             | 3.6               | 16  | 0.9               |
| Náuseas   | 21                             | 1.0               | 42  | 2.5               |
| Constipación                                      | 18                             | 0.3               | 27  | 0.5               |
| Vómitos   | 13                             | 1.0               | 18  | 2.3               |
| Dolor abdominal <sup>g</sup>                      | 10                             | 0.2               | 9   | 0.7               |
| <b>Respiratorias, torácicas y mediastínicas</b>   |                                |                   |   |                   |
| Disnea <sup>h</sup>                               | 26                             | 4.3               | 16  | 2.1               |
| Tos <sup>i</sup>                                  | 23                             | 0.2               | 13  | 0                 |
| <b>Hepatobiliares</b>                             |                                |                   |   |                   |
| Hepatitis <sup>j</sup>                            | 21                             | 9                 | 10  | 1.2               |
| <b>Endocrinas</b>                                 |                                |                   |   |                   |
| Hipotiroidismo <sup>k</sup>                       | 16                             | 0.5               | 1.2   | 0                 |
| Hipertiroidismo <sup>l</sup>                      | 10                             | 0                 | 0.5   | 0                 |
| <b>Infecciones e infestaciones</b>                |                                |                   |   |                   |
| Neumonía <sup>m</sup>                             | 13                             | 7                 | 8   | 4.0               |

| Reacción Adversa        | OPDIVO e Ipilimumab (n=576) |     | Quimioterapia con Doblete de Platino (n=570) |   |
|-------------------------|-----------------------------|-----|--|---|
| <b>Sistema nervioso</b> |                             |     |  |   |
| Cefalea                 | 11                          | 0.5 | 6  | 0 |

- <sup>a</sup> Incluye fatiga y astenia.
- <sup>b</sup> Incluye edema de párpado, edema de rostro, edema generalizado, edema localizado, edema, edema periférico y edema periorbital.
- <sup>c</sup> Incluye dermatitis autoinmune, dermatitis, dermatitis acneiforme, dermatitis alérgica, dermatitis atópica, dermatitis bullosa, dermatitis por contacto, dermatitis exfoliativa, dermatitis psoriasiforme, dermatitis granulomatosa, erupción cutánea generalizada, erupción medicamentosa, eczema dishidrótico, eczema, erupción cutánea exfoliativa, erupción cutánea nodular, erupción cutánea, erupción cutánea eritematosa, erupción cutánea macular, erupción cutánea máculopapular, erupción cutánea papular, erupción cutánea prurítica, erupción cutánea pustular, erupción cutánea tóxica.
- <sup>d</sup> Incluye prurito y prurito generalizado.
- <sup>e</sup> Incluye dolor de espalda, dolor óseo, dolor de pecho musculoesquelético, malestar musculoesquelético, dolor musculoesquelético, mialgia y dolor de extremidades.
- <sup>f</sup> Incluye colitis, colitis microscópica, colitis ulcerosa, diarrea, enteritis infecciosa, enterocolitis, enterocolitis infecciosa y enterocolitis viral.
- <sup>g</sup> Incluye malestar abdominal, dolor abdominal, dolor abdominal inferior, dolor abdominal superior y sensibilidad abdominal.
- <sup>h</sup> Incluye disnea y disnea de esfuerzo.
- <sup>i</sup> Incluye tos y tos productiva.
- <sup>j</sup> Incluye aumento de alanina aminotransferasa, aumento de aspartato aminotransferasa, hepatitis autoinmune, aumento de bilirrubina en sangre, aumento de enzimas hepáticas, insuficiencia hepática, función hepática anormal, hepatitis, hepatitis E, daño hepatocelular, hepatotoxicidad, hiperbilirrubinemia, hepatitis mediada por la respuesta inmune, pruebas anormales de la función hepática, aumento en las pruebas de la función hepática, aumento de transaminasas.
- <sup>k</sup> Incluye tiroiditis autoinmune, aumento de la hormona estimulante de la tiroides en sangre, hipotiroidismo, hipotiroidismo primario, tiroiditis, y disminución de triiodotironina libre.
- <sup>l</sup> Comprende disminución de la hormona estimulante de la tiroides en sangre, hipertiroidismo y aumento de triiodotironina libre.
- <sup>m</sup> Incluye infección del tracto respiratorio inferior, infección bacteriana del tracto respiratorio inferior, infección pulmonar, neumonía, neumonía adenoviral, neumonía por aspiración, neumonía bacteriana, neumonía por *klebsiella*, neumonía por influenza, neumonía viral, neumonía atípica, neumonía organizada.

Otras reacciones adversas clínicamente importantes en el estudio CHECKMATE-227 fueron:

**Piel y Tejido Subcutáneo:** urticaria, alopecia, eritema multiforme, vitíligo

**Gastrointestinales:** estomatitis, pancreatitis, gastritis

**Musculoesqueléticas y del Tejido Conectivo:** artritis, polimialgia reumática, rabdomiólisis

**Sistema Nervioso:** neuropatía periférica, encefalitis autoinmune

**Sangre y Sistema Linfático:** eosinofilia

**Trastornos Oculares:** visión borrosa, uveítis

**Cardíacas:** fibrilación auricular, miocarditis

**Tabla 16: Valores de laboratorio que empeoraron desde el nivel basal<sup>a</sup> en  $\geq 20\%$  de los pacientes recibieron nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab - CHECKMATE-227**

| Anormalidad de Laboratorio    | OPDIVO e Ipilimumab |                | Quimioterapia con Doblete de Platino |                |
|-------------------------------|---------------------|----------------|--------------------------------------|----------------|
|                               | Grados 1-4 (%)      | Grados 3-4 (%) | Grados 1-4 (%)                       | Grados 3-4 (%) |
| <b>Hematología</b>            |                     |                |                                      |                |
| Anemia                        | 46                  | 3.6            | 78                                   | 14             |
| Linfopenia                    | 46                  | 5              | 60                                   | 15             |
| <b>Química</b>                |                     |                |                                      |                |
| Hiponatremia                  | 41                  | 12             | 26                                   | 4.9            |
| Aumento de AST                | 39                  | 5              | 26                                   | 0.4            |
| Aumento de ALT                | 36                  | 7              | 27                                   | 0.7            |
| Aumento de lipasa             | 35                  | 14             | 14                                   | 3.4            |
| Aumento de fosfatasa alcalina | 34                  | 3.8            | 20                                   | 0.2            |
| Aumento de amilasa            | 28                  | 9              | 18                                   | 1.9            |
| Hipocalcemia                  | 28                  | 1.7            | 17                                   | 1.3            |
| Hiperpotasemia                | 27                  | 3.4            | 22                                   | 0.4            |
| Aumento de creatinina         | 22                  | 0.9            | 17                                   | 0.2            |

<sup>2</sup> La incidencia de cada análisis se basa en el número de pacientes que tuvieron disponible una medición de laboratorio basal y al menos una durante el estudio: grupo de OPDIVO e ipilimumab (rango: de 494 a 556 pacientes) y grupo de quimioterapia (rango: de 469 a 542 pacientes).

### Tratamiento de Primera Línea del NSCLC Metastásico o Recurrente: En Combinación con Ipilimumab y Quimioterapia con Doblete de Platino

La seguridad de nivolumab (Opdivo®) en combinación con ipilimumab y quimioterapia con doblete de platino fue evaluada en el estudio CHECKMATE-9LA [véase *Estudios Clínicos*]. Los pacientes recibieron nivolumab (Opdivo®) 360 mg administrado cada 3 semanas en combinación con ipilimumab 1 mg/kg administrado cada 6 semanas y quimioterapia con doblete de platino administrada cada 3 semanas por 2 ciclos; o quimioterapia con doblete de platino administrada cada 3 semanas por 4 ciclos. La mediana de la duración de la terapia en la rama de nivolumab (Opdivo®) en combinación con ipilimumab y quimioterapia con doblete de platino fue de 6 meses (rango: de 1 día a 19 meses): el 50% de los pacientes recibieron nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab durante >6 meses, y el 13% de los pacientes recibieron nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab durante >1 año.

Se produjeron reacciones adversas serias en el 57% de los pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®) en combinación con ipilimumab y quimioterapia con doblete de platino. Las reacciones adversas serias más frecuentes (>2%) fueron neumonía, diarrea, neutropenia febril, anemia, lesión renal aguda, dolor musculoesquelético, disnea, neumonitis, e insuficiencia respiratoria. Se produjeron reacciones adversas mortales en 7 (2%) pacientes, que incluyeron toxicidad hepática, insuficiencia renal aguda, septicemia, neumonitis, diarrea con hipopotasemia, y hemoptisis masiva en el contexto de trombocitopenia.

La terapia del estudio con nivolumab (Opdivo®) en combinación con ipilimumab y quimioterapia con doblete de platino se discontinuó permanentemente por reacciones

514

Acta No. 06 de 2025 SEMPB Cuarta parte  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

adversas en el 24% de los pacientes, y el 56% tuvo al menos una suspensión del tratamiento por una reacción adversa. Las reacciones adversas más comunes (>20%) fueron fatiga, dolor musculoesquelético, náuseas, diarrea, erupción cutánea, disminución del apetito, constipación y prurito.

Las Tablas 17 y 18 sintetizan las reacciones adversas y anomalías de laboratorio seleccionadas, respectivamente, en el estudio CHECKMATE-9LA.

**Tabla 17: Reacciones adversas en  $\geq 10\%$  de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab y quimioterapia con doblete de platino - CHECKMATE-9LA**

| Reacción adversa                                  | OPDIVO e ipilimumab y quimioterapia con doblete de platino (n=358) |                | Quimioterapia con doblete de platino (n=349) |                |
|---|--|----------------|--|----------------|
|   | Todos los grados (%)   | Grados 3-4 (%) | Todos los grados (%)                         | Grados 3-4 (%) |
| <b>Generales</b>                                  |  |                |  |                |
| Fatiga <sup>d</sup>                               | 49   | 5              | 40   | 4.9            |
| Pirexia   | 14   | 0.6            | 10   | 0.6            |
| <b>Musculoesqueléticas y del tejido conectivo</b> |  |                |  |                |
| Dolor musculoesquelético <sup>e</sup>             | 39   | 4.5            | 27   | 2.0            |
| <b>Gastrointestinales</b>                         |  |                |  |                |
| Náuseas   | 32   | 1.7            | 41   | 0.9            |
| Diarrea <sup>e</sup>                              | 31   | 6              | 18   | 1.7            |
| Constipación                                      | 21   | 0.6            | 23   | 0.6            |
| Vómitos   | 18   | 2.0            | 17   | 1.4            |
| Dolor abdominal <sup>d</sup>                      | 12   | 0.6            | 11   | 0.9            |
| <b>Piel y tejido subcutáneo</b>                   |  |                |  |                |
| Erupción cutánea <sup>e</sup>                     | 30   | 4.7            | 10   | 0.3            |
| Prurito <sup>f</sup>                              | 21   | 0.8            | 2.9  | 0              |
| Alopecia  | 11   | 0.8            | 10   | 0.6            |
| <b>Metabolismo y nutrición</b>                    |  |                |  |                |
| Disminución del apetito                           | 28   | 2.0            | 22   | 1.7            |
| <b>Respiratorias, torácicas y mediastínicas</b>   |  |                |  |                |
| Tos <sup>g</sup>                                  | 19   | 0.6            | 15   | 0.9            |
| Disnea <sup>h</sup>                               | 18   | 4.7            | 14   | 3.2            |
| <b>Endocrinas</b>                                 |  |                |  |                |
| Hipotiroidismo <sup>i</sup>                       | 19   | 0.3            | 3.4  | 0              |
| <b>Sistema nervioso</b>                           |  |                |  |                |
| Cefalea   | 11   | 0.6            | 7  | 0              |

| Reacción adversa    | OPDIVO e ipilimumab y quimioterapia con doblete de platino (n=358) |                | Quimioterapia con doblete de platino (n=349) |                |
|---------------------|--|----------------|--|----------------|
|                     | Todos los grados (%)   | Grados 3-4 (%) | Todos los grados (%)                         | Grados 3-4 (%) |
| Mareos <sup>j</sup> | 11   | 0.6            | 6  | 0              |

La toxicidad se calificó según los criterios NCI CTCAE v4.

- <sup>a</sup> Incluye fatiga y astenia.
- <sup>b</sup> Incluye mialgia, dolor de espalda, dolor en extremidades, dolor musculoesquelético, dolor óseo, dolor de flanco, espasmos musculares, dolor de pecho musculoesquelético, trastorno musculoesquelético, osteitis, rigidez musculoesquelética, dolor de pecho no cardíaco, artralgia, artritis, artropatía, derrame articular, artropatía psoriásica, sinovitis.
- <sup>c</sup> Incluye colitis, colitis ulcerosa, diarrea y enterocolitis.
- <sup>d</sup> Incluye malestar abdominal, dolor abdominal, dolor abdominal inferior, dolor abdominal superior y dolor gastrointestinal.
- <sup>e</sup> Incluye acné, dermatitis, dermatitis acneiforme, dermatitis alérgica, dermatitis atópica, dermatitis bullosa, dermatitis exfoliativa generalizada, eczema, queratoderma blenorragia, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, erupción cutánea, erupción cutánea eritematosa, erupción cutánea generalizada, erupción cutánea macular, erupción cutánea máculopapular, erupción cutánea morbiliforme, erupción cutánea papular, erupción cutánea prurítica, exfoliación dérmica, reacción dérmica, toxicidad dérmica, síndrome de Stevens-Johnson, urticaria.
- <sup>f</sup> Incluye prurito y prurito generalizado.
- <sup>g</sup> Incluye tos, tos productiva y síndrome de tos de vías respiratorias superiores.
- <sup>h</sup> Incluye disnea, disnea en reposo y disnea de esfuerzo.
- <sup>i</sup> Incluye tiroiditis autoinmune, aumento de la hormona estimulante de la tiroides en sangre, hipotiroidismo, tiroiditis y disminución de triiodotironina libre.
- <sup>j</sup> Incluye mareos, vértigo y vértigo posicional.

**Tabla 18: Valores de laboratorio que empeoraron desde la condición basal<sup>a</sup> en  $\geq 20\%$  de los pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab y quimioterapia con doblete de platino - CHECKMATE-9LA**

| Anormalidad de laboratorio    | OPDIVO e ipilimumab y quimioterapia con doblete de platino |                | Quimioterapia con doblete de platino |                |
|-------------------------------|--|----------------|--------------------------------------|----------------|
|                               | Grados 1-4 (%)   | Grados 3-4 (%) | Grados 1-4 (%)                       | Grados 3-4 (%) |
| <b>Hematología</b>            |  |                |                                      |                |
| Anemia                        | 70   | 9              | 74                                   | 16             |
| Linfopenia                    | 41   | 6              | 40                                   | 11             |
| Neutropenia                   | 40   | 15             | 42                                   | 15             |
| Leucopenia                    | 36   | 10             | 40                                   | 9              |
| Trombocitopenia               | 23   | 4.3            | 24                                   | 5              |
| <b>Química</b>                |  |                |                                      |                |
| Hiper glucemia                | 45   | 7              | 42                                   | 2.6            |
| Hiponatremia                  | 37   | 10             | 27                                   | 7              |
| Aumento de ALT                | 34   | 4.3            | 24                                   | 1.2            |
| Aumento de lipasa             | 31   | 12             | 10                                   | 2.2            |
| Aumento de fosfatasa alcalina | 31   | 1.2            | 26                                   | 0.3            |
| Aumento de amilasa            | 30   | 7              | 19                                   | 1.3            |
| Aumento de AST                | 30   | 3.5            | 22                                   | 0.3            |
| Hipomagnesemia                | 29   | 1.2            | 33                                   | 0.6            |
| Hipocalcemia                  | 26   | 1.4            | 22                                   | 1.8            |
| Aumento de creatinina         | 26   | 1.2            | 23                                   | 0.6            |
| Hiperpotasemia                | 22   | 1.7            | 21                                   | 2.1            |

<sup>a</sup> La incidencia de cada análisis se basa en el número de pacientes que tuvieron disponible una medición de laboratorio basal y al menos una durante el estudio: grupo de OPDIVO e ipilimumab y quimioterapia con doblete de platino (rango: de 197 a 347 pacientes) y grupo de quimioterapia con doblete de platino (rango: de 191 a 335 pacientes).

## Tratamiento de Segunda Línea del NSCLC Metastásico

516

Acta No. 06 de 2025 SEMPB Cuarta parte  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

La seguridad de nivolumab (Opdivo®) fue evaluada en el CHECKMATE-017, un ensayo multicéntrico, abierto, randomizado, realizado en pacientes con NSCLC escamoso metastásico y progresión de la enfermedad durante o después de un régimen de quimioterapia dual basado en platino previo y en el CHECKMATE-057, un ensayo randomizado, de diseño abierto, multicéntrico, realizado en pacientes con NSCLC no escamoso metastásico y progresión durante o después de un régimen de quimioterapia dual previo basado en platino [véase Estudios Clínicos]. Estos ensayos excluyeron a pacientes con enfermedad autoinmune activa, con afecciones médicas que requerían inmunosupresión sistémica o con enfermedad pulmonar intersticial sintomática. Los pacientes recibieron nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg durante 60 minutos por infusión intravenosa cada 2 semanas o docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> por vía intravenosa cada 3 semanas. La mediana de la duración de la terapia en pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®) en el CHECKMATE-017 fue de 3.3 meses (rango: 1 día a 21.7+ meses) y en el CHECKMATE 057 fue de 2.6 meses (rango: 0 a 24.0+meses). En el CHECKMATE-017, el 36% de los pacientes recibieron nivolumab (Opdivo®) durante al menos 6 meses y el 18% de los pacientes recibieron nivolumab (Opdivo®) durante al menos 1 año, y en el CHECKMATE-057, el 30% de los pacientes recibieron nivolumab (Opdivo®) durante >6 meses, y el 20% de los pacientes recibieron nivolumab (Opdivo®) durante >1 año.

En ambos ensayos, la mediana de la edad de los pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®) fue de 61 años (rango: 37 a 85); el 38% tenían ≥65 años de edad, el 61% eran de sexo masculino, y el 91% eran de raza blanca. El 10% de los pacientes tenían metástasis cerebral, y su estado funcional ECOG era de 0 (26%) o 1 (74%).

En el CHECKMATE-057, en la rama de nivolumab (Opdivo®), siete muertes se debieron a infección, incluido un caso de neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, cuatro muertes se debieron a embolia pulmonar, y una muerte se debió a encefalitis límbica. Se produjeron reacciones adversas serias en el 46% de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®). Nivolumab (Opdivo®) fue discontinuado en el 11% de los pacientes y fue demorado en el 28% de los pacientes a raíz de una reacción adversa. Las reacciones adversas serias más frecuentes informadas en ≥2% de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) fueron neumonía, embolia pulmonar, disnea, pirexia, derrame pleural, neumonitis e insuficiencia respiratoria. En ambos ensayos, las reacciones adversas más comunes (≥20%) fueron fatiga, dolor musculoesquelético, tos, disnea y disminución del apetito.

Las Tablas 19 y 20 sintetizan reacciones adversas y anormalidades de laboratorio seleccionadas, respectivamente, en el CHECKMATE-057.

**Tabla 19: Reacciones adversas que ocurrieron en ≥10% de los pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®) y con mayor incidencia que con docetaxel (diferencia entre ramas de >5% todos los grados o ≥2% Grados 3-4) - CHECKMATE-017 y CHECKMATE-057**

| Reacción adversa                                | OPDIVO<br>(n=418)    |                | Docetaxel<br>(n=397) |                |
|---|----------------------|----------------|----------------------|----------------|
|   | Todos los grados (%) | Grados 3-4 (%) | Todos los grados (%) | Grados 3-4 (%) |
| <b>Respiratorios, torácicos y mediastínicos</b> |                      |                |                      |                |
| Tos   | 31                   | 0.7            | 24                   | 0              |
| <b>Metabolismo y nutrición</b>                  |                      |                |                      |                |
| Disminución del apetito                         | 28                   | 1.4            | 23                   | 1.5            |
| <b>Piel y tejido subcutáneo</b>                 |                      |                |                      |                |
| Prurito   | 10                   | 0.2            | 2.0                  | 0              |

La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v4.

Otras reacciones adversas clínicamente importantes observadas en pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®) y que se produjeron con una incidencia similar en pacientes tratados con docetaxel y que no se enumeran en otra parte de la sección 6 incluyen: fatiga/astenia (48% todos los grados, 5% de Grado 3-4), dolor musculoesquelético (33% todos los grados), derrame pleural (4.5% todos los grados), embolia pulmonar (3.3% todos los grados).

Tabla 20: Anormalidades de laboratorio de empeoramiento respecto del nivel basal<sup>a</sup> que ocurrieron en  $\geq 10\%$  de los pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®) para todos los grados de NCI CTCAE y con una mayor incidencia que con docetaxel (diferencia entre ramas  $\geq 5\%$  todos los grados o  $\geq 2\%$  Grados 3-4) - CHECKMATE-017 y CHECKMATE-057

| Anormalidad de laboratorio    | OPDIVO               |                | Docetaxel            |                |
|-------------------------------|----------------------|----------------|----------------------|----------------|
|                               | Todos los grados (%) | Grados 3-4 (%) | Todos los grados (%) | Grados 3-4 (%) |
| <b>Química</b>                |                      |                |                      |                |
| Hiponatremia                  | 35                   | 7              | 34                   | 4.9            |
| Aumento de AST                | 27                   | 1.9            | 13                   | 0.8            |
| Aumento de fosfatasa alcalina | 26                   | 0.7            | 18                   | 0.8            |
| Aumento de ALT                | 22                   | 1.7            | 17                   | 0.5            |
| Aumento de creatinina         | 18                   | 0              | 13                   | 0.5            |
| Aumento de TSH <sup>b</sup>   | 14                   | N/A            | 6                    | N/A            |

<sup>a</sup> La incidencia de cada análisis se basa en el número de pacientes que tenían disponible una medición de laboratorio basal y al menos una medición durante el estudio: grupo de OPDIVO (rango: 405 a 417 pacientes) y grupo de docetaxel (rango: 372 a 390 pacientes), excepto por TSH: grupo de OPDIVO n=314 y grupo de docetaxel n=297.

<sup>b</sup> No calificado según NCI CTCAE v4.

### Mesotelioma Pleural Maligno

La seguridad de nivolumab (Opdivo®) en combinación con ipilimumab fue evaluada en el CHECKMATE-743, un ensayo aleatorizado, de etiqueta abierta, en pacientes con mesotelioma pleural maligno irreseccable no tratado previamente [véase Estudios Clínicos]. Los pacientes recibieron nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg durante 30 minutos por infusión intravenosa cada 2 semanas e ipilimumab 1 mg/kg durante 30 minutos por infusión intravenosa cada 6 semanas por un máximo de 2 años; o quimioterapia con doblete de platino por un máximo de 6 ciclos. La mediana de la duración de la terapia en los

518

Acta No. 06 de 2025 SEMPB Cuarta parte  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab fue de 5.6 meses (rango: 0 a 26.2 meses); el 48% de los pacientes recibieron nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab durante >6 meses, y el 24% de los pacientes recibieron nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab durante >1 año.

Se produjeron reacciones adversas serias en el 54% de los pacientes que fueron tratados con nivolumab (Opdivo®) en combinación con ipilimumab. Las reacciones adversas serias más frecuentes ( $\geq 2\%$ ) fueron neumonía, pirexia, diarrea, neumonitis, derrame pleural, disnea, lesión renal aguda, reacciones relacionadas con la infusión, dolor musculoesquelético y embolia pulmonar. Se produjeron reacciones adversas letales en 4 (1.3%) pacientes, que incluyeron neumonitis, insuficiencia cardíaca aguda, sepsis y encefalitis.

Tanto nivolumab (Opdivo®) como ipilimumab se discontinuaron permanentemente debido a reacciones adversas en el 23% de los pacientes, y el 52% tuvo al menos una dosis suspendida debido a una reacción adversa.

Las reacciones adversas más comunes ( $\geq 20\%$ ) fueron fatiga, dolor musculoesquelético, erupción dérmica, diarrea, disnea, náuseas, disminución del apetito, tos y prurito.

Las Tablas 21 y 22 resumen las reacciones adversas y anormalidades de laboratorio, respectivamente, en el CHECKMATE-743.

**Tabla 21: Reacciones Adversas en  $\geq 10\%$  de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab - CHECKMATE-743**

| Reacción Adversa  | OPDIVO e Ipilimumab<br>(n=300) |                | Quimioterapia<br>(n=284) |                |
|---|--------------------------------|----------------|--------------------------|----------------|
|   | Todos los Grados (%)           | Grados 3-4 (%) | Todos los Grados (%)     | Grados 3-4 (%) |
| <b>Generales</b>  |                                |                |                          |                |
| Fatiga <sup>a</sup>                                     | 43                             | 4.3            | 45                       | 6              |
| Pirexia <sup>b</sup>                                    | 18                             | 1.3            | 4.6                      | 0.7            |
| Edema <sup>c</sup>                                      | 17                             | 0              | 8                        | 0              |
| <b>Musculoesqueléticas y del Tejido Conectivo</b>       |                                |                |                          |                |
| Dolor musculoesquelético <sup>d</sup>                   | 38                             | 3.3            | 17                       | 1.1            |
| Artralgia   | 13                             | 1.0            | 1.1                      | 0              |
| <b>Piel y Tejido Subcutáneo</b>                         |                                |                |                          |                |
| Erupción dérmica <sup>e</sup>                           | 34                             | 2.7            | 11                       | 0.4            |
| Prurito <sup>f</sup>                                    | 21                             | 1.0            | 1.4                      | 0              |
| <b>Gastrointestinales</b>                               |                                |                |                          |                |
| Diarrea <sup>g</sup>                                    | 32                             | 6              | 12                       | 1.1            |
| Náuseas   | 24                             | 0.7            | 43                       | 2.5            |
| Constipación  | 19                             | 0.3            | 30                       | 0.7            |
| Dolor abdominal <sup>h</sup>                            | 15                             | 1              | 10                       | 0.7            |
| Vómitos   | 14                             | 0              | 18                       | 2.1            |
| <b>Respiratorias, Torácicas y Mediastínicas</b>         |                                |                |                          |                |
| Disnea <sup>i</sup>                                     | 27                             | 2.3            | 16                       | 3.2            |
| Tos <sup>j</sup>  | 23                             | 0.7            | 9                        | 0              |
| <b>Metabolismo y Nutrición</b>                          |                                |                |                          |                |
| Disminución del apetito                                 | 24                             | 1.0            | 25                       | 1.4            |
| <b>Endocrinas</b>                                       |                                |                |                          |                |
| Hipotiroidismo <sup>k</sup>                             | 15                             | 0              | 1.4                      | 0              |
| <b>Infecciones e Infestaciones</b>                      |                                |                |                          |                |
| Infección del tracto respiratorio superior <sup>l</sup> | 12                             | 0.3            | 7                        | 0              |
| Neumonía <sup>m</sup>                                   | 10                             | 4.0            | 4.2                      | 2.1            |

<sup>a</sup> Incluye fatiga y astenia.

<sup>b</sup> Incluye pirexia y fiebre asociada con el tumor.

<sup>c</sup> Incluye edema, edema generalizado, edema periférico e inflamación periférica.

<sup>d</sup> Incluye dolor musculoesquelético, dolor de espalda, dolor óseo, dolor en el flanco, contracciones musculares involuntarias, espasmos musculares, temblores musculares, dolor torácico musculoesquelético, rigidez musculoesquelética, mialgia, dolor de cuello, dolor torácico no cardíaco, dolor en las extremidades, polimialgia reumática y dolor espinal.

<sup>e</sup> Incluye erupción dérmica, acné, dermatitis acneiforme, dermatitis alérgica, dermatitis atópica, dermatitis autoinmune, dermatitis ampollosa, dermatitis por contacto, dermatitis, erupción por fármacos, eccema dishidrótrico, eccema, erupción eritematosa, erupción exfoliativa, dermatitis exfoliativa generalizada, erupción generalizada, dermatitis granulomatosa, queratoderma blenorragica, erupción macular, erupción máculopapular, erupción morbiliforme, erupción nodular, erupción papular, dermatitis psoriasiforme, erupción pruriginosa, erupción pustulosa, exfoliación cutánea, reacción cutánea, toxicidad cutánea, síndrome de Stevens-Johnson, erupción cutánea tóxica y urticaria.

<sup>f</sup> Incluye prurito, prurito alérgico y prurito generalizado.

<sup>g</sup> Incluye diarrea, colitis, enteritis, enteritis infecciosa, enterocolitis, enterocolitis infecciosa, colitis microscópica, colitis ulcerosa y enterocolitis viral.

<sup>h</sup> Incluye dolor abdominal, malestar abdominal, sensibilidad abdominal, dolor gastrointestinal, dolor abdominal inferior y dolor abdominal superior.

<sup>i</sup> Incluye disnea, disnea en reposo y disnea de esfuerzo.

<sup>j</sup> Incluye tos, tos productiva y síndrome de tos de las vías respiratorias superiores.

<sup>k</sup> Incluye hipotiroidismo, tiroiditis autoinmune, disminución de triiodotironina libre, aumento de la hormona estimulante de la tiroides en sangre, hipotiroidismo primario, tiroiditis, e hipotiroidismo autoinmune.

<sup>l</sup> Incluye infección del tracto respiratorio superior, nasofaringitis, faringitis y rinitis.

<sup>m</sup> Incluye neumonía, infección del tracto respiratorio inferior, infección pulmonar, neumonía por aspiración y neumonía por *Pneumocystis jirovecii*.

**Tabla 22: Valores de laboratorio que empeoraron desde la condición basal<sup>a</sup> en  $\geq 20\%$  de los pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab - CHECKMATE-743**

| Anormalidad de Laboratorio    | OPDIVO e Ipilimumab |                | Quimioterapia  |                |
|-------------------------------|---------------------|----------------|----------------|----------------|
|                               | Grados 1-4 (%)      | Grados 3-4 (%) | Grados 1-4 (%) | Grados 3-4 (%) |
| <b>Química</b>                |                     |                |                |                |
| Hiperglucemia                 | 53                  | 3.7            | 34             | 1.1            |
| Aumento de AST                | 38                  | 7              | 17             | 0              |
| Aumento de ALT                | 37                  | 7              | 15             | 0.4            |
| Aumento de lipasa             | 34                  | 13             | 9              | 0.8            |
| Hiponatremia                  | 32                  | 8              | 21             | 2.9            |
| Aumento de fosfatasa alcalina | 31                  | 3.1            | 12             | 0              |
| Hiperpotasemia                | 30                  | 4.1            | 16             | 0.7            |
| Hipocalcemia                  | 28                  | 0              | 16             | 0              |
| Aumento de amilasa            | 26                  | 5              | 13             | 0.9            |
| Aumento de creatinina         | 20                  | 0.3            | 20             | 0.4            |
| <b>Hematología</b>            |                     |                |                |                |
| Linfopenia                    | 43                  | 8              | 57             | 14             |
| Anemia                        | 43                  | 2.4            | 75             | 15             |

<sup>a</sup> La incidencia de cada prueba se basa en el número de pacientes que tuvieron disponible una medición de laboratorio basal y al menos una durante el estudio: grupo de OPDIVO e ipilimumab (rango: 109 a 297 pacientes) v grupo de quimioterapia (rango: 90 a 276 pacientes).

## Carcinoma de Células Renales Avanzado

### Primera Línea en Carcinoma de Células Renales *CHECKMATE-214*

La seguridad de nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab se evaluó en el CHECKMATE-214, un estudio randomizado, abierto, en 1082 pacientes con RCC avanzado no tratado previamente, que recibieron nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg durante 60 minutos con ipilimumab 1 mg/kg por vía intravenosa cada 3 semanas por 4 dosis, seguido de nivolumab (Opdivo®) como monoterapia en una dosis de 3 mg/kg por infusión intravenosa cada 2 semanas (n=547) o sunitinib 50 mg administrado por vía oral diariamente durante las primeras 4 semanas de un ciclo de 6 semanas (n=535) [véase Estudios Clínicos]. La mediana de la duración del tratamiento fue de 7.9 meses (rango: 1 día a 21.4+ meses) en pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab, y de 7.8 meses (rango: 1 día a 20.2+ meses) en pacientes tratados con sunitinib. En este estudio, el 57% de los pacientes de la rama de nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab estuvieron expuestos al tratamiento durante >6 meses, y el 38% de los pacientes estuvieron expuestos al tratamiento durante >1 año.

Se produjeron reacciones adversas serias en el 59% de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab. La terapia del estudio fue discontinuada por reacciones adversas en el 31% de los pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab. El 54% de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab tuvieron una interrupción de la dosis por una reacción adversa.

Las reacciones adversas serias más frecuentes reportadas en  $\geq 2\%$  de los pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®) más ipilimumab fueron diarrea, pirexia, neumonía, neumonitis, hipofisitis, lesión renal aguda, disnea, insuficiencia suprarrenal y colitis; en pacientes tratados con sunitinib, fueron neumonía, derrame pleural y disnea.

Las reacciones adversas más comunes (reportadas en  $\geq 20\%$  de los pacientes) fueron fatiga, erupción cutánea, diarrea, dolor musculoesquelético, prurito, náuseas, tos, pirexia, artralgia y disminución del apetito. Las anormalidades de laboratorio más comunes que empeoraron en comparación con la condición basal en  $\geq 30\%$  de los pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab incluyen aumento de lipasa, anemia, aumento de creatinina, aumento de ALT, aumento de AST, hiponatremia, aumento de amilasa y linfopenia.

Las Tablas 23 y 24 sintetizan las reacciones adversas y anormalidades de laboratorio, respectivamente, que se produjeron en  $>15\%$  de los pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab en el CHECKMATE-214.

**Tabla 23: Reacciones Adversas en  $>15\%$  de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) más ipilimumab - CHECKMATE-214**

| Reacción Adversa                                | OPDIVO más Ipilimumab<br>(n=547) |                | Sunitinib<br>(n=535) |                |
|---|----------------------------------|----------------|----------------------|----------------|
|   | Grados 1-4 (%)                   | Grados 3-4 (%) | Grados 1-4 (%)       | Grados 3-4 (%) |
| Reacción Adversa                                | 99                               | 65             | 99                   | 76             |
| <b>Generales</b>                                |                                  |                |                      |                |
| Fatiga <sup>a</sup>                             | 58                               | 8              | 69                   | 13             |
| Pirexia   | 25                               | 0.7            | 17                   | 0.6            |
| Edema <sup>b</sup>                              | 16                               | 0.5            | 17                   | 0.6            |
| <b>Piel y Tejido Subcutáneo</b>                 |                                  |                |                      |                |
| Erupción <sup>c</sup>                           | 39                               | 3.7            | 25                   | 1.1            |
| Prurito/prurito generalizado                    | 33                               | 0.5            | 11                   | 0              |
| <b>Gastrointestinales</b>                       |                                  |                |                      |                |
| Diarrea   | 38                               | 4.6            | 58                   | 6              |
| Náuseas   | 30                               | 2.0            | 43                   | 1.5            |
| Vómitos   | 20                               | 0.9            | 28                   | 2.1            |
| Dolor abdominal                                 | 19                               | 1.6            | 24                   | 1.9            |
| Estreñimiento                                   | 17                               | 0.4            | 18                   | 0              |
| <b>Musculoesqueléticos y Tejido Conectivo</b>   |                                  |                |                      |                |
| Dolor musculoesquelético <sup>d</sup>           | 37                               | 4.0            | 40                   | 2.6            |
| Artralgia                                       | 23                               | 1.3            | 16                   | 0              |
| <b>Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos</b> |                                  |                |                      |                |
| Tos/tos productiva                              | 28                               | 0.2            | 25                   | 0.4            |
| Disnea/disnea de esfuerzo                       | 20                               | 2.4            | 21                   | 2.1            |
| <b>Metabolismo y Nutrición</b>                  |                                  |                |                      |                |
| Disminución del apetito                         | 21                               | 1.8            | 29                   | 0.9            |
| <b>Sistema Nervioso</b>                         |                                  |                |                      |                |
| Cefalea   | 19                               | 0.9            | 23                   | 0.9            |
| <b>Endocrinos</b>                               |                                  |                |                      |                |
| Hipotiroidismo                                  | 18                               | 0.4            | 27                   | 0.2            |

La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v4.

<sup>a</sup> Incluye astenia.

<sup>b</sup> Incluye edema periférico e inflamación periférica.

<sup>c</sup> Incluye dermatitis descrita como acneiforme, bullosa y exfoliativa, erupción medicamentosa, erupción descrita como exfoliativa, eritematosa, folicular, generalizada, macular, máculopapular, papular, prurítica y pustular, y erupción fija por medicamento.

<sup>d</sup> Incluye dolor de espalda, dolor óseo, dolor de pecho musculoesquelético, malestar musculoesquelético, mialgia, dolor de cuello, dolor de extremidades y dolor espinal.

**Tabla 24: Valores de laboratorio de Grado 1-4 que empeoraron desde el valor basal<sup>a</sup> en >15% de los pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®) más ipilimumab - CHECKMATE-214**

| Anormalidad de Laboratorio    | Cohorte de OPDIVO más Ipilimumab |                | Sunitinib      |                |
|-------------------------------|----------------------------------|----------------|----------------|----------------|
|                               | Grados 1-4 (%)                   | Grados 3-4 (%) | Grados 1-4 (%) | Grados 3-4 (%) |
| <b>Química</b>                |                                  |                |                |                |
| Aumento de lipasa             | 48                               | 20             | 51             | 20             |
| Aumento de creatinina         | 42                               | 2.1            | 46             | 1.7            |
| Aumento de ALT                | 41                               | 7              | 44             | 2.7            |
| Aumento de AST                | 40                               | 4.8            | 60             | 2.1            |
| Aumento de amilasa            | 39                               | 12             | 33             | 7              |
| Hiponatremia                  | 39                               | 10             | 36             | 7              |
| Aumento de fosfatasa alcalina | 29                               | 2.0            | 32             | 1.0            |
| Hiperpotasemia                | 29                               | 2.4            | 28             | 2.9            |
| Hipocalcemia                  | 21                               | 0.4            | 35             | 0.6            |
| Hipomagnesemia                | 16                               | 0.4            | 26             | 1.6            |
| <b>Hematology</b>             |                                  |                |                |                |
| Anemia                        | 43                               | 3.0            | 64             | 9              |
| Lymphopenia                   | 36                               | 5              | 63             | 14             |

<sup>a</sup> La incidencia de cada análisis se basa en el número de pacientes que tenían disponible una medición de laboratorio basal y al menos una medición de laboratorio durante el estudio: grupo de OPDIVO más ipilimumab (rango: 490 a 538 pacientes) y grupo de sunitinib (rango: 485 a 523 pacientes).

Además, entre los pacientes con TSH ≤ULN en condición basal, una menor proporción de pacientes experimentó una elevación de TSH emergente del tratamiento >ULN en el grupo de nivolumab (Opdivo®) más ipilimumab en comparación con el grupo de sunitinib (31% y 61%, respectivamente).

### **CHECKMATE-9ER**

La seguridad de nivolumab (Opdivo®) con cabozantinib fue evaluada en el CHECKMATE-9ER, un estudio aleatorizado, de etiqueta abierta, en pacientes con RCC avanzado sin tratamiento previo. Los pacientes recibieron nivolumab (Opdivo®) 240 mg durante 30 minutos cada 2 semanas con cabozantinib 40 mg por vía oral una vez al día (n=320) o sunitinib 50 mg al día, administrado por vía oral durante 4 semanas de tratamiento seguidas por 2 semanas sin tratamiento (n=320) [véase Estudios Clínicos]. Cabozantinib podía interrumpirse o reducirse a 20 mg por día o 20 mg día por medio. La mediana de la duración del tratamiento fue de 14 meses (rango: 0.2 a 27 meses) en pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®) y cabozantinib. En este ensayo, el 82% de los pacientes en el brazo de nivolumab (Opdivo®) y cabozantinib estuvieron expuestos al tratamiento durante más de 6 meses, y el 60% de los pacientes estuvieron expuestos al tratamiento durante más de un año.

Se presentaron reacciones adversas serias en el 48% de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) y cabozantinib. Las reacciones adversas serias más frecuentes (≥2%) fueron diarrea, neumonía, neumonitis, embolia pulmonar, infección del tracto urinario e hiponatremia. Se presentaron perforaciones intestinales mortales en 3 (0.9%) pacientes.

Se produjeron reacciones adversas que condujeron a la discontinuación de nivolumab (Opdivo®) o cabozantinib en el 20% de los pacientes: 7% con nivolumab (Opdivo®) solamente, 8% con cabozantinib solamente y 6% con ambos fármacos debido a la misma reacción adversa al mismo tiempo. Se produjeron reacciones adversas que condujeron a la interrupción o reducción de dosis de nivolumab (Opdivo®) o cabozantinib en el 83% de los pacientes: 3% con nivolumab (Opdivo®) solamente, 46% con cabozantinib solamente y 21% con ambos fármacos debido a la misma reacción adversa al mismo tiempo, y 6% con ambos fármacos secuencialmente.

Las reacciones adversas más comunes reportadas en  $\geq 20\%$  de los pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®) y cabozantinib fueron diarrea, fatiga, hepatotoxicidad, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, estomatitis, erupción cutánea, hipertensión, hipotiroidismo, dolor musculoesquelético, disminución del apetito, náuseas, disgeusia, dolor abdominal, tos e infección del tracto respiratorio superior.

Las Tablas 25 y 26 resumen las reacciones adversas y anormalidades de laboratorio en el estudio CHECKMATE-9ER.

**Tabla 25: Reacciones adversas en  $>15\%$  de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) y cabozantinib - CHECKMATE-9ER**

| Reacción adversa  | OPDIVO y cabozantinib<br>(n=320) |                | Sunitinib<br>(n=320) |                |
|---|----------------------------------|----------------|----------------------|----------------|
|   | Grados 1-4 (%)                   | Grados 3-4 (%) | Grados 1-4 (%)       | Grados 3-4 (%) |
| <b>Gastrointestinales</b>                               |                                  |                |                      |                |
| Diarrea   | 64                               | 7              | 47                   | 4.4            |
| Náusea  | 27                               | 0.6            | 31                   | 0.3            |
| Dolor abdominal <sup>d</sup>                            | 22                               | 1.9            | 15                   | 0.3            |
| Vómito  | 17                               | 1.9            | 21                   | 0.3            |
| Dispepsia <sup>b</sup>                                  | 15                               | 0              | 22                   | 0.3            |
| <b>Generales</b>  |                                  |                |                      |                |
| Fatiga <sup>a</sup>                                     | 51                               | 8              | 50                   | 8              |
| <b>Hepatobiliares</b>                                   |                                  |                |                      |                |
| Hepatotoxicidad <sup>d</sup>                            | 44                               | 11             | 26                   | 5              |
| <b>Piel y tejido subcutáneo</b>                         |                                  |                |                      |                |
| Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar              | 40                               | 8              | 41                   | 8              |
| Estomatitis <sup>c</sup>                                | 37                               | 3.4            | 46                   | 4.4            |
| Erupción cutánea <sup>f</sup>                           | 36                               | 3.1            | 14                   | 0              |
| Prurito   | 19                               | 0.3            | 4.4                  | 0              |
| <b>Vasculares</b>                                       |                                  |                |                      |                |
| Hipertensión <sup>g</sup>                               | 36                               | 13             | 39                   | 14             |
| <b>Endocrinas</b>                                       |                                  |                |                      |                |
| Hipotiroidismo <sup>h</sup>                             | 34                               | 0.3            | 30                   | 0.3            |
| <b>Musculoesqueléticas y del tejido conectivo</b>       |                                  |                |                      |                |
| Dolor musculoesquelético <sup>i</sup>                   | 33                               | 3.8            | 29                   | 3.1            |
| Artralgia   | 18                               | 0.3            | 9                    | 0.3            |
| <b>Metabolismo y nutrición</b>                          |                                  |                |                      |                |
| Disminución del apetito                                 | 28                               | 1.9            | 20                   | 1.3            |
| <b>Sistema nervioso</b>                                 |                                  |                |                      |                |
| Disgeusia   | 24                               | 0              | 22                   | 0              |
| Cefalea   | 16                               | 0              | 12                   | 0.6            |
| <b>Respiratorias, torácicas y mediastínicas</b>         |                                  |                |                      |                |
| Tos <sup>j</sup>  | 20                               | 0.3            | 17                   | 0              |
| Difonía   | 17                               | 0.3            | 3.4                  | 0              |
| <b>Infecciones e infestaciones</b>                      |                                  |                |                      |                |
| Infección del tracto respiratorio superior <sup>k</sup> | 20                               | 0.3            | 8                    | 0.3            |

La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v4.

<sup>a</sup> Incluye malestar abdominal, dolor abdominal inferior y dolor abdominal superior.

<sup>b</sup> Incluye enfermedad de reflujo gastroesofágico.

<sup>c</sup> Incluye astenia.

<sup>d</sup> Incluye hepatotoxicidad, aumento de ALT, aumento de AST, aumento de fosfatasa alcalina en sangre, aumento de gamma-glutamyl transferasa, hepatitis autoinmune, aumento de bilirrubina en sangre, lesión hepática inducida por el fármaco, aumento de enzimas hepáticas, hepatitis, hiperbilirrubinemia, aumento en las pruebas de la función hepática, anomalías en las pruebas de la función hepática, aumento de transaminasas e insuficiencia hepática.

<sup>e</sup> Incluye inflamación de la mucosa, aftas y ulceraciones orales.

<sup>f</sup> Incluye dermatitis, dermatitis acneiforme, dermatitis bullosa, erupción exfoliativa, erupción eritematosa, erupción folicular, erupción macular, erupción máculopapular, erupción papular y erupción prurítica.

<sup>g</sup> Incluye aumento de la presión arterial y aumento de la presión arterial sistólica.

<sup>h</sup> Incluye hipotiroidismo primario.

<sup>i</sup> Incluye dolor de espalda, dolor óseo, dolor musculoesquelético en el pecho, malestar musculoesquelético, mialgia, dolor de cuello, dolor de extremidades y dolor espinal.

<sup>j</sup> Incluye tos productiva.

<sup>k</sup> Incluye nasofaringitis, faringitis y rinitis.

**Tabla 26: Valores de laboratorio que empeoraron desde la condición basal a en >20% de los pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®) y cabozantinib - CHECKMATE-9ER**

| Anormalidad de laboratorio    | OPDIVO y cabozantinib |                | Sunitinib      |                |
|-------------------------------|-----------------------|----------------|----------------|----------------|
|                               | Grados 1-4 (%)        | Grados 3-4 (%) | Grados 1-4 (%) | Grados 3-4 (%) |
| <b>Química</b>                |                       |                |                |                |
| Aumento de ALT                | 79                    | 9.8            | 39             | 3.5            |
| Aumento de AST                | 77                    | 7.9            | 57             | 2.6            |
| Hipofosfatemia                | 69                    | 28             | 48             | 10             |
| Hipocalcemia                  | 54                    | 1.9            | 24             | 0.6            |
| Hipomagnesemia                | 47                    | 1.3            | 25             | 0.3            |
| Hiperglucemia                 | 44                    | 3.5            | 44             | 1.7            |
| Hiponatremia                  | 43                    | 11             | 36             | 12             |
| Aumento de lipasa             | 41                    | 14             | 38             | 13             |
| Aumento de amilasa            | 41                    | 10             | 28             | 6              |
| Aumento de fosfatasa alcalina | 41                    | 2.8            | 37             | 1.6            |
| Aumento de creatinina         | 39                    | 1.3            | 42             | 0.6            |
| Hiperpotasemia                | 35                    | 4.7            | 27             | 1              |
| Hipoglucemia                  | 26                    | 0.8            | 14             | 0.4            |
| <b>Hematología</b>            |                       |                |                |                |
| Linfopenia                    | 42                    | 6.6            | 45             | 10             |
| Trombocitopenia               | 41                    | 0.3            | 70             | 9.7            |
| Anemia                        | 37                    | 2.5            | 61             | 4.8            |
| Leucopenia                    | 37                    | 0.3            | 66             | 5.1            |
| Neutropenia                   | 35                    | 3.2            | 67             | 12             |

<sup>a</sup> La incidencia de cada prueba se basa en el número de pacientes que tuvieron disponible una medición basal de laboratorios y al menos una medición adicional disponible durante el estudio: grupo de OPDIVO y cabozantinib (rango: 170 a 317 pacientes) y grupo de sunitinib (rango: 173 a 311 pacientes).

### **Carcinoma de Células Renales Tratado Previamente CHECKMATE-025**

La seguridad de nivolumab (Opdivo®) fue evaluada en el CHECKMATE-025, un ensayo randomizado, de diseño abierto, en 803 pacientes con RCC avanzado que habían experimentado progresión de la enfermedad durante o después de al menos un régimen de tratamiento anti-angiogénico recibieron nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg durante 60 minutos por infusión intravenosa cada 2 semanas (n=406) o everolimus 10 mg/kg diariamente (n=397) [véase Estudios Clínicos]. La mediana de la duración del tratamiento fue de 5.5 meses (rango: 1 día a 29.6+ meses) en pacientes tratados con OPDIVO y de 3.7 meses (rango: 6 días a 25.7+ meses) en pacientes tratados con everolimus.

La tasa de mortalidad durante el tratamiento o dentro de los 30 días posteriores a la última dosis fue del 4.7% en la rama de nivolumab (Opdivo®). Se produjeron reacciones adversas serias en el 47% de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®). La terapia del estudio fue discontinuada por reacciones adversas en el 16% de los pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®). El 44% de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) tuvieron una interrupción de la dosis por una reacción adversa.

Las reacciones adversas más frecuentes en al menos el 2% de los pacientes fueron lesión renal aguda, derrame pleural, neumonía, diarrea e hipercalcemia. Las reacciones adversas más comunes (≥20%) fueron fatiga, tos, náuseas, erupción, disnea, diarrea, estreñimiento, disminución del apetito, dolor de espalda y artralgia. Las anomalías de laboratorio más comunes que empeoraron en comparación con la condición basal en ≥30% de los pacientes incluyen aumento de creatinina, linfopenia, anemia, aumento de AST, aumento

de fosfatasa alcalina, hiponatremia, aumento de triglicéridos e hiperpotasemia. Además, entre los pacientes con TSH <ULN en condición basal, una mayor proporción de pacientes experimentó una elevación emergente del tratamiento de TSH >ULN en el grupo nivolumab (Opdivo®) en comparación con el grupo de everolimus (26% y 14%, respectivamente).

Las Tablas 27 y 28 sintetizan las reacciones adversas y anormalidades de laboratorio, respectivamente, en el CHECKMATE-025.

**Tabla 27: Reacciones adversas de Grado 1-4 en >15% de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) - CHECKMATE-025**

| Reacción adversa                                  | OPDIVO<br>(n=406) |                   | Everolimus<br>(n=397) |                   |
|---|-------------------|-------------------|-----------------------|-------------------|
|   | Grados 1-4<br>(%) | Grados 3-4<br>(%) | Grados 1-4<br>(%)     | Grados 3-4<br>(%) |
| Reacción adversa                                  | 98                | 56                | 96                    | 62                |
| <b>Generales</b>                                  |                   |                   |                       |                   |
| Fatiga <sup>a</sup>                               | 56                | 6                 | 57                    | 7                 |
| Pirexia   | 17                | 0.7               | 20                    | 0.8               |
| <b>Respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>   |                   |                   |                       |                   |
| Tos/tos productiva                                | 34                | 0                 | 38                    | 0.5               |
| Disnea/disnea de esfuerzo                         | 27                | 3.0               | 31                    | 2.0               |
| Infección respiratoria superior <sup>b</sup>      | 18                | 0                 | 11                    | 0                 |
| <b>Gastrointestinales</b>                         |                   |                   |                       |                   |
| Náuseas   | 28                | 0.5               | 29                    | 1                 |
| Diarrea <sup>c</sup>                              | 25                | 2.2               | 32                    | 1.8               |
| Estreñimiento                                     | 23                | 0.5               | 18                    | 0.5               |
| Vómitos   | 16                | 0.5               | 16                    | 0.5               |
| <b>Piel y tejido subcutáneo</b>                   |                   |                   |                       |                   |
| Erupción <sup>d</sup>                             | 28                | 1.5               | 36                    | 1.0               |
| Prurito/prurito generalizado                      | 19                | 0                 | 14                    | 0                 |
| <b>Metabolismo y nutrición</b>                    |                   |                   |                       |                   |
| Disminución del apetito                           | 23                | 1.2               | 30                    | 1.5               |
| <b>Musculoesqueléticos y del tejido conectivo</b> |                   |                   |                       |                   |
| Artralgia   | 20                | 1.0               | 14                    | 0.5               |
| Dolor de espalda                                  | 21                | 3.4               | 16                    | 2.8               |

La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v4.

<sup>a</sup> Incluye astenia, disminución de la actividad, fatiga y malestar.

<sup>b</sup> Incluye nasofaringitis, faringitis, rinitis e infección de vías respiratorias superiores de origen viral (URI).

<sup>c</sup> Incluye colitis, enterocolitis y gastroenteritis.

<sup>d</sup> Incluye dermatitis, dermatitis acneiforme, erupción eritematosa, erupción generalizada, erupción macular, erupción máculopapular, erupción papular, erupción prurítica, eritema multiforme y eritema.

Otras reacciones adversas clínicamente importantes en el CHECKMATE-025 fueron las siguientes:

**Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración:** edema periférico/edema

**Trastornos gastrointestinales:** dolor/malestar abdominal

**Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo:** dolor de extremidades, dolor musculoesquelético

**Trastornos del sistema nerviosos:** cefalea/migraña, neuropatía periférica

**Investigaciones:** descenso de peso

### Trastornos dérmicos: Palmo-plantar eritrodisestesia

Tabla 28: Valores de laboratorio de Grado 1-4 de empeoramiento respecto del nivel basal<sup>a</sup> en >15% de los pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®) - CHECKMATE-025

| Anormalidad de laboratorio    | OPDIVO         |                | Everolimus     |                |
|-------------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
|                               | Grados 1-4 (%) | Grados 3-4 (%) | Grados 1-4 (%) | Grados 3-4 (%) |
| <b>Hematología</b>            |                |                |                |                |
| Linfopenia                    | 42             | 6              | 53             | 11             |
| Anemia                        | 39             | 8              | 69             | 16             |
| <b>Química</b>                |                |                |                |                |
| Aumento de creatinina         | 42             | 2.0            | 45             | 1.6            |
| Aumento de AST                | 33             | 2.8            | 39             | 1.6            |
| Aumento de fosfatasa alcalina | 32             | 2.3            | 32             | 0.8            |
| Hiponatremia                  | 32             | 7              | 26             | 6              |
| Hiperpotasemia                | 30             | 4.0            | 20             | 2.1            |
| Hipocalcemia                  | 23             | 0.9            | 26             | 1.3            |
| Aumento de ALT                | 22             | 3.2            | 31             | 0.8            |
| Hipercalcemia                 | 19             | 3.2            | 6              | 0.3            |
| <b>Lípidos</b>                |                |                |                |                |
| Aumento de triglicéridos      | 32             | 1.5            | 67             | 11             |
| Aumento de colesterol         | 21             | 0.3            | 55             | 1.4            |

<sup>a</sup> La incidencia de cada análisis se basa en el número de pacientes que tenían disponible una medición de laboratorio basal y al menos una medición de laboratorio durante el estudio: grupo de OPDIVO (rango: 259 a 401 pacientes) y grupo de everolimus (rango: 257 a 376 pacientes).

### Linfoma de Hodgkin Clásico

La seguridad de nivolumab (Opdivo®) fue evaluada en 266 pacientes adultos con cHL (243 pacientes en el CHECKMATE-205 y 23 pacientes en el CHECKMATE-039) [véase *Estudios Clínicos*]. Los pacientes recibieron OPDIVO 3 mg/kg como infusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas hasta la progresión de la enfermedad, el máximo beneficio clínico o una toxicidad inaceptable.

La mediana de la edad fue de 34 años (rango: 18 a 72), el 98% de los pacientes habían recibido HSCT autólogo, ninguno había recibido HSCT alogénico, y el 74% había recibido brentuximab vedotina. La mediana del número de regímenes sistémicos previos fue 4 (rango: 2 a 15). Los pacientes recibieron una mediana de 23 dosis (ciclos) de nivolumab (Opdivo®) (rango: 1 a 48), con una mediana de la duración de la terapia de 11 meses (rango: 0 a 23 meses).

Once pacientes murieron por causas no relacionadas a la progresión de la enfermedad: 3 por reacciones adversas dentro de los 30 días posteriores a la última dosis de nivolumab, 2 por infección de 8 a 9 meses después de completar nivolumab, y 6 por complicaciones del HSCT alogénico. Se produjeron reacciones adversas serias en el 26% de los pacientes. Se produjeron retrasos de la dosis por reacciones adversas en el 34% de los pacientes. OPDIVO se suspendió debido a reacciones adversas en el 7% de los pacientes.

Las reacciones adversas serias más frecuentes informadas en ≥1% de los pacientes fueron neumonía, reacciones relacionadas con la infusión, pirexia, colitis o diarrea, derrame pleural, neumonitis y erupción cutánea. Las reacciones adversas más comunes (≥20%)

entre todos los pacientes fueron infección del tracto respiratorio superior, fatiga, tos, diarrea, pirexia, dolor musculoesquelético, erupción cutánea, náuseas y prurito.

Las Tablas 29 y 30 sintetizan las reacciones adversas y anomalías de laboratorio, respectivamente, en el CHECKMATE-205 y el CHECKMATE-039.

**Tabla 29: Reacciones Adversas que ocurrieron en  $\geq 10\%$  de los pacientes con cHL - CHECKMATE-205 y CHECKMATE-039**

| Reacción Adversa <sup>a</sup>  | OPDIVO (n=266)       |                |
|--|----------------------|----------------|
|  | Todos los Grados (%) | Grados 3-4 (%) |
| <b>Infecciones</b>   |                      |                |
| Infección del tracto respiratorio superior <sup>b</sup>              | 44                   | 0.8            |
| Neumonía bronconeumonía <sup>c</sup>                                 | 13                   | 3.8            |
| Congestión nasal   | 11                   | 0              |
| <b>Generales</b>   |                      |                |
| Fatiga <sup>d</sup>  | 39                   | 1.9            |
| Pirexia  | 29                   | <1             |
| <b>Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos</b>                      |                      |                |
| Tos/tos productiva   | 36                   | 0              |
| Disea/disea de esfuerzo  | 15                   | 1.5            |
| <b>Gastrointestinales</b>  |                      |                |
| Diarrea <sup>e</sup>   | 33                   | 1.5            |
| Náuseas  | 20                   | 0              |
| Vómitos  | 19                   | <1             |
| Dolor abdominal <sup>f</sup>   | 16                   | <1             |
| Estreñimiento  | 14                   | 0.4            |
| <b>Musculoesqueléticos y Tejido Conectivo</b>                        |                      |                |
| Dolor musculoesquelético <sup>g</sup>                                | 26                   | 1.1            |
| Artralgia  | 16                   | <1             |
| <b>Piel y Tejido Subcutáneo</b>                                      |                      |                |
| Erupción <sup>h</sup>  | 24                   | 1.5            |
| Prurito  | 20                   | 0              |
| <b>Sistema Nervioso</b>  |                      |                |
| Cefalea  | 17                   | <1             |
| Neuropatía periférica <sup>i</sup>                                   | 12                   | <1             |
| <b>Lesiones, Intoxicación y Complicaciones de los Procedimientos</b> |                      |                |
| Reacción relacionada con la infusión                                 | 14                   | <1             |
| <b>Endocrinos</b>  |                      |                |
| Hipotiroidismo/tiroiditis  | 12                   | 0              |

La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v4.

<sup>a</sup> Incluye eventos que ocurrieron hasta 30 días después de la última dosis de nivolumab, independientemente de la causalidad. Luego de una reacción adversa mediada por la respuesta inmune, se incluyeron las reacciones que le siguieron a la reinstauración de nivolumab si se produjeron hasta 30 días después de completado el régimen inicial de nivolumab.

<sup>b</sup> Incluye nasofaringitis, faringitis, rinitis y sinusitis.

<sup>c</sup> Incluye neumonía bacteriana, neumonía micoplásmica y neumonía por *Pneumocystis jirovecii*.

<sup>d</sup> Incluye astenia.

<sup>e</sup> Incluye colitis.

<sup>f</sup> Incluye malestar abdominal y dolor abdominal superior.

<sup>g</sup> Incluye dolor de espalda, dolor óseo, dolor de pecho musculoesquelético, malestar musculoesquelético, mialgia, dolor de cuello y dolor de extremidades.

<sup>h</sup> Incluye dermatitis, dermatitis acneliforme, dermatitis exfoliativa, y erupción descrita como macular, papular, máculopapular, prurítica, exfoliativa o acneliforme.

<sup>i</sup> Incluye hiperestesia, hipoestesia, parestesia, disestesia, neuropatía motriz periférica, neuropatía sensorial periférica y polineuropatía. Estos números son específicos para eventos emergentes del tratamiento.

**Información adicional sobre reacciones adversas clínicamente importantes:**

**Neumonitis mediada por la respuesta inmune:** En los ensayos CHECKMATE-205 y CHECKMATE-039, se produjo neumonitis, incluida enfermedad pulmonar intersticial, en el

529

Acta No. 06 de 2025 SEMPB Cuarta parte  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

6.0% (16/266) de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®). Se produjo neumonitis mediada por la respuesta inmune en el 4.9% (13/266) de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) (un caso de Grado 3 y doce casos de Grado 2). La mediana del tiempo hasta su presentación fue de 4.5 meses (rango: 5 días a 12 meses). Los trece pacientes recibieron corticosteroides sistémicos, y se observó la resolución en doce de ellos. Cuatro pacientes discontinuaron permanentemente nivolumab (Opdivo®) debido a neumonitis. Ocho pacientes continuaron nivolumab (Opdivo®) (tres después de un retraso de la dosis), de los cuales dos presentaron recurrencia de la neumonitis.

**Neuropatía periférica:** Se reportó neuropatía periférica emergente del tratamiento en el 12% (31/266) de todos los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®). Veintiocho pacientes (11%) tuvieron neuropatía periférica de nuevo inicio, y 3 pacientes tuvieron empeoramiento de la neuropatía desde la condición basal. La mediana del tiempo hasta el inicio fue de 50 días (rango: 1 a 309 días).

**Complicaciones del HSCT Alogénico tras nivolumab (Opdivo®):**

De los 17 pacientes con cHL de los ensayos CHECKMATE-205 y CHECKMATE-039 que se sometieron a un HSCT alogénico después del tratamiento con nivolumab (Opdivo®), 6 pacientes (35%) murieron por complicaciones relacionadas con el trasplante. Se produjeron cinco muertes en el contexto de GVHD severa (Grado 3 a 4) o refractaria. Se produjo GVHD hiperaguda en 2 pacientes (12%), y se reportó GVHD de Grado 3 o superior en 5 pacientes (29%). Se produjo VOD hepática en 1 paciente, que recibió HSCT alogénico acondicionado de intensidad reducida y falleció por GVHD y falla multiorgánica.

La Tabla 30 sintetiza las anormalidades de laboratorio en pacientes con cHL. Las anormalidades de laboratorio emergentes del tratamiento más frecuentes ( $\geq 20\%$ ) incluyeron citopenias, anormalidades de la función hepática y aumento de lipasa. Otros hallazgos comunes ( $\geq 10\%$ ) incluyeron aumento de creatinina, anormalidades electrolíticas y aumento de amilasa.

**Tabla 30: Anormalidades de laboratorio que empeoraron desde la condición basal a en  $\geq 10\%$  de los pacientes CHECKMATE-205 y CHECKMATE-039**

| Anormalidad de Laboratorio    | OPDIVO <sup>a</sup><br>(n=266)       |                             |
|-------------------------------|--------------------------------------|-----------------------------|
|                               | Todos los Grados<br>(%) <sup>b</sup> | Grados 3-4 (%) <sup>b</sup> |
| <b>Hematología</b>            |                                      |                             |
| Leucopenia                    | 38                                   | 4.5                         |
| Neutropenia                   | 37                                   | 5                           |
| Trombocitopenia               | 37                                   | 3.0                         |
| Linfopenia                    | 32                                   | 11                          |
| Anemia                        | 26                                   | 2.6                         |
| <b>Química<sup>c</sup></b>    |                                      |                             |
| Aumento de AST                | 33                                   | 2.6                         |
| Aumento de ALT                | 31                                   | 3.4                         |
| Aumento de lipasa             | 22                                   | 9                           |
| Aumento de fosfatasa alcalina | 20                                   | 1.5                         |
| Hiponatremia                  | 20                                   | 1.1                         |
| Hipopotasemia                 | 16                                   | 1.9                         |
| Aumento de creatinina         | 16                                   | <1                          |
| Hipocalcemia                  | 15                                   | <1                          |
| Hiperpotasemia                | 15                                   | 1.5                         |
| Hipomagnesemia                | 14                                   | <1                          |
| Aumento de amilasa            | 13                                   | 1.5                         |
| Aumento de bilirrubina        | 11                                   | 1.5                         |

<sup>a</sup> La incidencia de cada prueba se basa en el número de pacientes que tuvieron una medición de laboratorio basal y al menos una medición de laboratorio durante el estudio: rango: 203 a 266 pacientes.

<sup>b</sup> Incluye eventos que ocurrieron hasta 30 días después de la última dosis de nivolumab. Luego de una reacción adversa mediada por la respuesta inmune, se incluyeron las reacciones que le siguieron a la reinstauración de nivolumab si se produjeron dentro de los 30 días de completado el régimen inicial de nivolumab.

<sup>c</sup> Además, en la población de seguridad, se reportó hiperglucemia en ayunas (todas de Grado 1-2) en 27 de 69 (39%) pacientes evaluables e hipoglucemia en ayunas (todas de Grado 1-2) en 11 de 69 (16%).

## Carcinoma de Células Escamosas de Cabeza y Cuello

La seguridad de nivolumab (Opdivo®) fue evaluada en el CHECKMATE-141, un ensayo randomizado, con control activo, abierto, multicéntrico, en pacientes con SCCHN recurrente o metastásico y progresión durante o dentro de los 6 meses después de haber recibido una terapia previa basada en platino [véase Estudios Clínicos].

El ensayo excluyó a pacientes con enfermedad autoinmune activa, afecciones médicas que requirieran inmunosupresión sistémica, o carcinoma recurrente o metastásico de nasofaringe, carcinoma de células escamosas de histología primaria desconocida, de glándulas salivales o de histologías no escamosas (por ejemplo, melanoma de mucosa). Los pacientes recibieron nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg por infusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas (n=236) o un agente a elección del investigador de cetuximab (dosis inicial intravenosa de 400 mg/m<sup>2</sup>, seguida por 250 mg/m<sup>2</sup> semanalmente), o metotrexato (40 a 60 mg/m<sup>2</sup> por vía intravenosa semanalmente), o docetaxel (30 a 40 mg/m<sup>2</sup> por vía intravenosa semanalmente). La mediana de la duración de la exposición a nivolumab fue de 1.9 meses (rango: 1 día a 16.1+ meses) en pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®). En este ensayo, el 18% de los pacientes recibieron nivolumab (Opdivo®) durante >6 meses y el 2.5% de los pacientes recibieron nivolumab (Opdivo®) durante >1 año.

La mediana de la edad de todos los pacientes randomizados fue de 60 años (rango: 28 a 83); el 28% de los pacientes del grupo de nivolumab (Opdivo®) tenían ≥65 años de edad, y

el 37% del grupo comparador tenían  $\geq 65$  años de edad; el 83% eran de sexo masculino, y el 83% blancos, el 12% asiáticos y el 4% negros. El estado funcional ECOG en condición basal fue 0 (20%) o 1 (78%); el 45% de los pacientes recibieron una sola línea de terapia sistémica previa, mientras que el 55% restante de los pacientes recibieron dos o más líneas de terapia previas, y el 90% recibió radioterapia previa.

Se produjeron reacciones adversas serias en el 49% de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®). Nivolumab (Opdivo®) fue discontinuado en el 14% de los pacientes y fue demorado en el 24% de los pacientes por una reacción adversa. Las reacciones adversas y anormalidades de laboratorio ocurridas en pacientes con SCCHN generalmente fueron similares a las ocurridas en pacientes con melanoma y NSCLC.

Las reacciones adversas serias más frecuentes reportadas en  $\geq 2\%$  de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) fueron neumonía, disnea, insuficiencia respiratoria, infección de las vías respiratorias y septicemia. Las reacciones adversas más comunes ocurridas en  $>10\%$  de los pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®) y con mayor incidencia que con el agente a elección del investigador fueron tos y disnea.

Las anormalidades de laboratorio más comunes ocurridas en  $\geq 10\%$  de los pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®) y con mayor incidencia que con el agente a elección del investigador fueron aumento de fosfatasa alcalina, aumento de amilasa, hipercalcemia, hiperpotasemia y aumento de TSH.

### Carcinoma Urotelial

#### Tratamiento adyuvante del carcinoma urotelial

La seguridad de nivolumab (Opdivo®) se evaluó en el CHECKMATE-274, un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, de nivolumab (Opdivo®) adyuvante versus placebo en pacientes adultos que se sometieron a resección radical del UC originado en la vejiga o el tracto urinario superior (pelvis renal o uréter) y presentaron alto riesgo de recurrencia [véase Estudios Clínicos]. Los pacientes recibieron nivolumab (Opdivo®) 240 mg por infusión intravenosa durante 30 minutos cada 2 semanas (n=351) o placebo (n=348) hasta la recurrencia o toxicidad inaceptable durante un máximo de 1 año. La mediana de duración del tratamiento con nivolumab (Opdivo®) fue de 8.8 meses (rango: 0 a 12.5).

Se produjeron reacciones adversas serias en el 30% de los pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®). La reacción adversa sería más frecuente notificada en  $\geq 2\%$  de los pacientes fue la infección del tracto urinario. Se produjeron reacciones adversas mortales en el 1% de los pacientes, que incluyeron eventos de neumonitis (0.6%). Nivolumab (Opdivo®) se discontinuó por reacciones adversas en el 18% de los pacientes. Nivolumab (Opdivo®) se retrasó por reacciones adversas en el 33% de los pacientes.

Las reacciones adversas más frecuentes (notificadas en  $\geq 20\%$  de los pacientes) fueron erupción cutánea, fatiga, diarrea, prurito, dolor musculoesquelético e infección del tracto urinario.

Las Tablas 31 y 32 resumen las reacciones adversas y anormalidades de laboratorio, respectivamente, en el ensayo CHECKMATE-274.

Tabla 31: Reacciones adversas reportadas en  $\geq 10\%$  de los pacientes - CHECKMATE-274

| Reacción adversa  | OPDIVO<br>(n=351)       |                   | Placebo<br>(n=348)      |                   |
|---|-------------------------|-------------------|-------------------------|-------------------|
|   | Todos los<br>grados (%) | Grados 3-4<br>(%) | Todos los<br>grados (%) | Grados 3-4<br>(%) |
| <b>Piel y tejido subcutáneo</b>                         |                         |                   |                         |                   |
| Erupción dérmica <sup>a</sup>                           | 36                      | 1.7               | 19                      | 0.3               |
| Prurito   | 30                      | 0                 | 16                      | 0                 |
| <b>Generales</b>  |                         |                   |                         |                   |
| Fatiga / astenia  | 36                      | 1.1               | 32                      | 0.3               |
| Pirexia   | 10                      | 0.3               | 10                      | 0.3               |
| <b>Gastrointestinales</b>                               |                         |                   |                         |                   |
| Diarrea <sup>b</sup>                                    | 30                      | 2.8               | 27                      | 1.7               |
| Náusea  | 16                      | 0.6               | 13                      | 0                 |
| Dolor abdominal <sup>c</sup>                            | 15                      | 0.9               | 15                      | 0.6               |
| Constipación  | 13                      | 0.3               | 15                      | 0.3               |
| <b>Musculoesqueléticas y del tejido conectivo</b>       |                         |                   |                         |                   |
| Dolor musculoesquelético <sup>d</sup>                   | 28                      | 0.6               | 24                      | 0.9               |
| Artralgia   | 11                      | 0.3               | 13                      | 0                 |
| <b>Infecciones</b>                                      |                         |                   |                         |                   |
| Infección del tracto urinario <sup>e</sup>              | 22                      | 6                 | 23                      | 9                 |
| Infección del tracto respiratorio superior <sup>f</sup> | 16                      | 0.3               | 16                      | 0.6               |
| <b>Endocrinas</b>                                       |                         |                   |                         |                   |
| Hipertiroidismo   | 11                      | 0                 | 1.1                     | 0                 |
| Hipotiroidismo  | 11                      | 0                 | 2.3                     | 0                 |
| <b>Trastornos renales y urinarios</b>                   |                         |                   |                         |                   |
| Falla renal <sup>g</sup>                                | 17                      | 1.7               | 16                      | 0.9               |
| <b>Respiratorias, torácicas y mediastínicas</b>         |                         |                   |                         |                   |
| Tos <sup>h</sup>  | 14                      | 0                 | 11                      | 0                 |
| Disnea <sup>i</sup>                                     | 11                      | 0.3               | 6                       | 0.3               |
| <b>Metabolismo y nutrición</b>                          |                         |                   |                         |                   |
| Disminución del apetito                                 | 13                      | 0.9               | 7                       | 0.3               |
| <b>Trastornos del sistema nervioso</b>                  |                         |                   |                         |                   |
| Mareos <sup>j</sup>                                     | 11                      | 0.3               | 9                       | 0                 |
| <b>Hepatobiliares</b>                                   |                         |                   |                         |                   |
| Hepatitis <sup>k</sup>                                  | 11                      | 4                 | 8                       | 0.6               |

La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v4.

a Incluye acné, ampollas, dermatitis, dermatitis acneiforme, dermatitis alérgica, dermatitis contacto, eccema, eccema asteatótico, eccema numular, eritema, eritema multiforme, liquen escleroso, queratosis liquenoide, penfigoide, reacción de fotosensibilidad, trastorno de pigmentación, psoriasis, erupción cutánea, erupción eritematosa, erupción macular, erupción máculopapular, erupción papular, erupción pruriginosa, rosácea, exfoliación cutánea, lesión cutánea, reacción cutánea, erupción cutánea tóxica y urticaria.

b Incluye colitis, colitis microscópica, diarrea, duodenitis, enteritis y enterocolitis inmunomediada.

c Incluye dolor abdominal, malestar abdominal, sensibilidad abdominal, y dolor abdominal superior e inferior.

d Incluye dolor musculoesquelético, dolor de espalda, dolor óseo, dolor torácico musculoesquelético, malestar musculoesquelético, mialgia, dolor de cuello, dolor en las extremidades y dolor de columna.

e Incluye cistitis, infección del tracto urinario por *escherichia*, pielonefritis, pielonefritis aguda, pielonefritis crónica, uretritis, infección del tracto urinario, infección bacteriana del tracto urinario, infección estafilocócica del tracto urinario y urosepsis.

f Incluye infección del tracto respiratorio superior, nasofaringitis, faringitis y rinitis.

g Incluye lesión renal aguda, nefritis autoinmune, aumento de creatinina en sangre, disminución de la tasa de filtración glomerular, nefritis inmunomediada, nefritis, insuficiencia renal y deterioro renal.

h Incluye tos, tos productiva y síndrome de tos de las vías respiratorias superiores.

i Incluye disnea y disnea de esfuerzo.

j Incluye mareos, mareos posturales y vértigo.

k Incluye aumento de aspartato aminotransferasa, aumento de alanina aminotransferasa, aumento de bilirrubina en sangre, colangitis, daño hepático inducido por fármacos, insuficiencia hepática, función hepática anormal

**Tabla 32: Anormalidades de laboratorio que empeoraron desde la condición basal<sup>a</sup> en ≥10% de los pacientes - CHECKMATE-274**

| Anormalidad de laboratorio       | OPDIVO<br>(n=351)       |                   | Placebo<br>(n=348)      |                   |
|----------------------------------|-------------------------|-------------------|-------------------------|-------------------|
|                                  | Todos los<br>grados (%) | Grados 3-4<br>(%) | Todos los<br>grados (%) | Grados 3-4<br>(%) |
| <b>Química</b>                   |                         |                   |                         |                   |
| Aumento de creatinina            | 36                      | 1.7               | 36                      | 2.6               |
| Aumento de amilasa               | 34                      | 8                 | 23                      | 3.2               |
| Aumento de lipasa                | 33                      | 12                | 31                      | 10                |
| Hiperpotasemia                   | 32                      | 5                 | 30                      | 6                 |
| Aumento de fosfatasa<br>alcalina | 24                      | 2.3               | 15                      | 0.6               |
| Aumento de AST                   | 24                      | 3.5               | 16                      | 0.9               |
| Aumento de ALT                   | 23                      | 2.9               | 15                      | 0.6               |
| Hiponatremia                     | 22                      | 4.1               | 17                      | 1.8               |
| Hipocalcemia                     | 17                      | 1.2               | 11                      | 0.9               |
| Hipomagnesemia                   | 16                      | 0                 | 9                       | 0                 |
| Hipercalcemia                    | 12                      | 0.3               | 8                       | 0.3               |
| <b>Hematología</b>               |                         |                   |                         |                   |
| Linfopenia                       | 33                      | 2.9               | 27                      | 1.5               |
| Anemia                           | 30                      | 1.4               | 28                      | 0.9               |
| Neutropenia                      | 11                      | 0.6               | 10                      | 0.3               |

<sup>a</sup> La incidencia de cada análisis se basa en el número de pacientes que tuvieron disponible una medición de laboratorio en condición basal y al menos una durante el estudio: grupo de OPDIVO (rango: 322 a 348 pacientes) y grupo de placebo (rango: 312 a 341 pacientes).

### Cáncer Colorrectal Metastásico MSI-H o dMMR

La seguridad de nivolumab (Opdivo®) administrado como monoterapia o en combinación con ipilimumab se evaluó en el CHECKMATE-142, un ensayo multicéntrico, no randomizado, de múltiples cohortes paralelas, abierto [véase *Estudios Clínicos*]. En el CHECKMATE-142, 74 pacientes con mCRC recibieron nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg por infusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad intolerable, y 119 pacientes con mCRC recibieron nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg e ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas por 4 dosis, luego nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg cada 2 semanas hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable.

En la cohorte de nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab, se produjeron reacciones adversas serias en el 47% de los pacientes. El tratamiento fue discontinuado en el 13% de los pacientes, y demorado en el 45% de los pacientes por una reacción adversa. Las

534

Acta No. 06 de 2025 SEMPB Cuarta parte  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

reacciones adversas serias más frecuentes reportadas en  $\geq 2\%$  de los pacientes fueron colitis/diarrea, eventos hepáticos, dolor abdominal, lesión renal aguda, pirexia y deshidratación. Las reacciones adversas más frecuentes (reportadas en  $\geq 20\%$  de los pacientes) fueron fatiga, diarrea, pirexia, dolor musculoesquelético, dolor abdominal, prurito, náuseas, erupción, disminución del apetito y vómitos.

Las Tablas 33 y 34 sintetizan las reacciones adversas y anormalidades de laboratorio, respectivamente, en el CHECKMATE-142. En función del diseño del CHECKMATE-142, los datos a continuación no se pueden utilizar para identificar diferencias estadísticamente significativas entre las dos cohortes resumidas a continuación para cualquier reacción adversa.

**Tabla 33: Reacciones Adversas que ocurrieron en  $\geq 10\%$  de los pacientes - CHECKMATE-142**

| Reacción Adversa  | OPDIVO<br>(n=74)     |                | OPDIVO más Ipilimumab<br>(n=119) |                |
|---|----------------------|----------------|----------------------------------|----------------|
|   | Todos los Grados (%) | Grados 3-4 (%) | Todos los Grados (%)             | Grados 3-4 (%) |
| <b>Generales</b>  |                      |                |                                  |                |
| Fatiga <sup>a</sup>                                     | 54                   | 5              | 49                               | 6              |
| Pirexia   | 24                   | 0              | 36                               | 0              |
| Edema <sup>b</sup>                                      | 12                   | 0              | 7                                | 0              |
| <b>Gastrointestinales</b>                               |                      |                |                                  |                |
| Diarrea   | 43                   | 2.7            | 45                               | 3.4            |
| Dolor abdominal <sup>c</sup>                            | 34                   | 2.7            | 30                               | 5              |
| Náuseas   | 34                   | 1.4            | 26                               | 0.8            |
| Vómitos   | 28                   | 4.1            | 20                               | 1.7            |
| Constipación  | 20                   | 0              | 15                               | 0              |
| <b>Musculoesqueléticos y Tejido Conectivo</b>           |                      |                |                                  |                |
| Dolor musculoesquelético <sup>d</sup>                   | 28                   | 1.4            | 36                               | 3.4            |
| Artralgia   | 19                   | 0              | 14                               | 0.8            |
| <b>Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos</b>         |                      |                |                                  |                |
| Tos   | 26                   | 0              | 19                               | 0.8            |
| Disnea  | 8                    | 1              | 13                               | 1.7            |
| <b>Piel y Tejido Subcutáneo</b>                         |                      |                |                                  |                |
| Erupción <sup>e</sup>                                   | 23                   | 1.4            | 25                               | 4.2            |
| Prurito   | 19                   | 0              | 28                               | 1.7            |
| Piel seca   | 7                    | 0              | 11                               | 0              |
| <b>Infecciones</b>                                      |                      |                |                                  |                |
| Infección del tracto respiratorio superior <sup>f</sup> | 20                   | 0              | 9                                | 0              |
| <b>Endocrinos</b>                                       |                      |                |                                  |                |
| Hiperglucemia   | 19                   | 2.7            | 6                                | 1              |
| Hipotiroidismo  | 5                    | 0              | 14                               | 0.8            |
| Hipertiroidismo   | 4                    | 0              | 12                               | 0              |
| <b>Sistema Nervioso</b>                                 |                      |                |                                  |                |
| Cefalea   | 16                   | 0              | 17                               | 1.7            |
| Mareos  | 14                   | 0              | 11                               | 0              |
| <b>Metabolismo y Nutrición</b>                          |                      |                |                                  |                |
| Disminución del apetito                                 | 14                   | 1.4            | 20                               | 1.7            |
| <b>Trastornos psiquiátricos</b>                         |                      |                |                                  |                |
| Insomnio  | 9                    | 0              | 13                               | 0.8            |
| <b>Investigaciones</b>                                  |                      |                |                                  |                |
| Descenso de peso  | 8                    | 0              | 10                               | 0              |

La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v4.

<sup>a</sup> Incluye astenia.

<sup>b</sup> Incluye edema periférico e inflamación periférica.

<sup>c</sup> Incluye dolor abdominal superior, dolor abdominal inferior y malestar abdominal.

<sup>d</sup> Incluye dolor de espalda, dolor en extremidades, mialgia, dolor de cuello y dolor óseo.

<sup>e</sup> Incluye dermatitis, dermatitis acneiforme, y erupción descrita como máculopapular, eritematosa y generalizada.

<sup>f</sup> Incluye nasofaringitis y rinitis.

**Reacciones adversas clínicamente importantes reportadas en <10% de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab fueron encefalitis (0.8%), miositis necrotizante (0.8%) y uveítis (0.8%).**

**Tabla 34: Anormalidades de laboratorio que empeoraron desde la condición basal<sup>a</sup> en ≥10% de los pacientes - CHECKMATE-142**

| Anormalidad de Laboratorio    | OPDIVO (n=74)        |                | OPDIVO más Ipilimumab (n=119) |                |
|-------------------------------|----------------------|----------------|-------------------------------|----------------|
|                               | Todos los Grados (%) | Grados 3-4 (%) | Todos los Grados (%)          | Grados 3-4 (%) |
| <b>Hematología</b>            |                      |                |                               |                |
| Anemia                        | 50                   | 7              | 42                            | 9              |
| Linfopenia                    | 36                   | 7              | 25                            | 6              |
| Neutropenia                   | 20                   | 4.3            | 18                            | 0              |
| Trombocitopenia               | 16                   | 1.4            | 26                            | 0.9            |
| <b>Química</b>                |                      |                |                               |                |
| Aumento de fosfatasa alcalina | 37                   | 2.8            | 28                            | 5              |
| Aumento de lipasa             | 33                   | 19             | 39                            | 12             |
| Aumento de ALT                | 32                   | 2.8            | 33                            | 12             |
| Aumento de AST                | 31                   | 1.4            | 40                            | 12             |
| Hiponatremia                  | 27                   | 4.3            | 26                            | 5              |
| Hipocalcemia                  | 19                   | 0              | 16                            | 0              |
| Hipomagnesemia                | 17                   | 0              | 18                            | 0              |
| Aumento de amilasa            | 16                   | 4.8            | 36                            | 3.4            |
| Aumento de bilirrubina        | 14                   | 4.2            | 21                            | 5              |
| Hipopotasemia                 | 14                   | 0              | 15                            | 1.8            |
| Aumento de creatinina         | 12                   | 0              | 25                            | 3.6            |
| Hiperpotasemia                | 11                   | 0              | 23                            | 0.9            |

\* La incidencia de cada análisis se basa en el número de pacientes que tuvieron disponible una medición de laboratorio basal y al menos una durante el estudio. El número de pacientes evaluables oscila entre 62 y 71 para la cohorte de OPDIVO, y entre 87 y 114 para la cohorte de OPDIVO más ipilimumab.

### Carcinoma Hepatocelular

La seguridad de nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg cada 2 semanas como monoterapia se evaluó en un subgrupo de 154 pacientes con HCC y cirrosis Child-Pugh Clase A que progresaron con sorafenib o eran intolerantes a dicho fármaco. Estos pacientes se enrolaron en las Cohortes 1 y 2 del CHECKMATE-040, un ensayo multicéntrico, de cohortes múltiples y etiqueta abierta [véase *Estudios Clínicos*]. Los pacientes debían tener un nivel de AST y ALT  $\leq 5$  x ULN y un nivel de bilirrubina total  $< 3$  mg/dL. La mediana de la duración de exposición a nivolumab (Opdivo®) fue de 5 meses (rango: de 0 a 22+ meses). Se produjeron reacciones adversas serias en el 49% de los pacientes. Las reacciones adversas serias más frecuentes reportadas en al menos el 2% de los pacientes fueron pirexia, ascitis, dolor de espalda, deterioro general de la salud física, dolor abdominal, neumonía y anemia.

El perfil de toxicidad observado en estos pacientes con HCC avanzado fue generalmente similar al observado en pacientes con otros tipos de cáncer, a excepción de una mayor incidencia de elevaciones en las transaminasas y los niveles de bilirrubina. El tratamiento con nivolumab (Opdivo®) dio como resultado elevación de AST emergente del tratamiento de Grado 3 ó 4 en 27 pacientes (18%), ALT de Grado 3 ó 4 en 16 pacientes (11%), y bilirrubina de Grado 3 ó 4 en 11 pacientes (7%). Se produjo hepatitis mediada por la respuesta inmune que requirió corticosteroides sistémicos en 8 pacientes (5%).

La seguridad de nivolumab (Opdivo®) 1 mg/kg en combinación con ipilimumab 3 mg/kg se evaluó en un subgrupo que comprendía a 49 pacientes con HCC y cirrosis Child-Pugh Clase A enrolados en la Cohorte 4 del ensayo CHECKMATE-040 que progresaron con sorafenib o eran intolerantes a dicho fármaco. Nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab se

administraron cada 3 semanas por 4 dosis, seguidos de nivolumab (Opdivo®) 240 mg como monoterapia cada 2 semanas hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable. Durante el período de combinación de nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab, 33 de 49 (67%) pacientes recibieron las 4 dosis planificadas de nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab. Durante todo el período de tratamiento, la mediana de la duración de exposición a nivolumab (Opdivo®) fue de 5.1 meses (rango: de 0 a 35+ meses) y a ipilimumab fue de 2.1 meses (rango: de 0 a 4.5 meses). El 47% de los pacientes estuvieron expuestos al tratamiento durante >6 meses, y el 35% de los pacientes estuvieron expuestos al tratamiento durante >1 año. Se produjeron reacciones adversas serias en el 59% de los pacientes. El tratamiento fue discontinuado en el 29% de los pacientes y demorado en el 65% de los pacientes por una reacción adversa.

Las reacciones adversas serias más frecuentes (reportadas en  $\geq 4\%$  de los pacientes) fueron pirexia, diarrea, anemia, aumento de AST, insuficiencia adrenal, ascitis, hemorragia de várices esofágicas, hiponatremia, aumento de bilirrubina en sangre y neumonitis.

Las Tablas 35 y 36 resumen las reacciones adversas y anormalidades de laboratorio, respectivamente, en el CHECKMATE-040. En función del diseño del estudio, los datos a continuación no se pueden utilizar para identificar diferencias estadísticamente significativas entre las cohortes resumidas a continuación para cualquier reacción adversa.

**Tabla 35: Reacciones Adversas ocurridas en  $\geq 10\%$  de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) en combinación con ipilimumab en la Cohorte 4 u nivolumab (Opdivo®) en las Cohortes 1 y 2 del CHECKMATE-040**

| Reacción Adversa   | OPDIVO e Ipilimumab<br>(n=49) |                | OPDIVO<br>(n=154)       |                |
|--|-------------------------------|----------------|-------------------------|----------------|
|  | Todos los Grados<br>(%)       | Grados 3-4 (%) | Todos los Grados<br>(%) | Grados 3-4 (%) |
| <b>Trastornos de la Piel y el Tejido Subcutáneo</b>          |                               |                |                         |                |
| Erupción cutánea   | 53                            | 8              | 26                      | 0.6            |
| Prurito  | 53                            | 4              | 27                      | 0.6            |
| <b>Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo</b> |                               |                |                         |                |
| Dolor musculoesquelético                                     | 41                            | 2              | 36                      | 1.9            |
| Artralgia  | 10                            | 0              | 8                       | 0.6            |
| <b>Trastornos Gastrointestinales</b>                         |                               |                |                         |                |
| Diarrea  | 39                            | 4              | 27                      | 1.3            |
| Dolor abdominal  | 22                            | 6              | 34                      | 3.9            |
| Náuseas  | 20                            | 0              | 16                      | 0              |
| Ascitis  | 14                            | 6              | 9                       | 2.6            |
| Constipación   | 14                            | 0              | 16                      | 0              |
| Boca seca  | 12                            | 0              | 9                       | 0              |
| Dispepsia  | 12                            | 2              | 8                       | 0              |
| Vómitos  | 12                            | 2              | 14                      | 0              |
| Estomatitis  | 10                            | 0              | 7                       | 0              |
| Distensión abdominal   | 8                             | 0              | 11                      | 0              |
| <b>Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos</b>   |                               |                |                         |                |
| Tos  | 37                            | 0              | 23                      | 0              |
| Disnea   | 14                            | 0              | 13                      | 1.9            |
| Neumonitis   | 10                            | 2              | 1.3                     | 0.6            |
| <b>Trastornos del Metabolismo y la Nutrición</b>             |                               |                |                         |                |
| Disminución del apetito                                      | 35                            | 2              | 22                      | 1.3            |
| <b>Trastornos Generales</b>                                  |                               |                |                         |                |
| Fatiga   | 27                            | 2              | 38                      | 3.2            |
| Pirexia  | 27                            | 0              | 18                      | 0.6            |
| Malestar   | 18                            | 2              | 6.5                     | 0              |
| Edema  | 16                            | 2              | 12                      | 0              |
| Enfermedad tipo influenza                                    | 14                            | 0              | 9                       | 0              |
| Escalofríos  | 10                            | 0              | 3.9                     | 0              |
| <b>Trastornos del Sistema Nervioso</b>                       |                               |                |                         |                |
| Cefalea  | 22                            | 0              | 11                      | 0.6            |
| Mareos   | 20                            | 0              | 9                       | 0              |
| <b>Trastornos Endocrinos</b>                                 |                               |                |                         |                |
| Hipotiroidismo   | 20                            | 0              | 4.5                     | 0              |
| Insuficiencia adrenal  | 18                            | 4              | 0.6                     | 0              |
| <b>Investigaciones</b>                                       |                               |                |                         |                |
| Disminución de peso  | 20                            | 0              | 7                       | 0              |
| <b>Trastornos Psiquiátricos</b>                              |                               |                |                         |                |
| Insomnio   | 18                            | 0              | 10                      | 0              |
| <b>Trastornos de la Sangre y el Sistema Linfático</b>        |                               |                |                         |                |
| Anemia   | 10                            | 4              | 19                      | 2.6            |
| <b>Infecciones</b>   |                               |                |                         |                |
| Influenza  | 10                            | 2              | 1.9                     | 0              |
| <b>Trastornos Vasculares</b>                                 |                               |                |                         |                |
| Hipotensión  | 10                            | 0              | 0.6                     | 0              |

Las reacciones adversas clínicamente importantes reportadas en <10% de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab fueron hiperglucemia (8%), colitis (4%) y aumento de creatina fosfocinasa en sangre (2%).

**Tabla 36: Anormalidades de laboratorio que empeoraron desde la condición basal<sup>a</sup> en ≥10% de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) en combinación con ipilimumab en la Cohorte 4 u nivolumab (Opdivo®) en las Cohortes 1 y 2 del CHECKMATE-040**

| Anormalidad de Laboratorio    | OPDIVO e Ipilimumab (n=47) |                | OPDIVO*              |                |
|-------------------------------|----------------------------|----------------|----------------------|----------------|
|                               | Todos los Grados (%)       | Grados 3-4 (%) | Todos los Grados (%) | Grados 3-4 (%) |
| <b>Hematología</b>            |                            |                |                      |                |
| Linfopenia                    | 53                         | 13             | 59                   | 15             |
| Anemia                        | 43                         | 4.3            | 49                   | 4.6            |
| Neutropenia                   | 43                         | 9              | 19                   | 1.3            |
| Leucopenia                    | 40                         | 2.1            | 26                   | 3.3            |
| Trombocitopenia               | 34                         | 4.3            | 36                   | 7              |
| <b>Química</b>                |                            |                |                      |                |
| Aumento de AST                | 66                         | 40             | 58                   | 18             |
| Aumento de ALT                | 66                         | 21             | 48                   | 11             |
| Aumento de bilirrubina        | 55                         | 11             | 36                   | 7              |
| Aumento de lipasa             | 51                         | 26             | 37                   | 14             |
| Hiponatremia                  | 49                         | 32             | 40                   | 11             |
| Hipocalcemia                  | 47                         | 0              | 28                   | 0              |
| Aumento de fosfatasa alcalina | 40                         | 4.3            | 44                   | 7              |
| Aumento de amilasa            | 38                         | 15             | 31                   | 6              |
| Hipopotasemia                 | 26                         | 2.1            | 12                   | 0.7            |
| Hiperpotasemia                | 23                         | 4.3            | 20                   | 2.6            |
| Aumento de creatinina         | 21                         | 0              | 17                   | 1.3            |
| Hipomagnesemia                | 11                         | 0              | 13                   | 0              |

\* El denominador usado para calcular la tasa varió de 140 a 152 en función del número de pacientes con un valor basal y al menos un valor luego del tratamiento.

En pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab, se produjo rebrote virológico en 4 de 28 (14%) pacientes y en 2 de 4 (50%) pacientes con infección activa por VHB o VHC en condición basal, respectivamente. En pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) como monoterapia, se produjo rebrote virológico en 5 de 47 (11%) pacientes y en 1 de 32 (3%) pacientes con infección activa por VHB o VHC en condición basal, respectivamente. El rebrote virológico del VHB se definió como un aumento de al menos 1 log en el ADN del VHB para aquellos pacientes con ADN del VHB detectable en condición basal. El rebrote virológico del VHC se definió como un aumento de 1 log en el ARN del VHC respecto de la condición basal.

### Cáncer Esofágico

**Tratamiento Adyuvante del Cáncer Esofágico o de la Unión Gastroesofágica Resecado**  
 La seguridad de nivolumab (Opdivo®) fue evaluada en el CHECKMATE-577, un ensayo aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego, multicéntrico, en 792 pacientes tratados con cáncer esofágico o de la unión gastroesofágica completamente resecado (márgenes negativos) que tenían enfermedad patológica residual luego de la quimiorradioterapia (CRT) [véase Estudios Clínicos]. El ensayo excluyó a pacientes que no recibieron CRT concurrente antes de la cirugía, que tenían enfermedad resecable en estadio IV, enfermedad autoinmune o cualquier afección que requiriera tratamiento sistémico con corticosteroides (>10 mg diarios de prednisona o equivalente) u otros medicamentos inmunosupresores. Los pacientes recibieron nivolumab (Opdivo®) 240 mg o placebo por infusión intravenosa durante 30 minutos cada 2 semanas por 16 semanas, seguido de 480 mg o placebo por infusión intravenosa durante 30 minutos cada 4 semanas comenzando en la Semana 17. Los pacientes fueron tratados hasta la recurrencia de la enfermedad, una toxicidad inaceptable o durante un plazo total de 1 año. La mediana de la duración de la exposición fue de 10.1 meses (rango: <0.1 a 14 meses) en los pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®) y de 9 meses (rango: <0.1 a 15 meses) en los pacientes tratados con

placebo. Entre los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®), el 61% estuvieron expuestos durante >6 meses, y el 54% estuvieron expuestos durante >9 meses.

Se produjeron reacciones adversas serias en el 33% de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®). Una reacción adversa seria reportada en  $\geq 2\%$  de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) fue la neumonitis. Se produjo una reacción adversa mortal de infarto de miocardio en un paciente que recibió nivolumab (Opdivo®).

Nivolumab (Opdivo®) fue discontinuado en el 12% de los pacientes y fue demorado en el 28% de los pacientes por una reacción adversa.

Las Tablas 37 y 38 sintetizan las reacciones adversas y anormalidades de laboratorio, respectivamente, en el CHECKMATE-577.

**Tabla 37: Reacciones Adversas ocurridas en  $\geq 10\%$  de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) - CHECKMATE-577**

| Reacción Adversa                                  | OPDIVO<br>(n=532)    |                | Placebo<br>(n=260)   |                |
|---|----------------------|----------------|----------------------|----------------|
|   | Todos los grados (%) | Grados 3-4 (%) | Todos los grados (%) | Grados 3-4 (%) |
| <b>Reacciones Adversas</b>                        | 96                   | 34             | 93                   | 32             |
| <b>Gastrointestinales</b>                         |                      |                |                      |                |
| Diarrea   | 29                   | 0.9            | 29                   | 0.8            |
| Náuseas   | 23                   | 0.8            | 21                   | 0              |
| Dolor abdominal <sup>a</sup>                      | 17                   | 0.8            | 20                   | 1.5            |
| Vómitos   | 15                   | 0.6            | 16                   | 1.2            |
| Disfagia  | 13                   | 0.8            | 17                   | 3.5            |
| Dispepsia <sup>b</sup>                            | 12                   | 0.2            | 16                   | 0.4            |
| Constipación                                      | 11                   | 0              | 12                   | 0              |
| <b>Generales</b>                                  |                      |                |                      |                |
| Fatiga <sup>c</sup>                               | 34                   | 1.3            | 29                   | 1.5            |
| <b>Respiratorias, Torácicas y Mediastínicas</b>   |                      |                |                      |                |
| Tos <sup>d</sup>                                  | 20                   | 0.2            | 21                   | 0.4            |
| Disnea <sup>e</sup>                               | 12                   | 0.8            | 12                   | 0.4            |
| <b>Dérmicas y del Tejido Subcutáneo</b>           |                      |                |                      |                |
| Erupción cutánea <sup>f</sup>                     | 21                   | 0.9            | 10                   | 0.4            |
| Prurito   | 13                   | 0.4            | 6                    | 0              |
| <b>Investigaciones</b>                            |                      |                |                      |                |
| Disminución de peso                               | 13                   | 0.4            | 9                    | 0              |
| <b>Musculoesqueléticas y del Tejido Conectivo</b> |                      |                |                      |                |
| Dolor musculoesquelético <sup>g</sup>             | 21                   | 0.6            | 20                   | 0.8            |
| Artralgia   | 10                   | 0.2            | 8                    | 0              |
| <b>Metabolismo y Nutrición</b>                    |                      |                |                      |                |
| Disminución del apetito                           | 15                   | 0.9            | 10                   | 0.8            |
| <b>Endocrinas</b>                                 |                      |                |                      |                |
| Hipotiroidismo                                    | 11                   | 0              | 1.5                  | 0              |

<sup>a</sup> Incluye dolor abdominal superior, dolor abdominal inferior y malestar abdominal.

<sup>b</sup> Incluye reflujo gastroesofágico.

<sup>c</sup> Incluye astenia.

<sup>d</sup> Incluye tos productiva.

<sup>e</sup> Incluye disnea de esfuerzo.

<sup>f</sup> Incluye erupción pustular, dermatitis, dermatitis acneliforme, dermatitis alérgica, dermatitis ampollosa, erupción exfoliativa, erupción eritematosa, erupción macular, erupción máculopapular, erupción papular, erupción prurítica.

<sup>g</sup> Incluye dolor de espalda, dolor óseo, dolor de pecho musculoesquelético, malestar musculoesquelético, mialgia, mialgia intercostal, dolor de cuello, dolor de extremidades, dolor espinal.

**Tabla 38: Anormalidades de laboratorio que empeoraron desde la condición basal<sup>a</sup> ocurridas en  $\geq 10\%$  de los pacientes - CHECKMATE-577**

541

Acta No. 06 de 2025 SEMPB Cuarta parte  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

| Anormalidad de Laboratorio            | OPDIVO<br>(n=532)    |                | Placebo<br>(n=260)   |                |
|---------------------------------------|----------------------|----------------|----------------------|----------------|
|                                       | Todos los Grados (%) | Grados 3-4 (%) | Todos los Grados (%) | Grados 3-4 (%) |
| <b>Química</b>                        |                      |                |                      |                |
| Aumento de AST                        | 27                   | 2.1            | 22                   | 0.8            |
| Aumento de fosfatasa alcalina         | 25                   | 0.8            | 18                   | 0.8            |
| Aumento de albúmina                   | 21                   | 0.2            | 18                   | 0              |
| Aumento de ALT                        | 20                   | 1.9            | 16                   | 1.2            |
| Aumento de amilasa                    | 20                   | 3.9            | 13                   | 1.3            |
| Hiponatremia                          | 19                   | 1.7            | 12                   | 1.2            |
| Hiperpotasemia                        | 17                   | 0.8            | 15                   | 1.6            |
| Hipopotasemia                         | 12                   | 1              | 11                   | 1.2            |
| Aumento de transaminasas <sup>a</sup> | 11                   | 1.5            | 6                    | 1.2            |
| <b>Hematología</b>                    |                      |                |                      |                |
| Linfopenia                            | 44                   | 17             | 35                   | 12             |
| Anemia                                | 27                   | 0.8            | 21                   | 0.4            |
| Neutropenia                           | 24                   | 1.5            | 23                   | 0.4            |

<sup>a</sup> La incidencia de cada análisis se basa en el número de pacientes que tuvieron disponible una medición de laboratorio basal y al menos una durante el estudio: grupo de OPDIVO (rango: 163 a 526 pacientes) y grupo de placebo (rango: 86 a 256 pacientes).

<sup>b</sup> Incluye aumento de alanina aminotransferasa y aumento de aspartato aminotransferasa.

### Carcinoma de Células Escamosas de Esófago

La seguridad de nivolumab (Opdivo®) en combinación con quimioterapia o en combinación con ipilimumab se evaluó en el CHECKMATE-648, un ensayo aleatorizado, con control activo, multicéntrico, abierto, en pacientes con CCEE irsecable avanzado, recurrente o metastásico, sin tratamiento previo. Los pacientes recibieron uno de los siguientes tratamientos:

- Nivolumab (Opdivo®) 240 mg los días 1 y 15, 5-FU (fluorouracilo) 800 mg/m<sup>2</sup>/día por vía intravenosa los días 1 a 5 (durante 5 días) y cisplatino 80 mg/m<sup>2</sup> por vía intravenosa el día 1 (de un ciclo de 4 semanas).
- Nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg cada 2 semanas en combinación con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas.
- 5-FU (fluorouracilo) 800 mg/m<sup>2</sup>/día por vía intravenosa los días 1 a 5 (durante 5 días) y cisplatino 80 mg/m<sup>2</sup> por vía intravenosa el día 1 (de un ciclo de 4 semanas).

Entre los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) con quimioterapia, la mediana de duración de tratamiento fue de 5.7 meses (rango: 0.1 a 30.6 meses). Entre los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab, la mediana de duración de tratamiento fue de 2.8 meses (rango: 0 a 24 meses).

Se produjeron reacciones adversas serias en el 62% de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) en combinación con quimioterapia, y en el 69% de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) en combinación con ipilimumab. Las reacciones adversas serias más frecuentes notificadas en ≥2% de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) con quimioterapia fueron neumonía (11%), disfagia (7%), estenosis esofágica (2.9%), insuficiencia renal aguda (2.9%) y pirexia (2.3%). Las reacciones adversas serias más frecuentes notificadas en ≥2% de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab fueron neumonía (10%), pirexia (4.3%), neumonitis (4%), neumonía por aspiración (3.7%), disfagia (3.7%), función hepática anormal (2.5%) y deshidratación (2.5%).

Se produjeron reacciones adversas mortales en 5 (1.6%) pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) en combinación con quimioterapia; estas incluyeron neumonitis, neumatosis intestinal, neumonía e insuficiencia renal aguda, y en 5 (1.6%) pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) en combinación con ipilimumab; estas incluyeron neumonitis, enfermedad pulmonar intersticial, embolia pulmonar y síndrome de distrés respiratorio agudo.

Nivolumab (Opdivo®) y/o la quimioterapia se discontinuaron en el 39% de los pacientes y se retrasaron en el 71% de los pacientes debido a una reacción adversa. Nivolumab (Opdivo®) y/o ipilimumab se discontinuaron en el 23% de los pacientes y se retrasaron en el 46% de los pacientes debido a una reacción adversa.

Las reacciones adversas más comunes informadas en  $\geq 20\%$  de los pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®) en combinación con quimioterapia fueron náuseas, disminución del apetito, fatiga, constipación, estomatitis, diarrea y vómitos. Las reacciones adversas más comunes informadas en  $\geq 20\%$  de los pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®) en combinación con ipilimumab fueron sarpullido, fatiga, pirexia, náuseas, diarrea y constipación.

Las Tablas 39 y 40 resumen las reacciones adversas y las anomalías de laboratorio, respectivamente, en el CHECKMATE-648.

**Tabla 39: Reacciones adversas ocurridas en  $\geq 10\%$  de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) - CHECKMATE-648**

| Reacción adversa                                   | OPDIVO con cisplatino y 5-FU (n=310) |                | OPDIVO e ipilimumab (n=322) |                | Cisplatino y 5-FU (n=304) |                |
|--|--------------------------------------|----------------|-----------------------------|----------------|---------------------------|----------------|
|  | Todos los grados (%)                 | Grados 3-4 (%) | Todos los grados (%)        | Grados 3-4 (%) | Todos los grados (%)      | Grados 3-4 (%) |
| <b>Gastrointestinales</b>                          |                                      |                |                             |                |                           |                |
| Náuseas  | 65                                   | 4.2            | 22                          | 0.6            | 56                        | 2.6            |
| Constipación                                       | 44                                   | 1.0            | 20                          | 0.3            | 43                        | 1.0            |
| Estomatitis <sup>a</sup>                           | 44                                   | 9              | 11                          | 0.6            | 35                        | 3.0            |
| Diarrea  | 29                                   | 2.9            | 22                          | 1.9            | 20                        | 2.0            |
| Vómitos  | 23                                   | 2.3            | 15                          | 1.6            | 19                        | 3.0            |
| Disfagia   | 14                                   | 7              | 12                          | 5              | 12                        | 4.9            |
| Dolor abdominal <sup>b</sup>                       | 13                                   | 1.9            | 10                          | 0.9            | 11                        | 0.7            |
| <b>Metabolismo y nutrición</b>                     |                                      |                |                             |                |                           |                |
| Disminución del apetito                            | 51                                   | 7              | 17                          | 4.0            | 50                        | 6              |
| <b>Generales</b>                                   |                                      |                |                             |                |                           |                |
| Fatiga <sup>c</sup>                                | 47                                   | 3.5            | 28                          | 2.5            | 41                        | 4.9            |
| Pirexia <sup>d</sup>                               | 19                                   | 0.3            | 23                          | 0.9            | 12                        | 0.3            |
| Edema <sup>e</sup>                                 | 16                                   | 0              | 7                           | 0              | 13                        | 0              |
| <b>Sistema nervioso</b>                            |                                      |                |                             |                |                           |                |
| Neuropatía periférica <sup>f</sup>                 | 18                                   | 1.3            | 2.8                         | 0              | 13                        | 1.0            |
| <b>Psiquiátricas</b>                               |                                      |                |                             |                |                           |                |
| Insomnio   | 16                                   | 0              | 8                           | 0              | 10                        | 0.3            |
| <b>Piel y tejido subcutáneo</b>                    |                                      |                |                             |                |                           |                |
| Erupción <sup>g</sup>                              | 16                                   | 0.6            | 31                          | 3.1            | 7                         | 0              |
| Prurito  | 11                                   | 0              | 17                          | 0.9            | 3.6                       | 0              |
| Alopecia   | 10                                   | 0              |                             |                | 11                        | 0              |
| <b>Respiratorias, torácicas y mediastínicas</b>    |                                      |                |                             |                |                           |                |
| Tos <sup>h</sup>                                   | 16                                   | 0.3            | 13                          | 0.3            | 13                        | 0.3            |
| <b>Infecciones e infestaciones</b>                 |                                      |                |                             |                |                           |                |
| Neumonía <sup>i</sup>                              | 13                                   | 5              | 14                          | 8              | 10                        | 2.6            |
| <b>Endocrinas</b>                                  |                                      |                |                             |                |                           |                |
| Hipotiroidismo                                     | 7                                    | 0              | 14                          | 0              | 0.3                       | 0              |
| <b>Investigaciones</b>                             |                                      |                |                             |                |                           |                |
| Disminución de peso                                | 12                                   | 0.6            | 12                          | 1.9            | 11                        | 1.0            |
| <b>Musculoesqueléticas y del tejido conjuntivo</b> |                                      |                |                             |                |                           |                |
| Dolor musculoesquelético <sup>j</sup>              | 11                                   | 0.3            | 14                          | 0.6            | 8                         | 0.3            |

La toxicidad se calificó según los criterios CTCAE del NCI v4.

a Incluye úlcera aftosa, ulceración de la boca e inflamación de mucosas.

b Incluye malestar abdominal, dolor abdominal inferior y dolor abdominal superior.

c Incluye astenia y malestar general.

d Incluye fiebre asociada con el tumor.

e Incluye inflamación, edema generalizado, edema periférico e inflamación periférica.

f Incluye hiperestesia, hipoestesia, neuropatía motora periférica, neuropatía sensitivomotora periférica y neuropatía sensitiva periférica.

g Incluye dermatitis, dermatitis acneiforme, dermatitis alérgica, dermatitis ampollosa, erupción medicamentosa, erupción exfoliativa, erupción eritematosa, erupción folicular, erupción macular, erupción máculopapular, erupción papular y erupción prurítica.

h Incluye tos productiva.

i Incluye neumonía organizada, neumonía bacteriana y neumonía por *Pseudomonas*.

j Incluye dolor de espalda, dolor óseo, dolor de pecho musculoesquelético, migraña, dolor de cuello, dolor de extremidades y dolor espinal.

**Tabla 40: Valores de laboratorio que empeoraron desde la condición basal<sup>a</sup> ocurridas en  $\geq 10\%$  de los pacientes - CHECKMATE-648**

| Anormalidad de laboratorio    | OPDIVO con cisplatino y 5-FU (n=310) |                | OPDIVO e ipilimumab (n=322) |                | Cisplatino y 5-FU (n=304) |                |
|-------------------------------|--------------------------------------|----------------|-----------------------------|----------------|---------------------------|----------------|
|                               | Grados 1-4 (%)                       | Grados 3-4 (%) | Grados 1-4 (%)              | Grados 3-4 (%) | Grados 1-4 (%)            | Grados 3-4 (%) |
| <b>Hematología</b>            |                                      |                |                             |                |                           |                |
| Anemia                        | 81                                   | 21             | 52                          | 7              | 66                        | 14             |
| Linfopenia                    | 67                                   | 23             | 50                          | 13             | 44                        | 8              |
| Neutropenia                   | 61                                   | 18             | 13                          | 1.3            | 48                        | 13             |
| Leucopenia                    | 53                                   | 11             |                             |                | 39                        | 5              |
| Trombocitopenia               | 43                                   | 3.3            | 12                          | 1.0            | 29                        | 2.8            |
| <b>Química</b>                |                                      |                |                             |                |                           |                |
| Hiponatremia                  | 52                                   | 15             | 45                          | 11             | 40                        | 8              |
| Hipocalcemia                  | 43                                   | 3.0            | 32                          | 0              | 23                        | 0.7            |
| Aumento de creatinina         | 41                                   | 2.3            | 15                          | 0.7            | 31                        | 0.7            |
| Hipomagnesemia                | 35                                   | 1.7            | 15                          | 0              | 25                        | 1.8            |
| Hiperglucemia                 | 34                                   | 0              | 43                          | 4.3            | 36                        | 0.8            |
| Hiperpotasemia                | 33                                   | 2.3            | 23                          | 1.6            | 24                        | 0.7            |
| Hipopotasemia                 | 29                                   | 9              | 19                          | 5              | 17                        | 6              |
| Aumento de fosfatasa alcalina | 26                                   | 1.3            | 31                          | 3.3            | 15                        | 0              |
| Aumento de AST                | 23                                   | 3.3            | 39                          | 6              | 11                        | 1.4            |
| Aumento de ALT                | 23                                   | 2.3            | 33                          | 6              | 8                         | 0.7            |
| Hipoglucemia                  | 18                                   | 0.4            | 15                          | 1.2            | 7                         | 0              |
| Hipercalcemia                 | 11                                   | 2.6            | 15                          | 2.0            | 8                         | 0              |

<sup>a</sup> La incidencia de cada análisis se basa en el número de pacientes que tuvieron disponible una medición de laboratorio basal y al menos una durante el estudio: grupo de OPDIVO con cisplatino y 5-FU (rango: 60 a 305 pacientes), grupo de OPDIVO e ipilimumab (rango: 59 a 307 pacientes) o grupo de cisplatino y 5-FU (rango: 56 a 283 pacientes).

### **Cáncer Gástrico, Cáncer de la Unión Gastroesofágica y Adenocarcinoma Esofágico**

La seguridad de nivolumab (Opdivo®) en combinación con quimioterapia se evaluó en el CHECKMATE-649, un ensayo aleatorizado, multicéntrico, de etiqueta abierta, en pacientes con cáncer gástrico, cáncer de la unión gastroesofágica y adenocarcinoma esofágico avanzado o metastásico no tratado previamente [véase *Estudios Clínicos*]. El ensayo excluyó a los pacientes que eran positivos para el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) o que tenían metástasis en el SNC no tratadas. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir nivolumab (Opdivo®) en combinación con quimioterapia o quimioterapia solamente. Los pacientes recibieron uno de los siguientes tratamientos:

- Nivolumab (Opdivo®) 240 mg en combinación con mFOLFOX6 (fluorouracilo, leucovorina y oxaliplatino) cada 2 semanas o mFOLFOX6 cada 2 semanas.
- Nivolumab (Opdivo®) 360 mg en combinación con CapeOX (capecitabina y oxaliplatino) cada 3 semanas o CapeOX cada 3 semanas.

Los pacientes fueron tratados con nivolumab (Opdivo®) en combinación con quimioterapia o quimioterapia solamente hasta la progresión de la enfermedad, una toxicidad inaceptable o un máximo de 2 años. La mediana de la duración de la exposición fue de 6.8 meses (rango: 0 a 33.5 meses) en los pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®) y quimioterapia. Entre los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) y quimioterapia, el 54% estuvo expuesto durante > 6 meses y el 28% estuvo expuesto durante > 1 año.

Se produjeron reacciones adversas mortales en 16 (2.0%) pacientes que fueron tratados con nivolumab (Opdivo®) en combinación con quimioterapia; estas incluyeron neumonitis (4 pacientes), neutropenia febril (2 pacientes), accidente cerebrovascular (2 pacientes), toxicidad gastrointestinal, mucositis intestinal, choque séptico, neumonía, infección, hemorragia gastrointestinal, trombosis de vasos mesentéricos y coagulación intravascular diseminada. Se produjeron reacciones adversas serias en el 52% de los pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®) en combinación con quimioterapia. Se discontinuó nivolumab (Opdivo®) y/o la quimioterapia en el 44% de los pacientes, y se suspendió al menos una dosis en el 76% de los pacientes debido a una reacción adversa.

Las reacciones adversas serias más frecuentes notificadas en  $\geq 2\%$  de los pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®) en combinación con quimioterapia fueron vómitos (3.7%), neumonía (3.6%), anemia (3.6%), pirexia (2.8%), diarrea (2.7%), neutropenia febril (2.6%) y neumonitis (2.4%). Las reacciones adversas más comunes notificadas en  $\geq 20\%$  de los pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®) en combinación con quimioterapia fueron neuropatía periférica, náuseas, fatiga, diarrea, vómitos, disminución del apetito, dolor abdominal, constipación y dolor musculoesquelético.

Las Tablas 41 y 42 resumen las reacciones adversas y las anomalías de laboratorio, respectivamente, en el CHECKMATE-649.

**Tabla 41: Reacciones adversas en  $\geq 10\%$  de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) y quimioterapia - CHECKMATE-649**

| Reacción adversa  | OPDIVO y mFOLFOX6 o CapeOX (n=782) |                | mFOLFOX6 o CapeOX (n=767) |                |
|---|------------------------------------|----------------|---------------------------|----------------|
|   | Todos los Grados (%)               | Grados 3-4 (%) | Todos los Grados (%)      | Grados 3-4 (%) |
| <b>Reacción adversa</b>                                     | 99                                 | 69             | 98                        | 59             |
| <b>Sistema nervioso</b>                                     |                                    |                |                           |                |
| Neuropatía periférica <sup>a</sup>                          | 53                                 | 7              | 46                        | 4.8            |
| Cefalea   | 11                                 | 0.8            | 6                         | 0.3            |
| <b>Gastrointestinales</b>                                   |                                    |                |                           |                |
| Náuseas   | 48                                 | 3.2            | 44                        | 3.7            |
| Diarrea   | 39                                 | 5              | 34                        | 3.7            |
| Vómitos   | 31                                 | 4.2            | 29                        | 4.2            |
| Dolor abdominal <sup>b</sup>                                | 27                                 | 2.8            | 24                        | 2.6            |
| Constipación  | 25                                 | 0.6            | 21                        | 0.4            |
| Estomatitis <sup>c</sup>                                    | 17                                 | 1.8            | 13                        | 0.8            |
| <b>Generales</b>  |                                    |                |                           |                |
| Fatiga <sup>d</sup>   | 44                                 | 7              | 40                        | 5              |
| Pirexia <sup>e</sup>  | 19                                 | 1.0            | 11                        | 0.4            |
| Edema <sup>f</sup>  | 12                                 | 0.5            | 8                         | 0.1            |
| <b>Metabolismo y nutrición</b>                              |                                    |                |                           |                |
| Disminución del apetito                                     | 29                                 | 3.6            | 26                        | 2.5            |
| Hipoalbuminemia <sup>g</sup>                                | 14                                 | 0.3            | 9                         | 0.3            |
| <b>Investigaciones</b>                                      |                                    |                |                           |                |
| Disminución del peso  | 17                                 | 1.3            | 15                        | 0.7            |
| Aumento de lipasa   | 14                                 | 7              | 8                         | 3.7            |
| Aumento de amilasa  | 12                                 | 3.1            | 5                         | 0.4            |
| <b>Musculoesqueléticas y del tejido conectivo</b>           |                                    |                |                           |                |
| Dolor musculoesquelético <sup>h</sup>                       | 20                                 | 1.3            | 14                        | 2.0            |
| <b>Piel y tejido subcutáneo</b>                             |                                    |                |                           |                |
| Erupción cutánea <sup>i</sup>                               | 18                                 | 1.7            | 4.4                       | 0.1            |
| Síndrome de eritrodismestesia palmo-plantar                 | 13                                 | 1.5            | 12                        | 0.8            |
| <b>Respiratorias, torácicas y mediastínicas</b>             |                                    |                |                           |                |
| Tos <sup>j</sup>  | 13                                 | 0.1            | 9                         | 0              |
| <b>Infecciones e infestaciones</b>                          |                                    |                |                           |                |
| Infección de las vías respiratorias superiores <sup>k</sup> | 10                                 | 0.1            | 7                         | 0.1            |

La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v4.

<sup>a</sup> Incluye disestesia, hipoestesia, neuropatía motora periférica, neuropatía sensoriomotora periférica y neuropatía sensorial periférica.

<sup>b</sup> Incluye malestar abdominal, dolor abdominal inferior y dolor abdominal superior.

<sup>c</sup> Incluye úlcera aftosa, ulceración de boca e inflamación mucosal.

<sup>d</sup> Incluye astenia.

<sup>e</sup> Incluye fiebre asociada a tumor.

<sup>f</sup> Incluye inflamación, edema generalizado, edema periférico e inflamación periférica.

<sup>g</sup> Incluye disminución de albúmina en sangre.

<sup>h</sup> Incluye dolor de espalda, dolor óseo, dolor de pecho musculoesquelético, malestar musculoesquelético, mialgia, dolor de cuello, dolor de extremidades y dolor espinal.

<sup>i</sup> Incluye dermatitis, dermatitis acneiforme, dermatitis alérgica, dermatitis ampollosa, erupción medicamentosa, erupción exfoliativa, erupción nodular, erupción eritematosa, erupción macular, erupción máculopapular, erupción papular, erupción prurítica y erupción vesicular.

<sup>j</sup> Incluye tos productiva.

<sup>k</sup> Incluye nasofaringitis, faringitis y rinitis.

**Tabla 42: Valores de laboratorio que empeoraron desde la condición basal a ocurridas en  $\geq 10\%$  de los pacientes - CHECKMATE-649**

| Anormalidad de laboratorio | OPDIVO y mFOLFOX6 o CapeOX (n=782) |                | mFOLFOX6 o CapeOX (n=767) |                |
|----------------------------|------------------------------------|----------------|---------------------------|----------------|
|                            | Grados 1-4 (%)                     | Grados 3-4 (%) | Grados 1-4 (%)            | Grados 3-4 (%) |
| <b>Hematología</b>         |                                    |                |                           |                |
| Neutropenia                | 73                                 | 29             | 62                        | 23             |
| Leucopenia                 | 69                                 | 12             | 59                        | 9              |
| Trombocitopenia            | 68                                 | 7              | 63                        | 4.4            |
| Anemia                     | 59                                 | 14             | 60                        | 10             |
| Linfopenia                 | 59                                 | 12             | 49                        | 9              |
| <b>Química</b>             |                                    |                |                           |                |
| Aumento de AST             | 52                                 | 4.6            | 47                        | 1.9            |
| Hipocalcemia               | 42                                 | 1.6            | 37                        | 1.0            |
| Hiper glucemia             | 41                                 | 3.9            | 38                        | 2.7            |
| Aumento de ALT             | 37                                 | 3.4            | 30                        | 1.9            |
| Hiponatremia               | 34                                 | 6              | 24                        | 5              |
| Hipopotasemia              | 27                                 | 7              | 24                        | 4.8            |
| Hiperbilirrubinemia        | 24                                 | 2.8            | 21                        | 2.0            |
| Aumento de creatinina      | 15                                 | 1.0            | 9                         | 0.5            |
| Hiperpotasemia             | 14                                 | 1.4            | 11                        | 0.7            |
| Hipoglucemia               | 12                                 | 0.7            | 9                         | 0.2            |
| Hipernatremia              | 11                                 | 0.5            | 7.1                       | 0              |

<sup>a</sup> La incidencia de cada análisis se basa en el número de pacientes que tuvieron disponible una medición de laboratorio basal y al menos una medición de laboratorio durante el estudio: grupo de OPDIVO y mFOLFOX6 o CapeOX (rango: 407 a 767 pacientes) o grupo de mFOLFOX6 o CapeOX (rango: 405 a 735 pacientes).

### Inmunogenicidad

Al igual que con todas las proteínas terapéuticas, existe la posibilidad de inmunogenicidad. La detección de la formación de anticuerpos es altamente dependiente de la sensibilidad y especificidad del ensayo. Además, la incidencia observada de positividad de anticuerpos (incluidos anticuerpos neutralizantes) en un ensayo puede ser influenciada por varios factores, que incluyen la metodología del ensayo, la manipulación de muestras, el cronograma de muestreo, las medicaciones concomitantes y la enfermedad subyacente. Por estos motivos, la comparación de la incidencia de anticuerpos contra nivolumab (Opdivo®) con la incidencia de anticuerpos contra otros productos puede ser engañosa.

De los 2085 pacientes que fueron tratados con nivolumab (Opdivo®) como monoterapia en una dosis de 3 mg/kg cada 2 semanas y que fueron evaluables en cuanto a la presencia de anticuerpos anti-nivolumab, el 11% dio positivo para anticuerpos anti-nivolumab emergentes del tratamiento mediante un ensayo de electroquimioluminiscencia (ECL), y el 0.7% tuvo anticuerpos neutralizantes contra nivolumab. No hubo evidencia de una alteración en el perfil de farmacocinética ni un aumento de la incidencia de reacciones relacionadas con la infusión con desarrollo de anticuerpos anti-nivolumab.

De los pacientes con melanoma, carcinoma de células renales avanzado, cáncer colorrectal metastásico, cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico o recurrente, y mesotelioma pleural maligno que fueron tratados con nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab y que fueron evaluables en cuanto a la presencia de anticuerpos anti-nivolumab, la incidencia de anticuerpos antinivolumab fue del 26% (132/516) con nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg seguido por ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas, 36.7% (180/491) y 25.7% (69/269) con nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg cada 2 semanas e ipilimumab 1 mg cada 6 semanas en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas y mesotelioma pleural maligno, respectivamente, y del 38% (149/394) con nivolumab

(Opdivo®) 1 mg/kg seguido por ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas. La incidencia de anticuerpos neutralizantes contra nivolumab fue del 0.8% (4/516) con nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg seguido por ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas, 1.4% (7/491) y 0.7% (2/269) con nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg cada 2 semanas e ipilimumab 1 mg cada 6 semanas en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas y mesotelioma pleural maligno, respectivamente, y del 4.6% (18/394) con nivolumab (Opdivo®) 1 mg/kg seguido por ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas.

De los pacientes con carcinoma hepatocelular que fueron tratados con nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab cada 3 semanas por 4 dosis, seguido por nivolumab (Opdivo®) cada 2 semanas, y que fueron evaluables en cuanto a la presencia de anticuerpos antinivolumab, la incidencia de anticuerpos antinivolumab fue del 45% (20/44) con nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg seguido por ipilimumab 1 mg/kg y del 56% (27/48) con nivolumab (Opdivo®) 1 mg/kg seguido por ipilimumab 3 mg/kg; la correspondiente incidencia de anticuerpos neutralizantes contra nivolumab fue del 14% (6/44) y 23% (11/48), respectivamente.

De los pacientes con NSCLC que fueron tratados con nivolumab (Opdivo®) 360 mg cada 3 semanas en combinación con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas y quimioterapia con doblete de platino, y fueron evaluables en cuanto a la presencia de anticuerpos antinivolumab, la incidencia de anticuerpo antinivolumab fue del 34% (104/308); la incidencia de anticuerpos neutralizantes contra nivolumab fue del 2.6% (8/308).

No hubo evidencia de una mayor incidencia de reacciones relacionadas con la infusión con el desarrollo de anticuerpos anti-nivolumab.

#### Experiencia Posterior a la Comercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la aprobación de nivolumab (Opdivo®). Debido a que estas reacciones se informan voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de forma confiable su frecuencia ni establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

**Oculares:** Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (VKH)

**Complicaciones del tratamiento con nivolumab (Opdivo®) luego del HSCT alogénico:** GVHD aguda y crónica severa, refractaria al tratamiento

**Trastornos de la sangre y el sistema linfático:** linfocitosis hemofagocítica (HLH) (incluidos casos mortales), anemia hemolítica autoinmune (incluidos casos mortales).

#### Uso en poblaciones específicas:

##### Embarazo

##### Resumen del Riesgo

Sobre la base de los datos recogidos en estudios con animales y su mecanismo de acción [véase *Farmacología Clínica*], nivolumab (Opdivo®) puede causar daño fetal cuando es

administrado a una mujer embarazada. En los estudios de reproducción animal, la administración de nivolumab a monos cynomolgus desde el inicio de la organogénesis hasta el parto dio como resultado un aumento de los abortos y las muertes prematuras de la cría [véase Datos]. Se sabe que la IgG4 humana atraviesa la barrera placentaria, y el nivolumab es una inmunoglobulina G4 (IgG4); por lo tanto, nivolumab tiene el potencial de ser transmitido de la madre al feto en desarrollo. Los efectos de nivolumab (Opdivo®) probablemente sean mayores durante el segundo y el tercer trimestre del embarazo. No se dispone de datos sobre el uso de nivolumab (Opdivo®) en mujeres embarazadas para poder evaluar el riesgo asociado con el fármaco. Advertir a las mujeres en edad fértil sobre el riesgo potencial para el feto.

El riesgo de referencia en la población general de EE.UU. de defectos graves del nacimiento es del 2% a 4% y de aborto espontáneo es del 15% a 20% de los embarazos clínicamente reconocidos.

### Datos

#### Datos en Animales

Una función central de la vía PD-1/PD-L1 es preservar el embarazo, manteniendo la tolerancia inmune materna al feto. Se ha demostrado en modelos murinos de embarazo que el bloqueo de la señalización de PD-L1 altera la tolerancia al feto y aumenta los casos de pérdida del feto. Los efectos de nivolumab sobre el desarrollo prenatal y postnatal fueron evaluados en monos que recibieron nivolumab dos veces por semana desde el inicio de la organogénesis hasta el parto, a niveles de exposición entre 9 y 42 veces mayores que aquellos observados con la dosis clínica de 3 mg/kg (sobre la base del AUC). La administración de nivolumab dio como resultado un aumento no relacionado con la dosis de los abortos espontáneos y un aumento de las muertes neonatales. Sobre la base de su mecanismo de acción, la exposición fetal a nivolumab puede aumentar el riesgo de desarrollar trastornos mediados por la respuesta inmune o de alterar la respuesta inmune normal, y se han informado trastornos mediados por la respuesta inmune en ratones PD-1 knockout. En las crías sobrevivientes de monos cynomolgus tratados con nivolumab (18 de 32, en comparación con 11 de 16 crías expuestas al vehículo), no hubo malformaciones evidentes ni efectos sobre los parámetros de neuroconducta, inmunológicos o de patología clínica durante el período postnatal de 6 meses.

### Mujeres en Período de Lactancia

#### Resumen del Riesgo

No hay datos sobre la presencia de nivolumab en la leche materna humana, los efectos en el lactante o los efectos en la producción de leche. Debido al potencial de reacciones adversas serias en el lactante, aconsejar a las mujeres que no amamenten a sus hijos durante el tratamiento ni durante 5 meses después de la última dosis de nivolumab (Opdivo®).

### Hombres y Mujeres en Edad Fértil

#### Pruebas de Embarazo

Verificar que las mujeres en edad fértil no estén embarazadas al momento de iniciar nivolumab (Opdivo®) [véase *Uso en Poblaciones Específicas*].

#### Anticoncepción

Nivolumab (Opdivo®) puede causar daño fetal cuando es administrado a una mujer embarazada [véase *Uso en Poblaciones Específicas*]. Indicar a las mujeres en edad fértil que deben usar un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento con nivolumab (Opdivo®) y durante al menos 5 meses luego de la última dosis.

#### Uso Pediátrico

No se ha establecido la seguridad y la efectividad de nivolumab (Opdivo®) en pacientes pediátricos de menos de 18 años de edad.

#### Uso Geriátrico

De los 1359 pacientes randomizados para recibir nivolumab (Opdivo®) como monoterapia en los ensayos CHECKMATE-017, CHECKMATE-057, CHECKMATE-066, CHECKMATE-025, y CHECKMATE-067, 39% tenía 65 años de edad o más, y el 9% tenía 75 años o más. No se reportaron diferencias generales en la seguridad ni la efectividad entre pacientes geriátricos y pacientes más jóvenes.

En el CHECKMATE-275 (carcinoma urotelial), el 55% de los pacientes tenía 65 años de edad o más, y el 14% tenía 75 años o más. No se reportaron diferencias generales en la seguridad ni la efectividad entre pacientes geriátricos y pacientes más jóvenes.

En el estudio CHECKMATE-238 (tratamiento adyuvante del melanoma), el 26% de los pacientes tenían 65 años de edad o más, y el 3% tenían 75 años de edad o más. No se informaron diferencias generales en la seguridad o la efectividad entre pacientes geriátricos y pacientes más jóvenes.

En el ATTRACTION-3 (carcinoma esofágico de células escamosas), el 53% de los pacientes tenían 65 años o más, y el 10% tenían 75 años o más. No se reportaron diferencias generales en la seguridad o la eficacia entre pacientes geriátricos y pacientes más jóvenes.

En el CHECKMATE-577 (tratamiento adyuvante del cáncer esofágico o de la unión gastroesofágica), el 36% de los pacientes tenían 65 años o más, y el 5% tenían 75 años o más. No se informaron diferencias generales en la seguridad o la eficacia entre los pacientes ancianos (65 años o más) y los pacientes más jóvenes.

Los ensayos CHECKMATE-037, CHECKMATE-205, CHECKMATE-039 y CHECKMATE-141, CHECKMATE-142, y CHECKMATE-040 no incluyeron suficiente cantidad de pacientes de 65 años de edad o más para determinar si responden de manera diferente a los pacientes más jóvenes.

De los 314 pacientes randomizados para recibir nivolumab (Opdivo®) administrado con ipilimumab en el CHECKMATE-067, el 41% tenía 65 años de edad o más, y el 11% tenía 75

años de edad o más. No se reportaron diferencias generales en la seguridad ni la efectividad entre pacientes geriátricos y pacientes más jóvenes.

De los 550 pacientes randomizados a nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg administrado junto con ipilimumab 1 mg/kg en el estudio CHECKMATE-214 (carcinoma de células renales), el 38% tenía 65 años o más y el 8% tenía 75 años o más. No se informaron diferencias generales en la seguridad entre pacientes ancianos y pacientes más jóvenes. En pacientes ancianos con riesgo intermedio o alto, no se informaron diferencias generales en la efectividad.

De los 49 pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) 1 mg/kg en combinación con ipilimumab 3 mg/kg en el CHECKMATE-040 (carcinoma hepatocelular), el 29% tenían entre 65 y 74 años de edad, y el 8% tenían 75 años o más. Los estudios clínicos de nivolumab (Opdivo®) en combinación con ipilimumab no incluyeron suficiente cantidad de pacientes con carcinoma hepatocelular de 65 años o más para determinar si responden de manera diferente de los pacientes más jóvenes.

De los 576 pacientes aleatorizados a nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg cada 2 semanas con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas en el estudio CHECKMATE-227 (NSCLC), el 48% tenían 65 años o más, y el 10% tenían 75 años o más. No se informó una diferencia general en la seguridad entre los pacientes de edad más avanzada y los más jóvenes; sin embargo, hubo una mayor tasa de discontinuación debido a reacciones adversas en pacientes de 75 años o más (29%) en relación con todos los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab (18%). De los 396 pacientes en la población de eficacia primaria (PD-L1  $\geq 1\%$ ) aleatorizados a nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg cada 2 semanas con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas en el estudio CHECKMATE-227, el cociente de riesgo para la sobrevida global fue de 0.70 (IC del 95%: 0.55, 0.89) en los 199 pacientes de menos de 65 años en comparación con 0.91 (IC del 95%: 0.72, 1.15) en los 197 pacientes de 65 años o más [véase *Estudios Clínicos*].

De los 361 pacientes aleatorizados a nivolumab (Opdivo®) 360 mg cada 3 semanas en combinación con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas y quimioterapia con doblete de platino cada 3 semanas (durante 2 ciclos) en el CHECKMATE-9LA (NSCLC), el 51% tenían 65 años o más, y el 10% tenían 75 años o más. No se informaron diferencias generales en la seguridad entre pacientes mayores y pacientes más jóvenes; sin embargo, hubo una mayor tasa de discontinuación debido a reacciones adversas en pacientes de 75 años o más (43%) en relación con todos los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab y quimioterapia (24%). Para los pacientes de 75 años o más que recibieron quimioterapia solamente, la tasa de discontinuación debido a reacciones adversas fue del 16% en relación con todos los pacientes que tuvieron una tasa de discontinuación del 13%. Según un análisis actualizado para la sobrevida global, de los 361 pacientes aleatorizados a nivolumab (Opdivo®) en combinación con ipilimumab y quimioterapia con doblete de platino en el CHECKMATE-9LA, el cociente de riesgo (HR) para la sobrevida global fue de 0.61 (IC del 95%: 0.47, 0.80) en 176 pacientes menores de 65 años en comparación con 0.73 (IC del 95%: 0.56, 0.95) en los 185 pacientes de 65 años o más.

De los 303 pacientes aleatorizados a nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg cada 2 semanas en combinación con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas en el CHECKMATE-743 (mesotelioma pleural maligno), el 77% tenía 65 años o más y el 26% tenía 75 años o más. No se informó ninguna diferencia general en la seguridad entre los pacientes mayores y los pacientes más jóvenes; sin embargo, hubo tasas más altas de reacciones adversas serias y discontinuación debido a reacciones adversas en pacientes de 75 años o más (68% y 35%, respectivamente) en comparación con todos los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab (54% y 28%, respectivamente). Para los pacientes de 75 años o más que recibieron quimioterapia, la tasa de reacciones adversas serias fue del 34%, y la tasa de discontinuación debido a reacciones adversas fue del 26% en relación con el 28% y el 19%, respectivamente, para todos los pacientes. El cociente de riesgo (HR) para la sobrevida global fue de 0.76 (IC del 95%: 0.52, 1.11) en los 71 pacientes menores de 65 años en comparación con 0.74 (IC del 95%: 0.59, 0.93) en los 232 pacientes de 65 años o más aleatorizados a nivolumab (Opdivo®) en combinación con ipilimumab.

De los 320 pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) en combinación con cabozantinib en el CHECKMATE 9ER (carcinoma de células renales), el 41% tenía 65 años o más de edad, y el 9% tenía 75 años o más de edad. No se informaron diferencias generales en la seguridad entre pacientes de edad avanzada y pacientes más jóvenes.

De los 1581 pacientes aleatorizados a nivolumab (Opdivo®) 240 mg cada 2 semanas o 360 mg cada 3 semanas administrado en combinación con quimioterapia que contiene fluoropirimidina y platino en el CHECKMATE-649 (GC, GEJC o EAC), el 39% tenía 65 años o más, y el 10% tenía 75 años o más. No se informó ninguna diferencia general en la seguridad entre los pacientes de edad avanzada y los pacientes más jóvenes.

De los 303 pacientes aleatorizados a nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg cada 2 semanas en combinación con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas en el CHECKMATE-743 (mesotelioma pleural maligno), el 77% tenía 65 años o más y el 26% tenía 75 años o más. No se informó ninguna diferencia general en la seguridad entre los pacientes mayores y los pacientes más jóvenes; sin embargo, hubo tasas más altas de reacciones adversas serias y discontinuación debido a reacciones adversas en pacientes de 75 años o más (68% y 35%, respectivamente) en comparación con todos los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab (54% y 28%, respectivamente). Para los pacientes de 75 años o más que recibieron quimioterapia, la tasa de reacciones adversas serias fue del 34%, y la tasa de discontinuación debido a reacciones adversas fue del 26% en relación con el 28% y el 19%, respectivamente, para todos los pacientes. El cociente de riesgo (HR) para la sobrevida global fue de 0.76 (IC del 95%: 0.52, 1.11) en los 71 pacientes menores de 65 años en comparación con 0.74 (IC del 95%: 0.59, 0.93) en los 232 pacientes de 65 años o más aleatorizados a nivolumab (Opdivo®) en combinación con ipilimumab.

#### **Sobredosis:**

No se notificaron casos de sobredosis en los ensayos clínicos. En caso de sobredosis, los pacientes se deben vigilar estrechamente para signos y síntomas de reacciones adversas y se debe instaurar tratamiento sintomático adecuado de forma inmediata.

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

**3.4.2.10 DUPIXENT® 200 mg**

Expediente : 20156864  
Radicado : 20231297881 / 20251074473  
Fecha : 24/11/2023  
Interesado : SANOFI-AVENTIS DE COLOMBIA S.A.

**Composición:**

Cada jeringa prellenada por 2 ml contiene Dupilumab 200,0 mg

**Forma farmacéutica:** Solución para inyección subcutánea

**Indicaciones:**

Dupilumab está indicado para las siguientes enfermedades inflamatorias tipo 2:

Dermatitis atópica:

Dupilumab está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y adolescentes de 12 años o mayores con dermatitis atópica de moderada a severa, cuya enfermedad no se controla adecuadamente con tratamientos tópicos (corticoides, inmunomoduladores) o sistémicos (corticoides, antihistamínicos) prescritos, o cuando se presente intolerancia o estén contraindicados. Dupilumab puede ser utilizado solo o en combinación con la terapia tópica.

Asma:

Dupilumab está indicado en adultos como tratamiento de mantenimiento adicional para el asma grave con inflamación de tipo 2 caracterizada por eosinófilos elevados en sangre y/o FeNO elevado, que no están adecuadamente controlados con corticosteroides inhalados (CEI) en dosis altas en combinación con otro medicamento para el tratamiento de mantenimiento.

Rinosinusitis crónica con poliposis nasal (RSCcPN):

Dupilumab está indicado como tratamiento adicional a los corticosteroides intranasales para el tratamiento de adultos con RSCcPN grave para quienes la terapia con corticosteroides sistémicos y/o cirugía no proporciona un control adecuado de la enfermedad.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación y grupo etario

- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto Versión PIL\_ Revisión Local: marzo de 2025 allegado mediante radicado 20251074473 de 26/03/2025
- IPP Versión CCDS V25 LRC del 17/02/2023 con revisión locas en marzo de 2025 allegado mediante radicado 20251074473 de 26/03/2025

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicados 20231297881 / 20251074473 el interesado solicita aprobación de modificaciones de indicaciones, dosificación y grupo etario, precauciones o advertencias, reacciones adversas, asimismo, aprobación de Inserto Versión PIL\_ Revisión Local: marzo de 2025 e IPP Versión CCDS V25 LRC del 17/02/2023 con revisión locas en marzo de 2025 para el productos Dupilumab (DUPIXENT®) 200 mg solución para inyección subcutánea en la indicación “...para el tratamiento de dermatitis atópica grave en niños de 6 meses de edad en adelante quienes son candidatos para terapia sistémica”.

El interesado allega como soporte de seguridad y eficacia:

El estudio NCT04250306 (LIBERTY AD PRESCHOOL, AD-1539), fue un ensayo clínico de fase 2/3, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, cuyo objetivo fue evaluar la eficacia, seguridad y farmacocinética de dupilumab en pacientes pediátricos con dermatitis atópica moderada a grave no controlada con tratamientos tópicos.

Se reclutaron 162 niños, de entre 6 meses y 5 años de edad, quienes fueron distribuidos en dos grupos:

- Dupilumab + corticosteroides tópicos: 83 pacientes
- Placebo + corticosteroides tópicos: 79 pacientes

El tratamiento se administró por vía subcutánea cada 4 semanas durante un período de 16 semanas, con dosis ajustadas por peso:

- 200 mg cada 4 semanas para niños de 5 a <15 kg
- 300 mg cada 4 semanas para niños de 15 a <30 kg

Resultados de eficacia

- IGA 0/1 (piel clara o casi clara) a la semana 16:
  - 28% (23 de 83) en el grupo dupilumab
  - 4% (3 de 79) en el grupo placebo
  - Diferencia absoluta: 24 puntos porcentuales (IC 95%: 13–34, p < 0.0001)
- EASI-75 (mejora del 75% en el Índice de Área y Severidad del Eczema):
  - 53% (44 de 83) con dupilumab
  - 11% (8 de 79) con placebo

555

Acta No. 06 de 2025 SEMPB Cuarta parte  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- Diferencia absoluta: 42 puntos porcentuales (IC 95%: 29–55,  $p < 0.0001$ )
- Reducción de prurito (escala NRS de picazón):
  - Reducción significativa de al menos 4 puntos en una mayor proporción de pacientes tratados con dupilumab.
  - Además, se observaron mejoras significativas en los cuestionarios de calidad de vida del paciente y del cuidador (por ejemplo, el índice CDLQI y el Dermatitis Family Impact).

#### En cuanto Seguridad:

El perfil de seguridad fue consistente con estudios previos en poblaciones mayores.

- Eventos adversos totales:
  - 64% en el grupo dupilumab (53 de 83)
  - 74% en el grupo placebo (58 de 78)
- Eventos adversos comunes:
  - Conjuntivitis: 5% (4 pacientes) en el grupo dupilumab, 0% en el grupo placebo
  - Reacciones en el sitio de inyección: más frecuentes en el grupo activo, pero leves
  - Infecciones cutáneas: menos frecuentes en el grupo dupilumab

No se informaron eventos adversos graves relacionados con el fármaco ni interrupciones del tratamiento por efectos secundarios.

Los pacientes que completaron el estudio AD-1539 fueron elegibles para participar en un estudio abierto de extensión (AD-1434), diseñado para evaluar la seguridad y eficacia a largo plazo de dupilumab hasta 52 semanas de tratamiento continuo.

- Sostenibilidad del efecto: Los beneficios observados en la fase controlada del estudio se mantuvieron durante el año completo de tratamiento.
- Eventos adversos: El perfil de seguridad continuó siendo favorable, sin señales nuevas de toxicidad.
- Adherencia: La mayoría de los cuidadores y médicos calificaron el régimen de tratamiento como manejable y aceptable para esta población pediátrica.

La Sala encuentra que en el estudio NCT04250306 hay una muy baja representatividad de niños menores de 2 años, en consecuencia, la Sala recomienda aprobar la indicación así:

Dupixent® está indicado para el tratamiento en niños de 2 años a menores de 12 años con dermatitis atópica grave, cuya enfermedad no está controlada adecuadamente con tratamientos tópicos (corticoides, inmunomoduladores) o sistémicos (corticoides, antihistamínicos) prescritos, o cuando se presente intolerancia o estén contraindicados. Dupixent® puede ser utilizado solo o en combinación con la terapia tópica.

La Sala recomienda aprobar las modificaciones solicitadas para el producto de la referencia con la siguiente información así:

#### Indicaciones:

Dupixent® está indicado para las siguientes enfermedades inflamatorias tipo 2:

##### Dermatitis atópica:

Dupixent® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y adolescentes de 12 años o mayores con dermatitis atópica de moderada a grave, cuya enfermedad no se controla adecuadamente con tratamientos tópicos (corticoides, inmunomoduladores) o sistémicos (corticoides, antihistamínicos) prescritos, o cuando se presente intolerancia o estén contraindicados. Dupilumab puede ser utilizado solo o en combinación con la terapia tópica.

Dupixent® está indicado para el tratamiento en niños de 2 años a menores de 12 años con dermatitis atópica grave, cuya enfermedad no está controlada adecuadamente con tratamientos tópicos (corticoides, inmunomoduladores) o sistémicos (corticoides, antihistamínicos) prescritos, o cuando se presente intolerancia o estén contraindicados. Dupixent® puede ser utilizado solo o en combinación con la terapia tópica.

##### Asma:

Dupixent® está indicado en adultos, adolescentes y niños desde los 6 años, como tratamiento de mantenimiento adicional para el asma grave con inflamación de tipo 2 caracterizada por eosinófilos elevados en sangre y/o FeNO elevado, que no están adecuadamente controlados con corticosteroides inhalados (CEI) en dosis altas en combinación con otro medicamento para el tratamiento de mantenimiento.

##### Rinosinusitis crónica con poliposis nasal (RSCcPN):

Dupixent® está indicado como tratamiento adicional a los corticosteroides intranasales para el tratamiento de adultos con RSCcPN grave para quienes la terapia con corticosteroides sistémicos y/o cirugía no proporciona un control adecuado de la enfermedad.

#### Dosificación y grupo etario:

### POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

#### Dermatitis atópica

##### Adultos

La dosis recomendada de dupilumab para pacientes adultos es una dosis inicial de 600 mg (dos inyecciones de 300 mg), seguida de 300 mg cada dos semanas administrados mediante inyección subcutánea.

##### Adolescentes (de 12 a 17 años de edad)

557

Acta No. 06 de 2025 SEMPB Cuarta parte  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

La dosis recomendada de dupilumab para pacientes adolescentes de 12 a 17 años de edad se especifica en la Tabla 1

**Tabla 1: Dosis de dupilumab para administración subcutánea en pacientes adolescentes de 12 a 17 años de edad con dermatitis atópica de moderada a grave.**

| Peso corporal del paciente | Dosis inicial                      | Dosis posteriores (cada dos semanas) |
|----------------------------|------------------------------------|--------------------------------------|
| menos de 60 kg             | 400 mg (dos inyecciones de 200 mg) | 200 mg                               |
| 60 kg o más                | 600 mg (dos inyecciones de 300 mg) | 300 mg                               |

**Niños de 6 a 11 años de edad**

La dosis recomendada de dupilumab para niños de 6 a 11 años de edad se especifica en la Tabla 2.

**Tabla 2: Dosis de dupilumab para administración subcutánea en niños de 6 a 11 años de edad con dermatitis atópica grave.**

| Peso corporal del paciente | Dosis inicial   | Dosis posteriores   |
|----------------------------|---|---|
| 15 kg a menos de 60 kg     | 300 mg (una inyección de 300 mg) en el día 1, seguidos de 300 mg en el día 15 | 300 mg cada 4 semanas (C4S)*, comenzando 4 semanas después de la dosis del día 15 |
| 60 kg o más                | 600 mg (dos inyecciones de 300 mg)  | 300 mg cada dos semanas (C2S)   |

\* la dosis se puede aumentar a 200 mg C2S en pacientes con un peso corporal de 15 kg a menos de 60 kg según la evaluación del médico.

**Niños de 2 años a 5 años de edad**

La dosis recomendada de dupilumab para niños de 2 años a 5 años de edad se especifica en la Tabla 3.

**Tabla 3: Dosis de dupilumab para administración subcutánea en niños de 2 años a 5 años de edad con dermatitis atópica grave**

| Peso corporal          | Dosis inicial                    | Dosis posterior             |
|------------------------|----------------------------------|-----------------------------|
| menos de 15 kg         | 200 mg (una inyección de 200 mg) | 200 mg cada 4 semanas (C4S) |
| 15 kg a menos de 30 kg | 300 mg (una inyección de 300 mg) | 300 mg cada 4 semanas (C4S) |

**Dupixent® puede ser utilizado con o sin tratamiento tópico.**

Dupixent® se puede utilizar con o sin corticosteroides tópicos. Se pueden utilizar inhibidores tópicos de la calcineurina, pero se deben reservar solo para áreas problemáticas, como la cara, el cuello, las áreas intertriginosas y genitales.

Se debe considerar la interrupción del tratamiento en pacientes que no han mostrado respuesta después de 16 semanas de tratamiento para la dermatitis atópica. Algunos pacientes con respuesta parcial inicial pueden mejorar posteriormente con el tratamiento continuado después de 16 semanas. Si la interrupción del tratamiento con Dupixent® se hace necesaria, los pacientes aún pueden ser tratados nuevamente con éxito.

### Dosis recomendada para asma

La dosis recomendada de Dupixent® para adultos es una dosis inicial de 400 mg (dos inyecciones de 200 mg) seguidos de 200 mg administrado cada dos semanas.

La dosis se puede incrementar hasta 300 mg cada dos semanas basándose en la evaluación del médico.

Una dosis inicial de 600 mg (dos inyecciones de 300 mg) seguidas de 300 mg administrados cada dos semanas para pacientes con asma dependiente de corticosteroides orales o con dermatitis atópica moderada a grave comórbida, o adultos con rinosinusitis crónica con poliposis nasal grave comórbida para lo cual Dupixent® está indicado.

La dosis recomendada de Dupixent® para pacientes pediátricos de 6 a 11 años se especifica en la Tabla 3.

**Tabla 3: Dosis de Dupixent® en pacientes pediátricos de 6 a 11 años de edad con asma**

| Peso corporal       | Dosis inicial y subsiguientes |
|---------------------|-------------------------------|
| 15 o menos de 30 Kg | 300 mg cada 4 semanas (q4w)   |
| ≥30 Kg              | 200 mg cada 2 semanas (q2w)   |

Para pacientes pediátricos entre 6 y 11 años de edad con asma, no se recomienda dosis inicial de carga.

Para pacientes pediátricos de 6 a 11 años de edad con asma y DA grave, siga la dosificación recomendada en la tabla a continuación, la cual incluye una dosis de carga inicial.

| Peso corporal       | Dosis inicial                   | Dosis subsiguientes         |
|---------------------|---------------------------------|-----------------------------|
| 15 o menos de 30 Kg | 600 mg (2 inyecciones de 300mg) | 300 mg cada 4 semanas (q4w) |
| 30 o menos de 60 Kg | 400 mg (2 inyecciones de 200mg) | 200 mg cada 2 semanas (q2w) |
| 60 Kg o más         | 600 mg (2 inyecciones de 300mg) | 300 mg cada 2 semanas (q2w) |

**Tabla 4: Dosis de Dupixent® en pacientes de 12 años de edad en adelante con asma**

| Dosis de carga inicial   | Dosis subsiguiente          |
|--|-----------------------------|
| 400 mg (2 inyecciones de 200 mg)   | 200 mg cada 2 semanas (q2w) |
| o la dosis se puede incrementar hasta 300 mg cada 2 semanas según criterio médico  |                             |
| 600 mg (2 inyecciones de 300 mg)   | 300 mg cada 2 semanas (q2w) |
| <b>Dosis para pacientes con asma dependiente de corticoides orales o con dermatitis atópica de moderada a grave comórbida o para pacientes adultos con rinosinusitis crónica comórbida con poliposis nasal grave</b> |                             |
| 600 mg (2 inyecciones de 300 mg)   | 300 mg cada 2 semanas (q2w) |

**Tabla 4: Dosis de Dupixent® en pacientes de 12 años de edad en adelante con asma**

| Dosis de carga inicial   | Dosis subsiguiente          |
|--|-----------------------------|
| 400 mg (2 inyecciones de 200 mg)   | 200 mg cada 2 semanas (q2w) |
| o la dosis se puede incrementar hasta 300 mg cada 2 semanas según criterio médico  |                             |
| 600 mg (2 inyecciones de 300 mg)   | 300 mg cada 2 semanas (q2w) |
| <b>Dosis para pacientes con asma dependiente de corticoides orales o con dermatitis atópica de moderada a grave comórbida o para pacientes adultos con rinosinusitis crónica comórbida con poliposis nasal grave</b> |                             |
| 600 mg (2 inyecciones de 300 mg)   | 300 mg cada 2 semanas (q2w) |

### Dosis recomendada para rinosinusitis crónica con poliposis nasal

Dupixent® está indicado como tratamiento adicional a los corticosteroides intranasales para el tratamiento de adultos con RSCcPN grave para quienes la terapia con corticosteroides sistémicos y/o la cirugía no proporcionan un control adecuado de la enfermedad.

La dosis recomendada de Dupixent® para pacientes adultos es una dosis inicial de 300 mg, seguida por 300 mg administrados cada dos semanas.

### Dosis omitida

Si se omite una dosis, administre la dosis tan pronto como sea posible. A partir de entonces, reanude la administración de la dosis en el horario programado habitual.

560

Acta No. 06 de 2025 SEMPB Cuarta parte  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Si se omite una de las dosis de cada dos semanas, administrar la inyección en los 7 días siguientes a la dosis omitida y luego reanudar el programa original del paciente. Si no se administra la dosis olvidada en un plazo de 7 días, espere hasta la siguiente dosis del calendario original.

Si se omite una de las dosis de cada 4 semanas, administrar la inyección dentro de los 7 días siguientes a la dosis omitida y luego reanudar el programa original del paciente. Si la dosis olvidada no se administra en un plazo de 7 días, administrar la dosis, comenzando un nuevo programa basado en esta fecha.

### Instrucciones importantes de administración

Dupixent® se administra mediante inyección subcutánea.

Dupixent® está destinado a ser usado bajo la guía de un proveedor de atención médica. Proporcione una formación adecuada a los pacientes y/o cuidadores sobre la preparación y administración de Dupixent® antes de su uso de acuerdo con las "Instrucciones de uso"

### Uso de la jeringa prellenada

La jeringa prellenada de Dupixent® es para uso en pacientes adultos y pediátricos de 2 años de edad en adelante.

El cuidador o un paciente adulto pueden inyectar Dupixent® utilizando la jeringa prellenada. En pacientes a partir de los 12 años de edad, Dupixent® se debe administrar bajo la supervisión de un adulto.

En pacientes pediátricos de 2 años de edad en adelante y en adolescentes menores de 12 de años, Dupixent® en jeringa prellenada se debe administrar por un cuidador.

### Instrucciones de administración

Para pacientes con dermatitis atópica y asma que toman la dosis inicial de 600 mg, administre dos inyecciones de 300 mg de Dupixent® consecutivas en lugares de inyección diferentes.

Para pacientes con dermatitis atópica y asma que toman la dosis inicial de 400 mg, administre dos inyecciones de 200 mg de Dupixent® consecutivas en lugares de inyección diferentes.

Dupixent® está previsto para el uso según las instrucciones del proveedor de atención médica. Un paciente puede autoinyectarse Dupixent®, o bien su cuidador puede hacerlo. Proporcione la capacitación adecuada a los pacientes y cuidadores acerca de la preparación y la administración de Dupixent® antes del uso, de acuerdo con las Instrucciones de Uso.

Dupixent® se autoadministra mediante inyección subcutánea en el muslo o el abdomen, excepto en las 2 pulgadas (5 cm) alrededor del ombligo, con una jeringa prellenada de un solo uso. Si otra persona administra la inyección, también puede usarse la parte superior del brazo.

Se recomienda cambiar el lugar de inyección en cada aplicación. NO inyecte Dupixent® en piel sensible, dañada, o si tiene moretones o cicatrices.

Las "Instrucciones de Uso" de Dupixent® contienen instrucciones más detalladas sobre la preparación y administración de Dupixent®.

Precauciones y advertencias:

#### Reacciones de hipersensibilidad

Si ocurre una reacción de hipersensibilidad sistémica, se debe suspender inmediatamente la administración de Dupixent® y se debe iniciar la terapia adecuada. Se ha informado reacciones de hipersensibilidad, incluyendo anafilaxia, enfermedad del suero o reacciones similares a la enfermedad del suero, angioedema, urticaria generalizada, erupción cutánea, eritema nodoso y eritema multiforme.

#### Conjuntivitis y Queratitis

Se ha informado eventos relacionados con conjuntivitis y queratitis con Dupixent®, predominantemente en pacientes con dermatitis atópica, que recibieron Dupixent® en comparación con los que recibieron placebo. La conjuntivitis fue el trastorno ocular informado con mayor frecuencia. La mayoría de los sujetos con conjuntivitis o queratitis se recuperaron o se estaban recuperando durante el período de tratamiento.

En sujetos con RSCcPN, la frecuencia de conjuntivitis fue del 2 % en el grupo de Dupixent® en comparación con el 1 % en el grupo de placebo en el grupo de seguridad de 24 semanas; estos sujetos se recuperaron. No se informaron casos de queratitis en el programa de desarrollo de RSCcPN.

Entre los sujetos con asma, las frecuencias de conjuntivitis y queratitis fueron similares entre Dupixent® y el placebo.

También se informaron eventos adversos de conjuntivitis y queratitis con Dupixent® en entornos posteriores a la comercialización, predominantemente en pacientes con dermatitis atópica. Algunos pacientes informaron alteraciones visuales (por ejemplo, visión borrosa) asociadas con conjuntivitis o queratitis.

Los pacientes deben informar una nueva aparición o empeoramiento de los síntomas oculares a su proveedor de atención médica. Los pacientes tratados con Dupixent® que desarrollen conjuntivitis que no se resuelva después del tratamiento estándar o signos y

síntomas que sugieran queratitis deben someterse a un examen oftalmológico, según corresponda.

### **Condiciones Eosinofílicas**

Los pacientes que reciben tratamiento para asma pueden presentar eosinofilia sistémica grave que a veces presenta características clínicas de neumonía eosinofílica o vasculitis consistente con granulomatosis eosinofílica con poliangeítis, condiciones que a menudo se tratan con terapia sistémica con corticosteroides.

Estos eventos generalmente, pero no siempre, pueden estar asociados con la reducción de la terapia con corticosteroides orales. Los médicos deben estar atentos al rash vasculítico, empeoramiento de los síntomas pulmonares, complicaciones cardíacas y / o presentación de neuropatía en sus pacientes con eosinofilia. Fueron reportados casos de neumonía eosinofílica en pacientes adultos que participaron en el programa de desarrollo de asma y casos de vasculitis compatibles con granulomatosis eosinofílica con poliangeítis (EGPA) con Dupixent® en pacientes adultos que participaron en el programa de desarrollo de RSCcPN así como también en pacientes adultos con asma comórbida en el programa de desarrollo de RSCcPN. No se ha establecido una asociación causal entre Dupixent® y estas condiciones.

### **Síntomas agudos de asma o enfermedad deteriorante**

Dupixent® no debe usarse para tratar los síntomas agudos de asma o las exacerbaciones agudas. No use Dupixent® para tratar el broncoespasmo agudo o el estado asmático. Los pacientes deben consultar a un médico si su asma no se controla o empeora después de iniciar el tratamiento con Dupixent®.

### **Riesgo asociado con reducción abrupta de la dosis de corticosteroides**

No interrumpa abruptamente los corticosteroides sistémicos, tópicos o inhalados al inicio de la terapia con Dupixent®. Las reducciones en la dosis de corticosteroides, si corresponde, deben ser graduales y realizarse bajo la supervisión directa de un médico. La reducción en la dosis de corticosteroides puede estar asociada con síntomas de abstinencia sistémica y / o desenmascarar afecciones previamente suprimidas por la terapia sistémica con corticosteroides.

### **Afecciones atópicas concomitantes**

Se debe aconsejar a los pacientes con dermatitis atópicas o RSCcPN que tienen asma comórbida que no ajusten su tratamiento sin consultar con sus médicos. Al suspender el tratamiento con Dupixent®, considere los efectos potenciales sobre otras afecciones atópicas.

### **Artralgia**

Se ha informado artralgia con el uso de Dupixent® con algunos pacientes que informaron trastornos de la marcha o disminución de la movilidad asociada con síntomas articulares; algunos casos resultaron en hospitalización. En los informes posteriores a la comercialización, el inicio de la artralgia fue variable, desde días hasta meses después de la primera dosis de Dupixent®. Los síntomas de algunos pacientes se resolvieron mientras

continuaban el tratamiento con Dupixent® y otros pacientes se recuperaron o se estaban recuperando después de la suspensión de Dupixent®.

Aconseje a los pacientes que informen a su proveedor de atención médica sobre la aparición o el empeoramiento de los síntomas articulares. Si los síntomas persisten o empeoran, considere una evaluación reumatológica y/o la suspensión de Dupixent®.

### Infecciones parasitarias (helminetos)

Se excluyó la participación de pacientes con infecciones por helmintos conocidas en estudios clínicos. Se desconoce si Dupixent® influirá en la respuesta inmunitaria contra las infecciones por helmintos. Proporcione tratamiento a los pacientes con infecciones por helmintos preexistentes antes de iniciar la administración de Dupixent®. Si los pacientes se infectan mientras reciben tratamiento con Dupixent® y no responden al tratamiento antihelmíntico, suspenda el tratamiento con Dupixent® hasta que se resuelva la infección.

Se informaron reacciones adversas de infecciones por helmintos (5 casos de enterobiasis y 1 caso de ascariasis) en pacientes pediátricos de 6 a 11 años que participaron en el programa de desarrollo de asma pediátrica.

### Vacunaciones

Las vacunas vivas y vivas atenuadas no se deben administrar simultáneamente con Dupixent®, ya que no se ha establecido la seguridad y la eficacia clínica. Se evaluaron las respuestas inmunitarias a la vacuna TdaP y la vacuna meningocócica de polisacárido. Se recomienda actualizar a los pacientes con inmunizaciones vivas y vivas atenuadas de acuerdo con las guías de vacunación actuales antes del tratamiento con Dupixent®.

### Reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas clínicamente significativas se describen en otra parte del documento:

- Hipersensibilidad
- Conjuntivitis y queratitis
- Artralgia

### Experiencia en estudios clínicos

Dado que los estudios clínicos se realizan en condiciones muy variadas, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas de los estudios clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

### *Adultos con dermatitis atópica*

Tres estudios multicéntricos, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo (SOLO 1, SOLO 2 y CHRONOS) y un estudio de rango de dosis (AD-1021) evaluaron la seguridad de Dupixent® en sujetos con DA de moderada a grave. La población de seguridad tenía

una edad media de 38 años; el 41% de los sujetos eran mujeres, el 67% eran blancos, el 24% eran asiáticos y el 6% eran negros; en cuanto a las condiciones comórbidas, el 48% de los sujetos tenían asma, el 49% tenían rinitis alérgica, el 37% tenían alergia a los alimentos y el 27% tenían conjuntivitis alérgica. En estos 4 estudios, 1472 sujetos fueron tratados con inyecciones subcutáneas de Dupixent®, con o sin corticosteroides tópicos (TCS) concomitantes.

Un total de 739 sujetos fueron tratados con Dupixent® durante al menos 1 año en el programa de desarrollo para la DA de moderada a grave.

SOLO 1, SOLO 2 y AD-1021 compararon la seguridad de la monoterapia con Dupixent® frente a placebo hasta la semana 16. CHRONOS comparó la seguridad de Dupixent® + TCS con la de placebo + TCS hasta la semana 52.

AD-1225 es un estudio multicéntrico de extensión abierta (OLE) que evaluó la seguridad a largo plazo de dosis repetidas de Dupixent® (hasta las 148 semanas de tratamiento) en adultos con DA de moderada a grave que habían participado previamente en estudios controlados de Dupixent® o habían sido seleccionados para SOLO 1 o SOLO 2. Los datos de seguridad en AD-1225 reflejan la exposición a Dupixent® en 2677 sujetos, incluyendo 2254 expuestos durante al menos 52 semanas, 1224 expuestos durante al menos 100 semanas, 561 expuestos durante al menos 148 semanas y 179 que completaron al menos 260 semanas. En AD-1225, el 99,7% de los sujetos estuvieron expuestos a la dosis semanal de Dupixent® de 300 mg (qw).

El perfil de seguridad a largo plazo observado en este estudio durante un máximo de 5 años fue generalmente consistente con el perfil de seguridad observado en estudios controlados con Dupixent®.

#### **Semanas 0 a 16 (SOLO 1, SOLO 2, CHRONOS y AD-1021)**

En los estudios de monoterapia con Dupixent® (SOLO 1, SOLO 2 y AD-1021) hasta la semana 16, la proporción de sujetos que interrumpieron el tratamiento debido a eventos adversos fue del 1,9% tanto en el grupo de Dupixent® 300 mg q2w como en el de placebo. La tabla 5 resume las reacciones adversas que se produjeron con una tasa de al menos el 1% en los grupos de monoterapia con Dupixent® 300 mg q2w y en el grupo de Dupixent® + TCS, todas ellas con una tasa mayor que en sus respectivos grupos de comparación durante las primeras 16 semanas de tratamiento.

**Tabla 5: Reacciones adversas que ocurrieron en  $\geq 1\%$  del grupo de monoterapia con Dupixent<sup>®</sup> o del grupo de Dupixent<sup>®</sup> + TCS en los estudios de dermatitis atópica hasta la semana 16**

| Reacción adversa  | Dupixent <sup>®</sup> Monoterapia <sup>a</sup>          |                             | Dupixent <sup>®</sup> + TCS <sup>b</sup>                      |                                   |
|---|---|-----------------------------|---|-----------------------------------|
|   | Dupixent <sup>®</sup><br>300 mg q2w<br>N = 529<br>n (%) | Placebo<br>N = 517<br>n (%) | Dupixent <sup>®</sup><br>300 mg q2w + TCS<br>N = 110<br>n (%) | Placebo + TCS<br>N = 315<br>n (%) |
| Reacciones en la zona de inyección                            | 51 (10)   | 28 (5)                      | 11 (10)   | 18 (6)                            |
| Conjuntivitis <sup>d</sup>                                    | 51 (10)   | 12 (2)                      | 10 (9)  | 15 (5)                            |
| Blefaritis  | 2 (<1)  | 1 (<1)                      | 5 (5)   | 2 (1)                             |
| Herpes bucal  | 20 (4)  | 8 (2)                       | 3 (3)   | 5 (2)                             |
| Queratitis <sup>c</sup>                                       | 1 (<1)  | 0                           | 4 (4)   | 0                                 |
| Prurito ocular  | 3 (1)   | 1 (<1)                      | 2 (2)   | 2 (1)                             |
| Otras infecciones por el virus del herpes simple <sup>f</sup> | 10 (2)  | 6 (1)                       | 1 (1)   | 1 (<1)                            |
| Ojo seco  | 1 (<1)  | 0                           | 2 (2)   | 1 (<1)                            |

a Análisis conjunto de SOLO 1, SOLO 2 y AD-1021.

b Análisis de CHRONOS en el que los sujetos estaban en tratamiento de fondo con TCS.

c Dupixent<sup>®</sup> 600 mg en la semana 0, seguido de 300 mg cada dos semanas.

d El grupo de conjuntivitis incluye conjuntivitis, conjuntivitis alérgica, conjuntivitis bacteriana, conjuntivitis viral, conjuntivitis papilar gigante, irritación ocular e inflamación ocular.

e El grupo de queratitis incluye queratitis, queratitis ulcerosa, queratitis alérgica, queratoconjuntivitis atópica y herpes simple oftálmico.

f El grupo de otras infecciones por virus del herpes simple incluye el herpes simple, el herpes genital, la otitis externa por herpes simple y la infección por virus del herpes, pero excluye el eczema herpeticum.

**Tabla 5: Reacciones adversas que ocurrieron en  $\geq 1\%$  del grupo de monoterapia con Dupixent<sup>®</sup> o del grupo de Dupixent<sup>®</sup> + TCS en los estudios de dermatitis atópica hasta la semana 16**

| Reacción adversa  | Dupixent <sup>®</sup> Monoterapia <sup>a</sup>          |                             | Dupixent <sup>®</sup> + TCS <sup>b</sup>                         |                                      |
|---|---|-----------------------------|--|--------------------------------------|
|   | Dupixent <sup>®</sup><br>300 mg q2w<br>N = 529<br>n (%) | Placebo<br>N = 517<br>n (%) | Dupixent <sup>®</sup><br>300 mg q2w<br>+ TCS<br>N = 110<br>n (%) | Placebo +<br>TCS<br>N = 315<br>n (%) |
| Reacciones en la zona de inyección                            | 51 (10)   | 28 (5)                      | 11 (10)  | 18 (6)                               |
| Conjuntivitis <sup>d</sup>                                    | 51 (10)   | 12 (2)                      | 10 (9)   | 15 (5)                               |
| Blefaritis  | 2 (<1)  | 1 (<1)                      | 5 (5)  | 2 (1)                                |
| Herpes bucal  | 20 (4)  | 8 (2)                       | 3 (3)  | 5 (2)                                |
| Queratitis <sup>c</sup>                                       | 1 (<1)  | 0                           | 4 (4)  | 0                                    |
| Prurito ocular  | 3 (1)   | 1 (<1)                      | 2 (2)  | 2 (1)                                |
| Otras infecciones por el virus del herpes simple <sup>f</sup> | 10 (2)  | 6 (1)                       | 1 (1)  | 1 (<1)                               |
| Ojo seco  | 1 (<1)  | 0                           | 2 (2)  | 1 (<1)                               |

### Seguridad hasta la semana 52 (CHRONOS)

En el estudio de Dupixent<sup>®</sup> con TCS concomitante (CHRONOS) hasta la semana 52, la proporción de sujetos que interrumpieron el tratamiento debido a eventos adversos fue

566

Acta No. 06 de 2025 SEMPB Cuarta parte  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

del 1,8% en el grupo de Dupixent® 300 mg q2w + TCS y del 7,6% en el grupo de placebo + TCS. Dos sujetos interrumpieron Dupixent® debido a reacciones adversas: dermatitis atópica (1 sujeto) y dermatitis exfoliativa (1 sujeto).

El perfil de seguridad de Dupixent® + TCS hasta la semana 52 fue generalmente consistente con el perfil de seguridad observado en la semana 16.

#### ***Seguridad hasta las 148 semanas (AD-1225)***

El perfil de seguridad a largo plazo observado en este estudio hasta las 148 semanas fue generalmente consistente con el perfil de seguridad de Dupixent® observado en estudios controlados.

#### ***Sujetos pediátricos de 12 a 17 años de edad con dermatitis atópica***

La seguridad de Dupixent® se evaluó en un estudio con 250 sujetos pediátricos de 12 a 17 años de edad con dermatitis atópica de moderada a grave (AD-1526). El perfil de seguridad de Dupixent® en estos sujetos hasta la semana 16 fue similar al perfil de seguridad observado en adultos con dermatitis atópica.

La seguridad a largo plazo de Dupixent® se evaluó en un estudio de extensión abierto en sujetos pediátricos de 12 a 17 años de edad con dermatitis atópica de moderada a grave (AD-1434). El perfil de seguridad de Dupixent® en sujetos seguidos hasta la semana 52 fue similar al perfil de seguridad observado en la semana 16 en el AD-1526. El perfil de seguridad a largo plazo de Dupixent® observado en sujetos pediátricos de 12 a 17 años de edad fue consistente con el observado en adultos con dermatitis atópica.

#### ***Dermatitis atópica en manos y pies***

La seguridad de Dupixent® se evaluó en 133 pacientes adultos y adolescentes de 12 a 17 años de edad con dermatitis atópica moderada a grave en manos y pies (Liberty-AD-HAFT). El perfil de seguridad de Dupixent® en estos pacientes hasta la semana 16 fue consistente con el perfil de seguridad de los estudios en pacientes adultos y pediátricos de 6 meses de edad o más con DA de moderada a grave.

#### ***Sujetos pediátricos de 6 a 11 años de edad con dermatitis atópica***

La seguridad de Dupixent® con TCS concomitante se evaluó en un estudio de 367 sujetos pediátricos de 6 a 11 años de edad con DA grave (AD-1652). El perfil de seguridad de Dupixent® + TCS en estos sujetos hasta la semana 16 fue similar al perfil de seguridad de los estudios en sujetos adultos y pediátricos de 12 a 17 años de edad con DA.

La seguridad a largo plazo de Dupixent® ± TCS se evaluó en un estudio de extensión abierto de 368 sujetos pediátricos de 6 a 11 años de edad con DA (AD-1434). Entre los sujetos que participaron en este estudio, 110 (30%) tenían una DA moderada y 72 (20%) una DA grave en el momento de la inscripción en el AD1434. El perfil de seguridad de Dupixent® ± TCS en los sujetos seguidos hasta la semana 52 fue similar al perfil de seguridad observado hasta la semana 16 en el estudio AD-1652. El perfil de seguridad a largo plazo de Dupixent® ± TCS observado en sujetos pediátricos de 6 a 11 años de edad

fue consistente con el observado en sujetos adultos y pediátricos de 12 a 17 años de edad con DA.

***Sujetos pediátricos de 6 meses a 5 años de edad con dermatitis atópica***

La seguridad de Dupixent® con TCS concomitante se evaluó en un estudio clínico con 161 sujetos pediátricos de 6 meses a 5 años de edad con DA moderada a grave (AD-1539). El perfil de seguridad de Dupixent® + TCS en estos sujetos hasta la semana 16 fue similar al perfil de seguridad de los estudios clínicos en adultos y en sujetos pediátricos de 6 a 17 años con DA.

La seguridad a largo plazo de Dupixent® ±TCS se evaluó en un estudio de extensión abierto de 180 sujetos pediátricos de 6 meses a 5 años de edad con DA (AD-1434). La mayoría de los sujetos fueron tratados con Dupixent® 300 mg cada 4 semanas. El perfil de seguridad de Dupixent® ±TCS en sujetos de seguimiento hasta la semana 52 fue similar al perfil de seguridad observado hasta la semana 16 en AD-1539. El perfil de seguridad a largo plazo de Dupixent® ±TCS observado en sujetos pediátricos de 6 meses a 5 años de edad fue consistente con el observado en adultos y sujetos pediátricos de 6 a 17 años con DA. Adicionalmente, se reportó la enfermedad de fiebre aftosa humana en 9 (5%) sujetos pediátricos, y papiloma cutáneo en 4 (2%) de los sujetos pediátricos tratados con Dupixent® ±TCS. Estos casos no condujeron a la discontinuación del fármaco en estudio.

***Adultos y sujetos adolescentes mayores de 12 años con asma***

Un total de 2888 sujetos adultos y pediátricos de 12 a 17 años de edad con asma de moderada a grave fueron evaluados en 3 estudios multicéntricos aleatorizados, controlados con placebo, de 24 a 52 semanas de duración (DRI12544, QUEST y VENTURE). De ellos, 2678 tenían un historial de 1 o más exacerbaciones graves en el año anterior a la inscripción, a pesar del uso regular de corticosteroides inhalados de dosis media a alta más un controlador adicional (DRI12544 y QUEST). Se inscribieron 210 sujetos con asma dependiente de corticosteroides orales que recibían dosis altas de corticosteroides inhalados más hasta dos controladores adicionales (VENTURE). La población de seguridad (DRI12544 y QUEST) tenía entre 12 y 87 años de edad, de los cuales el 63% eran mujeres y el 82% eran blancos. Dupixent® 200 mg o 300 mg se administró por vía subcutánea q2w, tras una dosis inicial de 400 mg o 600 mg, respectivamente.

En DRI12544 y QUEST, la proporción de sujetos que interrumpieron el tratamiento debido a eventos adversos fue del 4% en el grupo de placebo, del 3% en el grupo de Dupixent® 200 mg q2w y del 6% en el grupo de Dupixent® 300 mg q2w.

La Tabla 6 resume las reacciones adversas que se produjeron en una tasa de al menos el 1% en los sujetos tratados con Dupixent® y en una tasa mayor que en sus respectivos grupos de comparación en DRI12544 y QUEST.

**Tabla 6: Reacciones adversas que ocurren en  $\geq 1\%$  de los grupos de Dupixent® en DRI12544 y QUEST y mayores que las del placebo (grupo de seguridad de 6 meses)**

| Reacción adversa                                    | DRI12544 y QUEST                    |                                     |                        |
|---|-------------------------------------|-------------------------------------|------------------------|
|   | Dupixent® 200 mg q2w<br>N=779 n (%) | Dupixent® 300 mg q2w<br>N=788 n (%) | Placebo<br>N=792 n (%) |
| Reacciones en el lugar de la inyección <sup>a</sup> | 111 (14%)                           | 144 (18%)                           | 50 (6%)                |
| Dolor orofaríngeo                                   | 13 (2%)                             | 19 (2%)                             | 7 (1%)                 |
| Eosinofilia <sup>b</sup>                            | 17 (2%)                             | 16 (2%)                             | 2 (<1%)                |

<sup>a</sup> El grupo de reacciones en el lugar de la inyección incluye eritema, edema, prurito, dolor e inflamación.

<sup>b</sup> Eosinofilia = eosinófilos en sangre  $\geq 3.000$  células/mcL o considerado por el investigador como un evento adverso. Ninguno cumplía los criterios de eosinofilia grave.

Las reacciones en el lugar de la inyección fueron más comunes con la dosis de carga (inicial).

El perfil de seguridad de Dupixent® hasta la semana 52 fue generalmente consistente con el perfil de seguridad observado en la semana 24.

#### ***Sujetos pediátricos de 6 a 11 años de edad con asma***

La seguridad de Dupixent® se evaluó en 405 sujetos pediátricos de 6 a 11 años de edad con asma de moderada a grave (VOYAGE). El perfil de seguridad de Dupixent® en estos sujetos hasta la semana 52 fue similar al perfil de seguridad de los estudios en sujetos adultos y pediátricos de 12 años o más con asma de moderada a grave, con la adición de infecciones por helmintos. Se notificaron infecciones por helmintos en el 2,2% (6 sujetos) en el grupo de Dupixent® y en el 0,7% (1 sujeto) en el grupo de placebo. La mayoría de los casos fueron enterobiasis, reportados en 1,8% (5 sujetos) en el grupo de Dupixent® y ninguno en el grupo de placebo. Hubo un caso de ascariasis en el grupo de Dupixent®. Todos los casos de infección por helmintos fueron de leves a moderados y los sujetos se recuperaron con el tratamiento antihelmíntico sin interrumpir el tratamiento con Dupixent®.

La seguridad a largo plazo de Dupixent® se evaluó en un estudio de extensión abierto en 2282 pacientes de 12 años o más con asma de moderada a grave (TRAVERSE). En este estudio, se siguió a los pacientes durante un máximo de 96 semanas, lo que resultó en una exposición acumulativa de 3169 años-paciente a Dupixent®. El perfil de seguridad de Dupixent® en TRAVERSE fue consistente con el perfil de seguridad observado en los estudios fundamentales de asma durante un máximo de 52 semanas de tratamiento. No se identificaron reacciones adversas adicionales.

El perfil de seguridad de Dupixent® en niños con asma de 6 a 11 años de edad que participaron en el estudio de seguridad a largo plazo de 52 semanas (EXCURSION) fue consistente con el perfil de seguridad observado en el estudio fundamental de asma (VOYAGE) durante 52 semanas de tratamiento.

#### ***Adultos con rinosinusitis crónica con poliposis nasal***

569

Acta No. 06 de 2025 SEMPB Cuarta parte  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Un total de 722 sujetos adultos con rinosinusitis crónica con poliposis nasal (RSCP) fueron evaluados en 2 estudios multicéntricos aleatorizados, controlados con placebo, de 24 a 52 semanas de duración (SINUS-24 y SINUS-52). El grupo de seguridad consistió en datos de las primeras 24 semanas de tratamiento de ambos estudios.

En el grupo de seguridad, la proporción de sujetos que interrumpieron el tratamiento debido a eventos adversos fue del 5% en el grupo de placebo y del 2% en el grupo de Dupixent® 300 mg q2w.

La Tabla 7 resume las reacciones adversas que se produjeron en una tasa de al menos el 1% en los sujetos tratados con Dupixent® y en una tasa mayor que en su respectivo grupo de comparación en SINUS-24 y SINUS-52.

Tabla 7. Reacciones adversas ocurridas en  $\geq 1\%$  del grupo Dupixent® en SINUS-24 y SINUS-52 y mayores que las del placebo (grupo de seguridad de 24 semanas)

| Reacción adversa                                 | SINUS-24 y SINUS-52                 |                        |
|--|-------------------------------------|------------------------|
|  | Dupixent® 300 mg q2w<br>N=440 n (%) | Placebo<br>N=282 n (%) |
| Reacciones en el lugar de inyección <sup>a</sup> | 28 (6%)                             | 12 (4%)                |
| Conjuntivitis <sup>b</sup>                       | 7 (2%)                              | 2 (1%)                 |
| Artralgia  | 14 (3%)                             | 5 (2%)                 |
| Gastritis  | 7 (2%)                              | 2 (1%)                 |
| Insomnio   | 6 (1%)                              | 0 (<1%)                |
| Eosinofilia                                      | 5 (1%)                              | 1 (<1%)                |
| Dolor de dientes                                 | 5 (1%)                              | 1 (<1%)                |

<sup>a</sup> El grupo de reacciones en el lugar de la inyección incluye reacción en el lugar de la inyección, dolor, hematoma e hinchazón.

<sup>b</sup> El grupo de conjuntivitis incluye conjuntivitis, conjuntivitis alérgica, conjuntivitis bacteriana, conjuntivitis viral, conjuntivitis papilar gigante, irritación e inflamación ocular.

### Reacciones adversas específicas

#### *Conjuntivitis y queratitis*

En sujetos adultos con DA, se notificó conjuntivitis en el 10% (34 por cada 100 sujetos-años) en el grupo de dosis de 300 mg q2w y en el 2% del grupo de placebo (8 por cada 100 sujetos-años) durante el período de tratamiento de 16 semanas de los estudios de monoterapia (SOLO 1, SOLO 2 y AD- 1021). Durante el período de tratamiento de 52 semanas del estudio de dermatitis atópica con terapia concomitante (CHRONOS), se notificó conjuntivitis en el 16% del grupo de Dupixent® 300 mg q2w + TCS (20 por cada 100 sujetos-años) y en el 9% del grupo de placebo + TCS (10 por cada 100 sujetos-años).

Durante el estudio OLE a largo plazo con datos hasta las 148 semanas (AD-1225), se notificó conjuntivitis en el 20% del grupo de Dupixent® (12 por cada 100 sujetos-año).

En los estudios de monoterapia de DA con Dupixent® (SOLO 1, SOLO 2 y AD-1021) hasta la semana 16, se notificó queratitis en <1% del grupo de Dupixent® (1 por cada 100 sujetos-año) y en 0% del grupo de placebo (0 por cada 100 sujetos-año). En el estudio de DA de 52

570

Acta No. 06 de 2025 SEMPB Cuarta parte  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

semanas con Dupixent® + corticosteroides tópicos (TCS) (CHRONOS), se notificó queratitis en el 4% del grupo de Dupixent® + TCS (4 por 100 sujetos-años) y en el 2% del grupo de placebo + TCS (2 por 100 sujetos-años).

La conjuntivitis y la queratitis ocurrieron con mayor frecuencia en los sujetos con DA que recibieron Dupixent®. La conjuntivitis fue el trastorno ocular notificado con mayor frecuencia. Durante el estudio de OLE a largo plazo con datos hasta las 148 semanas (AD-1225), se notificó queratitis en el 3% del grupo de Dupixent® (2 por cada 100 sujetos-año). La mayoría de los sujetos con conjuntivitis o queratitis se recuperaron o estaban recuperándose durante el período de tratamiento.

Entre los sujetos con asma, la frecuencia de conjuntivitis y queratitis fue similar entre Dupixent® y el placebo.

En los sujetos con RSCcPN, la frecuencia de conjuntivitis fue del 2% en el grupo de Dupixent® en comparación con el 1% en el grupo de placebo en el grupo de seguridad de 24 semanas; estos sujetos se recuperaron.

En el estudio RSCcPN de 52 semanas (SINUS-52), la frecuencia de conjuntivitis fue del 3% en los sujetos con Dupixent® y del 1% en los sujetos con placebo; todos estos sujetos se recuperaron. No se notificaron casos de queratitis en el programa de desarrollo de RSCcPN.

#### ***Eczema Herpeticum y Herpes Zoster***

La tasa de eczema herpético fue similar en los grupos de placebo y Dupixent® en los estudios de DA. Las tasas se mantuvieron estables a lo largo de 148 semanas en el estudio de OLE a largo plazo (AD-1225).

Se notificó herpes zoster en <1% de los grupos de Dupixent® (1 por cada 100 sujetos-año) y en <1% del grupo de placebo (1 por cada 100 sujetos-año) en los estudios de monoterapia para la DA de 16 semanas. En el estudio de DA de 52 semanas con Dupixent® + TCS, se notificó herpes zoster en el 1% del grupo de Dupixent® + TCS (1 por cada 100 sujetos-año) y en el 2% del grupo de placebo+ TCS (2 por cada 100 sujetos-año). Durante el estudio OLE a largo plazo con datos hasta las 148 semanas (AD-1225), el 1,9% de los sujetos tratados con Dupixent® notificaron herpes zoster (0,99 por cada 100 sujetos-año de seguimiento).

Entre los sujetos con asma, la frecuencia de herpes zoster fue similar entre Dupixent® y el placebo. Entre los sujetos con RSCcPN o no se notificaron casos de herpes zoster o eczema herpeticum.

#### ***Reacciones de hipersensibilidad***

Se notificaron reacciones de hipersensibilidad en <1% de los sujetos tratados con Dupixent®. Éstas incluyeron anafilaxia, enfermedad del suero o reacciones similares a la enfermedad del suero, urticaria generalizada, sarpullido, eritema nodoso y eritema multiforme.

### **Cardiovascular**

En el estudio controlado con placebo de 1 año de duración en sujetos adultos y pediátricos de 12 años o más con asma (QUEST), se notificaron eventos tromboembólicos cardiovasculares (muertes cardiovasculares, infartos de miocardio no mortales y accidentes cerebrovasculares no mortales) en 1 (0,2%) del grupo de Dupixent® 200 mg q2w, 4 (0,6%) del grupo de Dupixent® 300 mg q2w y 2 (0,3%) del grupo de placebo.

En el estudio controlado con placebo de 1 año de duración en sujetos con DA (CHRONOS), se notificaron eventos tromboembólicos cardiovasculares (muertes cardiovasculares, infartos de miocardio no mortales y accidentes cerebrovasculares no mortales) en 1 (0,9%) del grupo Dupixent® + TCS 300 mg q2w, 0 (0,0%) del grupo Dupixent® + TCS 300 mg QW y 1 (0,3%) del grupo placebo + TCS.

En el estudio controlado con placebo de 24 semanas de duración en sujetos con RSCcPN (SINUS-24), se notificaron eventos tromboembólicos cardiovasculares (muertes cardiovasculares, infartos de miocardio no mortales y accidentes cerebrovasculares no mortales) en 1 (0,7%) del grupo de Dupixent® y en 0 (0,0%) del grupo de placebo. En el estudio controlado con placebo de un año de duración en sujetos con RSCcPN (SINUS-52), no se notificaron casos de eventos tromboembólicos cardiovasculares (muertes cardiovasculares, infartos de miocardio no mortales y accidentes cerebrovasculares no mortales) en ningún brazo de tratamiento.

### **Inmunogenicidad**

Como con todas las proteínas terapéuticas, existe el potencial de inmunogenicidad. La detección de la formación de anticuerpos depende en gran medida de la sensibilidad y la especificidad del estudio.

Además, la incidencia observada de la positividad de los anticuerpos (incluidos los anticuerpos neutralizantes) en un estudio puede verse influida por varios factores, como la metodología del estudio, la manipulación de las muestras, el momento de la recogida de las muestras, los medicamentos concomitantes y la enfermedad subyacente. Por estas razones, la comparación de la incidencia de anticuerpos contra dupilumab en los estudios descritos a continuación con la incidencia de anticuerpos en otros estudios o con otros productos puede ser engañosa.

### ***Dermatitis Atópica***

Aproximadamente 6% de los pacientes con DA, asma o RSCcPN que recibieron Dupixent® 300 mg cada dos semanas durante 52 semanas desarrolló anticuerpos contra Dupixent® (anti-drug antibody, ADA); aproximadamente 2% mostró respuestas de ADA persistentes y de aproximadamente el 2% tuvieron anticuerpos neutralizantes.

Resultados similares fueron observados en pacientes pediátricos de 6 meses a 11 años de edad con DA quienes recibieron Dupixent® 200 mg cada dos semanas, 200 mg cada 4 semanas o 300 mg cada 4 semanas.

Aproximadamente el 16% de pacientes pediátricos entre 12 y 17 años de edad con DA quienes recibieron Dupixent® 300 mg o 200 mg cada dos semanas por 16 semanas presentaron anticuerpos contra Dupixent®; aproximadamente el 3 % mostró respuestas de ADA persistentes y aproximadamente el 5 % tuvo anticuerpos neutralizantes.

#### **Asma**

Aproximadamente 5% de los sujetos con asma que recibieron Dupixent® 300 mg cada 2 semanas durante 52 semanas desarrollaron anticuerpos contra Dupixent®; aproximadamente 2% exhibió respuestas persistentes a ADA y aproximadamente 2% tuvo anticuerpos neutralizantes. Se observaron resultados similares en sujetos pediátricos de 6 a 11 años con asma que recibieron Dupixent® ya sea 100 mg cada 2 semanas (q2w) o 200 mg cada dos semanas (q2w) hasta 52 semanas.

Aproximadamente el 9% de los pacientes con asma que recibieron Dupixent® 200 mg cada dos semanas durante 52 semanas presentaron anticuerpos contra dupilumab; aproximadamente el 4% mostró respuestas de ADA persistentes y aproximadamente el 4% tuvo anticuerpos neutralizantes.

#### ***Rinosinusitis crónica con poliposis nasal***

Aproximadamente 5% de los sujetos con RSCcPN que recibieron Dupixent® 300 mg cada 2 semanas durante 52 semanas desarrollaron anticuerpos contra Dupixent®; aproximadamente el 2% exhibió respuestas persistentes a ADA y aproximadamente el 3% tenía anticuerpos neutralizantes.

Los niveles de anticuerpos detectados tanto en los sujetos que recibieron Dupixent® como en los que recibieron placebo fueron en su mayoría bajos. En los sujetos que recibieron Dupixent®, el desarrollo de niveles elevados de anticuerpos contra dupilumab se asoció con concentraciones más bajas de dupilumab en suero.

Dos sujetos adultos con DA que experimentaron respuestas de anticuerpos de nivel alto desarrollaron enfermedad sérica o reacciones similares a la enfermedad sérica durante el tratamiento con Dupixent®.

#### **Experiencia post-comercialización**

Se han informado las siguientes reacciones adversas adicionales durante el uso posterior a la aprobación de Dupixent®. Dado que estas reacciones se notifican de forma voluntaria en una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de forma fiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

- Trastornos del sistema inmunológico: - Angioedema
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Erupción facial, incluyendo eritema, rash, descamación, edema, pápulas, prurito, ardor y dolor.

573

Acta No. 06 de 2025 SEMPB Cuarta parte  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

## USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

### *Embarazo*

#### Registro de exposición durante el embarazo

Existe un registro de exposición en el embarazo que controla los resultados del embarazo en mujeres expuestas a Dupixent® durante el mismo.

Los profesionales sanitarios y las pacientes pueden dirigirse a [https://mothertobaby.org/ongoing\\_study/dupilumab/](https://mothertobaby.org/ongoing_study/dupilumab/) para inscribirse en el registro u obtener información sobre el mismo.

#### Resumen de riesgos

Los datos disponibles de informes de casos y series de casos con el uso de Dupixent® en mujeres embarazadas no han identificado un riesgo asociado al fármaco de defectos congénitos importantes, aborto espontáneo o resultados maternos o fetales adversos. Se sabe que los anticuerpos IgG humanos atraviesan la barrera placentaria; por lo tanto, Dupixent® puede transmitirse de la madre al feto en desarrollo. Existen efectos adversos en los resultados maternos y fetales asociados con el asma en el embarazo (ver Consideraciones Clínicas). En un estudio mejorado de desarrollo pre y postnatal, no se observaron efectos adversos en el desarrollo de las crías nacidas de monos preñados tras la administración subcutánea de un anticuerpo homólogo contra el receptor de interleucina 4 alfa (IL-4R $\alpha$ ) durante la organogénesis hasta el parto en dosis de hasta 10 veces la dosis máxima recomendada para humanos (MRHD).

Se desconoce el riesgo de fondo de defectos congénitos importantes y de aborto espontáneo para las poblaciones indicadas. Todos los embarazos tienen un riesgo de fondo de defectos de nacimiento, pérdida u otros resultados adversos. En la población general de EE.UU., el riesgo de fondo estimado de defectos congénitos mayores y de aborto espontáneo en embarazos clínicamente reconocidos es del 2% al 4% y del 15% al 20%, respectivamente.

#### Consideraciones clínicas

##### *Riesgo materno y/o embriofetal asociado a la enfermedad*

En las mujeres con asma mal o moderadamente controlada, la evidencia demuestra que existe un mayor riesgo de preeclampsia en la madre y de prematuridad, bajo peso al nacer y pequeño para la edad gestacional en el neonato. El nivel de control del asma debe vigilarse estrechamente en las mujeres embarazadas y el tratamiento debe ajustarse según sea necesario para mantener un control óptimo.

#### Datos

##### *Datos en animales*

En un estudio de toxicidad mejorada en el desarrollo prenatal y postnatal, se administraron a monos cynomolgus preñados dosis subcutáneas semanales de anticuerpos homólogos

contra la IL-4R $\alpha$  hasta 10 veces la MRHD (sobre una base de 100 mg/Kg/semana) desde el inicio de la organogénesis hasta el parto.

No se observaron efectos adversos relacionados con el tratamiento sobre la toxicidad o las malformaciones del embrión-feto, ni sobre el desarrollo morfológico, funcional o inmunológico de los bebés desde el nacimiento hasta los 6 meses de edad.

### ***Lactancia***

#### **Resumen de riesgos**

No hay datos sobre la presencia de dupilumab en la leche humana, los efectos en el lactante o los efectos en la producción de leche. Se sabe que la IgG materna está presente en la leche humana. Se desconocen los efectos de la exposición gastrointestinal local y la exposición sistémica limitada a dupilumab en el lactante. Los beneficios para el desarrollo y la salud de la lactancia materna deben ser considerados junto con la necesidad clínica de la madre de Dupixent<sup>®</sup> y cualquier efecto adverso potencial en el niño amamantado de Dupixent<sup>®</sup> o de la condición materna subyacente.

### ***Uso pediátrico***

#### **Dermatitis atópica**

Se ha establecido la seguridad y eficacia de Dupixent<sup>®</sup> en pacientes pediátricos de 6 meses de edad en adelante con dermatitis atópica de moderada a grave.

El uso de Dupixent<sup>®</sup> en este grupo de edad está respaldado por los datos de los siguientes estudios clínicos:

- AD-1526 que incluyó 251 sujetos pediátricos de 12 a 17 años de edad con DA de moderada a grave tratados con Dupixent<sup>®</sup>.
- AD-1652 que incluyó 367 sujetos pediátricos de 6 a 11 años de edad con DA grave tratados con Dupixent<sup>®</sup> + TCS.
- AD-1539 que incluyó 161 sujetos pediátricos de 6 meses a 5 años con DA de moderada a grave tratados con Dupixent<sup>®</sup> + TCS.
- AD-1434, un estudio de extensión abierto que incluyó 275 sujetos pediátricos de 12 a 17 años de edad tratados con Dupixent<sup>®</sup>, 368 sujetos pediátricos de 6 a 11 años de edad tratados con Dupixent<sup>®</sup>+TCS.
- AD-1924, que incluyó a 27 pacientes adolescentes de 12 a 17 años de edad con dermatitis atópica de moderada a grave de manos y pies.

La seguridad y la eficacia fueron generalmente consistentes entre los pacientes pediátricos y los adultos. Además, se notificó la enfermedad de manos y pies en 9 (5%) y papiloma cutáneo en 4 (2%) de los sujetos pediátricos de 6 meses a 5 años tratados con Dupixent<sup>®</sup> + TCS en AD-1434. Estos casos no condujeron a la interrupción del fármaco del estudio.

575

Acta No. 06 de 2025 SEMPB Cuarta parte  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos menores de 2 años de edad con DA.

### Asma

La seguridad y eficacia de Dupixent® para un tratamiento de mantenimiento complementario en pacientes con asma de moderada a grave caracterizada por un fenotipo eosinofílico o con asma dependiente de corticosteroides orales se ha establecido en pacientes pediátricos de 6 años o más. El uso de Dupixent® para esta indicación está respaldado por la evidencia de estudios adecuados y bien controlados en pacientes adultos y pediátricos de 6 años o más.

### Sujetos pediátricos de 12 a 17 años de edad

Un total de 107 sujetos pediátricos de 12 a 17 años de edad con asma de moderada a grave se inscribieron en QUEST y recibieron 200 mg (N=21) o 300 mg (N=18) de Dupixent® (o un placebo equivalente de 200 mg [N=34] o 300 mg [N=34]) q2w. Se evaluaron las exacerbaciones del asma y la función pulmonar tanto en sujetos pediátricos de 12 a 17 años de edad como en adultos. Tanto para la dosis de 200 mg como para la de 300 mg q2w, se observaron mejoras en el volumen espiratorio forzado el primer segundo (VEF<sub>1</sub>) (cambio medio de LS con respecto al valor inicial en la semana 12) (0,36 L y 0,27 L, respectivamente). Para la dosis de 200 mg q2w, los sujetos tuvieron una reducción en la tasa de exacerbaciones graves que fue consistente con los adultos. La exposición al dupilumab fue mayor en los sujetos pediátricos de 12 a 17 años de edad que en los adultos en el nivel de dosis respectivo, lo que se debió principalmente a la diferencia de peso corporal.

El perfil de eventos adversos en sujetos pediátricos de 12 a 17 años de edad fue en general similar al de los adultos.

### Sujetos pediátricos de 6 a 11 años de edad

Un total de 408 sujetos pediátricos de 6 a 11 años de edad con asma de moderada a grave se inscribieron en VOYAGE, que evaluó dosis de 100 mg q2w o 200 mg q2w. Se demostró una mejora en las exacerbaciones del asma y en la función pulmonar. La eficacia de Dupixent® 300 mg q4w en sujetos de 6 a 11 años de edad con un peso corporal de 15 a <30 Kg se extrapolaró de la eficacia de 100 mg q2w en VOYAGE con el apoyo de los análisis farmacocinéticos de la población que mostraron niveles de exposición al fármaco más altos con 300 mg q4w. Los sujetos que completaron el periodo de tratamiento del estudio VOYAGE pudieron participar en el estudio de extensión abierto (LTS14424). Dieciocho sujetos (≥15 a <30 Kg) de 365 sujetos fueron expuestos a 300 mg q4w en este estudio, y el perfil de seguridad en estos dieciocho sujetos fue consistente con el observado en VOYAGE. La seguridad adicional de Dupixent® 300 mg q4w se basa en la información de seguridad disponible de la indicación de dermatitis atópica pediátrica.

No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos menores de 6 años con asma.

La seguridad a largo plazo de Dupixent® se evaluó en un estudio de extensión abierto (EXCURSION) en niños de 6 a 11 años de edad con asma moderada a grave que participaron previamente en VOYAGE. Entre los 365 pacientes que ingresaron a EXCURSION, 350 completaron 52 semanas de tratamiento y 228 pacientes completaron una duración acumulada de tratamiento de 104 semanas (VOYAGE y EXCURSION). El perfil de seguridad a largo plazo de Dupixent® en EXCURSION fue consistente con el perfil de seguridad observado en el estudio fundamental de asma (VOYAGE) durante 52 semanas de tratamiento.

#### Rinosinusitis crónica con poliposis nasal

No se ha establecido la seguridad y la eficacia en pacientes pediátricos menores de 18 años con RSCcNP.

#### *Uso geriátrico*

De los 1539 sujetos con DA, incluyendo pacientes con dermatitis atópica en manos y pies expuestos a Dupixent® en un estudio de rango de dosis y estudios controlados con placebo, 71 sujetos tenían 65 años o más. Los estudios clínicos de Dupixent® en DA no incluyeron un número suficiente de sujetos de 65 años o más para determinar si responden de forma diferente a los sujetos más jóvenes.

De los 1977 sujetos con asma expuestos a Dupixent®, un total de 240 sujetos tenían 65 años o más. La eficacia y seguridad en este grupo de edad fue similar a la de la población general del estudio.

De los 440 sujetos con RSCcNP expuestos a Dupixent®, un total de 79 sujetos tenían 65 años o más. La eficacia y la seguridad en este grupo de edad fueron similares a las de la población general del estudio.

#### **CONDUCCIÓN DE VEHÍCULOS O REALIZACIÓN DE OTRAS TAREAS PELIGROSAS**

Dupixent® no influye, o influye de manera insignificante, en la capacidad para conducir vehículos u operar máquinas.

#### **SOBREDOSIS**

No hay un tratamiento específico para la sobredosis de Dupixent®.

En caso de sobredosis, monitoree al paciente para detectar cualquier signo o síntoma de reacciones adversas, e inicie el tratamiento sintomático adecuado inmediatamente.

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

#### **3.4.2.11 DUPIXENT® 300 mg**

Expediente : 20152069

577

Acta No. 06 de 2025 SEMPB Cuarta parte  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Radicado : 20231297247 / 20251074486  
Fecha : 26/03/2025  
Interesado : SANOFI-AVENTIS DE COLOMBIA S.A.

### Composición:

Cada jeringa prellenada por 2 ml contiene Dupilumab 300,0 mg

**Forma farmacéutica:** Solución para inyección subcutánea

### Indicaciones:

Dupilumab está indicado para las siguientes enfermedades inflamatorias tipo 2:

#### Dermatitis atópica:

Dupilumab está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y adolescentes de 12 años o mayores con dermatitis atópica de moderada a severa, cuya enfermedad no se controla adecuadamente con tratamientos tópicos (corticoides, inmunomoduladores) o sistémicos (corticoides, antihistamínicos) prescritos, o cuando se presente intolerancia o estén contraindicados. Dupilumab puede ser utilizado solo o en combinación con la terapia tópica.

#### Asma:

Dupilumab está indicado en adultos como tratamiento de mantenimiento adicional para el asma grave con inflamación de tipo 2 caracterizada por eosinófilos elevados en sangre y/o FeNO elevado, que no están adecuadamente controlados con corticosteroides inhalados (CEI) en dosis altas en combinación con otro medicamento para el tratamiento de mantenimiento.

#### Rinosinusitis crónica con poliposis nasal (RSCcPN):

Dupilumab está indicado como tratamiento adicional a los corticosteroides intranasales para el tratamiento de adultos con RSCcPN grave para quienes la terapia con corticosteroides sistémicos y/o cirugía no proporciona un control adecuado de la enfermedad.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación y grupo etario
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto Versión PIL\_ Revisión Local: marzo de 2025 allegado mediante radicado 20251074486 de 26/03/2025
- IPP Versión CCDS V22 LRC del 06/10/2022 con revisión local en marzo de 2025 allegado mediante radicado 20251076851 de 26/03/2025

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicados

578

Acta No. 06 de 2025 SEMPB Cuarta parte  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

20231297247 / 20251074486 el interesado solicita aprobación de modificaciones de indicaciones, dosificación y grupo etario, precauciones o advertencias, reacciones adversas, asimismo, aprobación de Inserto Versión PIL\_ Revisión Local: marzo de 2025 e IPP Versión CCDS V22 LRC del 06/10/2022 con revisión local en marzo de 2025 para el producto Dupilumab (DUPIXENT®) 300 mg solución para inyección subcutánea en la indicación “...para el tratamiento de dermatitis atópica grave en niños de 6 meses de edad en adelante quienes son candidatos para terapia sistémica”.

El interesado allega como soporte de seguridad y eficacia:

El estudio NCT04250306 (LIBERTY AD PRESCHOOL, AD-1539), fue un ensayo clínico de fase 2/3, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, cuyo objetivo fue evaluar la eficacia, seguridad y farmacocinética de dupilumab en pacientes pediátricos con dermatitis atópica moderada a grave no controlada con tratamientos tópicos.

Se reclutaron 162 niños, de entre 6 meses y 5 años de edad, quienes fueron distribuidos en dos grupos:

- Dupilumab + corticosteroides tópicos: 83 pacientes
- Placebo + corticosteroides tópicos: 79 pacientes

El tratamiento se administró por vía subcutánea cada 4 semanas durante un período de 16 semanas, con dosis ajustadas por peso:

- 200 mg cada 4 semanas para niños de 5 a <15 kg
- 300 mg cada 4 semanas para niños de 15 a <30 kg

Resultados de eficacia

- IGA 0/1 (piel clara o casi clara) a la semana 16:
  - 28% (23 de 83) en el grupo dupilumab
  - 4% (3 de 79) en el grupo placebo
  - Diferencia absoluta: 24 puntos porcentuales (IC 95%: 13–34,  $p < 0.0001$ )
- EASI-75 (mejora del 75% en el Índice de Área y Severidad del Eczema):
  - 53% (44 de 83) con dupilumab
  - 11% (8 de 79) con placebo
  - Diferencia absoluta: 42 puntos porcentuales (IC 95%: 29–55,  $p < 0.0001$ )
- Reducción de prurito (escala NRS de picazón):
  - Reducción significativa de al menos 4 puntos en una mayor proporción de pacientes tratados con dupilumab.
  - Además, se observaron mejoras significativas en los cuestionarios de calidad de vida del paciente y del cuidador (por ejemplo, el índice CDLQI y el Dermatitis Family Impact).

579

Acta No. 06 de 2025 SEMPB Cuarta parte  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

**En cuanto Seguridad:**

**El perfil de seguridad fue consistente con estudios previos en poblaciones mayores.**

- **Eventos adversos totales:**
  - **64% en el grupo dupilumab (53 de 83)**
  - **74% en el grupo placebo (58 de 78)**
- **Eventos adversos comunes:**
  - **Conjuntivitis: 5% (4 pacientes) en el grupo dupilumab, 0% en el grupo placebo**
  - **Reacciones en el sitio de inyección: más frecuentes en el grupo activo, pero leves**
  - **Infecciones cutáneas: menos frecuentes en el grupo dupilumab**

**No se informaron eventos adversos graves relacionados con el fármaco ni interrupciones del tratamiento por efectos secundarios.**

**Los pacientes que completaron el estudio AD-1539 fueron elegibles para participar en un estudio abierto de extensión (AD-1434), diseñado para evaluar la seguridad y eficacia a largo plazo de dupilumab hasta 52 semanas de tratamiento continuo.**

- **Sostenibilidad del efecto: Los beneficios observados en la fase controlada del estudio se mantuvieron durante el año completo de tratamiento.**
- **Eventos adversos: El perfil de seguridad continuó siendo favorable, sin señales nuevas de toxicidad.**
- **Adherencia: La mayoría de los cuidadores y médicos calificaron el régimen de tratamiento como manejable y aceptable para esta población pediátrica.**

**La Sala encuentra que en el estudio NCT04250306 hay una muy baja representatividad de niños menores de 2 años, en consecuencia, la Sala recomienda aprobar la indicación así:**

**Dupixent® está indicado para el tratamiento en niños de 2 años a menores de 12 años con dermatitis atópica grave, cuya enfermedad no está controlada adecuadamente con tratamientos tópicos (corticoides, inmunomoduladores) o sistémicos (corticoides, antihistamínicos) prescritos, o cuando se presente intolerancia o estén contraindicados. Dupixent® puede ser utilizado solo o en combinación con la terapia tópica.**

**La Sala recomienda aprobar las modificaciones solicitadas para el producto de la referencia con la siguiente información así:**

**Indicaciones:**

**Dupixent® está indicado para las siguientes enfermedades inflamatorias tipo 2:**

**Dermatitis atópica:**

580

Acta No. 06 de 2025 SEMPB Cuarta parte  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Dupixent® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y adolescentes de 12 años o mayores con dermatitis atópica de moderada a grave, cuya enfermedad no se controla adecuadamente con tratamientos tópicos (corticoides, inmunomoduladores) o sistémicos (corticoides, antihistamínicos) prescritos, o cuando se presente intolerancia o estén contraindicados. Dupilumab puede ser utilizado solo o en combinación con la terapia tópica.

**Dupixent® está indicado para el tratamiento en niños de 2 años a menores de 12 años con dermatitis atópica grave, cuya enfermedad no está controlada adecuadamente con tratamientos tópicos (corticoides, inmunomoduladores) o sistémicos (corticoides, antihistamínicos) prescritos, o cuando se presente intolerancia o estén contraindicados. Dupixent® puede ser utilizado solo o en combinación con la terapia tópica.**

#### **Asma:**

Dupixent® está indicado en adultos, adolescentes y niños desde los 6 años, como tratamiento de mantenimiento adicional para el asma grave con inflamación de tipo 2 caracterizada por eosinófilos elevados en sangre y/o FeNO elevado, que no están adecuadamente controlados con corticosteroides inhalados (CEI) en dosis altas en combinación con otro medicamento para el tratamiento de mantenimiento.

#### **Rinosinusitis crónica con poliposis nasal (RSCcPN):**

Dupixent® está indicado como tratamiento adicional a los corticosteroides intranasales para el tratamiento de adultos con RSCcPN grave para quienes la terapia con corticosteroides sistémicos y/o cirugía no proporciona un control adecuado de la enfermedad.

**Dosificación y grupo etario:**

### **POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN**

#### **Dermatitis atópica**

##### **Adultos**

La dosis recomendada de dupilumab para pacientes adultos es una dosis inicial de 600 mg (dos inyecciones de 300 mg), seguida de 300 mg cada dos semanas administrados mediante inyección subcutánea.

##### **Adolescentes (de 12 a 17 años de edad)**

La dosis recomendada de dupilumab para pacientes adolescentes de 12 a 17 años de edad se especifica en la Tabla 1

**Tabla 1: Dosis de dupilumab para administración subcutánea en pacientes adolescentes de 12 a 17 años de edad con dermatitis atópica de moderada a grave.**

| Peso corporal del paciente | Dosis inicial                      | Dosis posteriores (cada dos semanas) |
|----------------------------|------------------------------------|--------------------------------------|
| menos de 60 kg             | 400 mg (dos inyecciones de 200 mg) | 200 mg                               |
| 60 kg o más                | 600 mg (dos inyecciones de 300 mg) | 300 mg                               |

### Niños de 6 a 11 años de edad

La dosis recomendada de dupilumab para niños de 6 a 11 años de edad se especifica en la Tabla 2.

**Tabla 2: Dosis de dupilumab para administración subcutánea en niños de 6 a 11 años de edad con dermatitis atópica grave.**

| Peso corporal del paciente | Dosis inicial   | Dosis posteriores   |
|----------------------------|---|---|
| 15 kg a menos de 60 kg     | 300 mg (una inyección de 300 mg) en el día 1, seguidos de 300 mg en el día 15 | 300 mg cada 4 semanas (C4S)*, comenzando 4 semanas después de la dosis del día 15 |
| 60 kg o más                | 600 mg (dos inyecciones de 300 mg)  | 300 mg cada dos semanas (C2S)   |

\* la dosis se puede aumentar a 200 mg C2S en pacientes con un peso corporal de 15 kg a menos de 60 kg según la evaluación del médico.

### Niños de 2 años a 5 años de edad

La dosis recomendada de dupilumab para niños de 2 años a 5 años de edad se especifica en la Tabla 3.

**Tabla 3: Dosis de dupilumab para administración subcutánea en niños de 2 años a 5 años de edad con dermatitis atópica grave**

| Peso corporal          | Dosis inicial                    | Dosis posterior             |
|------------------------|----------------------------------|-----------------------------|
| menos de 15 kg         | 200 mg (una inyección de 200 mg) | 200 mg cada 4 semanas (C4S) |
| 15 kg a menos de 30 kg | 300 mg (una inyección de 300 mg) | 300 mg cada 4 semanas (C4S) |

Dupixent® puede ser utilizado con o sin tratamiento tópico.

Dupixent® se puede utilizar con o sin corticosteroides tópicos. Se pueden utilizar inhibidores tópicos de la calcineurina, pero se deben reservar solo para áreas problemáticas, como la cara, el cuello, las áreas intertriginosas y genitales.

Se debe considerar la interrupción del tratamiento en pacientes que no han mostrado respuesta después de 16 semanas de tratamiento para la dermatitis atópica. Algunos pacientes con respuesta parcial inicial pueden mejorar posteriormente con el tratamiento

582

Acta No. 06 de 2025 SEMPB Cuarta parte  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

continuado después de 16 semanas. Si la interrupción del tratamiento con Dupixent® se hace necesaria, los pacientes aún pueden ser tratados nuevamente con éxito.

### Dosis recomendada para asma

La dosis recomendada de Dupixent® para adultos es una dosis inicial de 400 mg (dos inyecciones de 200 mg) seguidos de 200 mg administrado cada dos semanas.

La dosis se puede incrementar hasta 300 mg cada dos semanas basándose en la evaluación del médico.

Una dosis inicial de 600 mg (dos inyecciones de 300 mg) seguidas de 300 mg administrados cada dos semanas para pacientes con asma dependiente de corticosteroides orales o con dermatitis atópica moderada a grave comórbida, o adultos con rinosinusitis crónica con poliposis nasal grave comórbida para lo cual Dupixent® está indicado.

La dosis recomendada de Dupixent® para pacientes pediátricos de 6 a 11 años se especifica en la Tabla 3.

**Tabla 3: Dosis de Dupixent® en pacientes pediátricos de 6 a 11 años de edad con asma**

| Peso corporal       | Dosis inicial y subsiguientes |
|---------------------|-------------------------------|
| 15 o menos de 30 Kg | 300 mg cada 4 semanas (q4w)   |
| ≥30 Kg              | 200 mg cada 2 semanas (q2w)   |

Para pacientes pediátricos entre 6 y 11 años de edad con asma, no se recomienda dosis inicial de carga.

Para pacientes pediátricos de 6 a 11 años de edad con asma y DA grave, siga la dosificación recomendada en la tabla a continuación, la cual incluye una dosis de carga inicial.

| Peso corporal       | Dosis inicial                   | Dosis subsiguientes         |
|---------------------|---------------------------------|-----------------------------|
| 15 o menos de 30 Kg | 600 mg (2 inyecciones de 300mg) | 300 mg cada 4 semanas (q4w) |
| 30 o menos de 60 Kg | 400 mg (2 inyecciones de 200mg) | 200 mg cada 2 semanas (q2w) |
| 60 Kg o más         | 600 mg (2 inyecciones de 300mg) | 300 mg cada 2 semanas (q2w) |

**Tabla 4: Dosis de Dupixent® en pacientes de 12 años de edad en adelante con asma**

| Dosis de carga inicial   | Dosis subsiguiente          |
|--|-----------------------------|
| 400 mg (2 inyecciones de 200 mg)   | 200 mg cada 2 semanas (q2w) |
| o la dosis se puede incrementar hasta 300 mg cada 2 semanas según criterio médico  |                             |
| 600 mg (2 inyecciones de 300 mg)   | 300 mg cada 2 semanas (q2w) |
| <b>Dosis para pacientes con asma dependiente de corticoides orales o con dermatitis atópica de moderada a grave comórbida o para pacientes adultos con rinosinusitis crónica comórbida con poliposis nasal grave</b> |                             |
| 600 mg (2 inyecciones de 300 mg)   | 300 mg cada 2 semanas (q2w) |

**Tabla 4: Dosis de Dupixent® en pacientes de 12 años de edad en adelante con asma**

| Dosis de carga inicial   | Dosis subsiguiente          |
|--|-----------------------------|
| 400 mg (2 inyecciones de 200 mg)   | 200 mg cada 2 semanas (q2w) |
| o la dosis se puede incrementar hasta 300 mg cada 2 semanas según criterio médico  |                             |
| 600 mg (2 inyecciones de 300 mg)   | 300 mg cada 2 semanas (q2w) |
| <b>Dosis para pacientes con asma dependiente de corticoides orales o con dermatitis atópica de moderada a grave comórbida o para pacientes adultos con rinosinusitis crónica comórbida con poliposis nasal grave</b> |                             |
| 600 mg (2 inyecciones de 300 mg)   | 300 mg cada 2 semanas (q2w) |

### Dosis recomendada para rinosinusitis crónica con poliposis nasal

Dupixent® está indicado como tratamiento adicional a los corticosteroides intranasales para el tratamiento de adultos con RSCcPN grave para quienes la terapia con corticosteroides sistémicos y/o la cirugía no proporcionan un control adecuado de la enfermedad.

La dosis recomendada de Dupixent® para pacientes adultos es una dosis inicial de 300 mg, seguida por 300 mg administrados cada dos semanas.

### Dosis omitida

Si se omite una dosis, administre la dosis tan pronto como sea posible. A partir de entonces, reanude la administración de la dosis en el horario programado habitual.

Si se omite una de las dosis de cada dos semanas, administrar la inyección en los 7 días siguientes a la dosis omitida y luego reanudar el programa original del paciente. Si no se

584

Acta No. 06 de 2025 SEMPB Cuarta parte  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

administra la dosis olvidada en un plazo de 7 días, espere hasta la siguiente dosis del calendario original.

Si se omite una de las dosis de cada 4 semanas, administrar la inyección dentro de los 7 días siguientes a la dosis omitida y luego reanudar el programa original del paciente. Si la dosis olvidada no se administra en un plazo de 7 días, administrar la dosis, comenzando un nuevo programa basado en esta fecha.

### Instrucciones importantes de administración

Dupixent® se administra mediante inyección subcutánea.

Dupixent® está destinado a ser usado bajo la guía de un proveedor de atención médica. Proporcione una formación adecuada a los pacientes y/o cuidadores sobre la preparación y administración de Dupixent® antes de su uso de acuerdo con las "Instrucciones de uso"

### Uso de la jeringa prellenada

La jeringa prellenada de Dupixent® es para uso en pacientes adultos y pediátricos de 2 años de edad en adelante.

El cuidador o un paciente adulto pueden inyectar Dupixent® utilizando la jeringa prellenada. En pacientes a partir de los 12 años de edad, Dupixent® se debe administrar bajo la supervisión de un adulto.

En pacientes pediátricos de 2 años de edad en adelante y en adolescentes menores de 12 de años, Dupixent® en jeringa prellenada se debe administrar por un cuidador.

### Instrucciones de administración

Para pacientes con dermatitis atópica y asma que toman la dosis inicial de 600 mg, administre dos inyecciones de 300 mg de Dupixent® consecutivas en lugares de inyección diferentes.

Para pacientes con dermatitis atópica y asma que toman la dosis inicial de 400 mg, administre dos inyecciones de 200 mg de Dupixent® consecutivas en lugares de inyección diferentes.

Dupixent® está previsto para el uso según las instrucciones del proveedor de atención médica. Un paciente puede autoinyectarse Dupixent®, o bien su cuidador puede hacerlo. Proporcione la capacitación adecuada a los pacientes y cuidadores acerca de la preparación y la administración de Dupixent® antes del uso, de acuerdo con las Instrucciones de Uso.

Dupixent® se autoadministra mediante inyección subcutánea en el muslo o el abdomen, excepto en las 2 pulgadas (5 cm) alrededor del ombligo, con una jeringa prellenada de un solo uso. Si otra persona administra la inyección, también puede usarse la parte superior del brazo.

Se recomienda cambiar el lugar de inyección en cada aplicación. NO inyecte Dupixent® en piel sensible, dañada, o si tiene moretones o cicatrices.

Las "Instrucciones de Uso" de Dupixent® contienen instrucciones más detalladas sobre la preparación y administración de Dupixent®.

**Precauciones y advertencias:**

#### **Reacciones de hipersensibilidad**

Si ocurre una reacción de hipersensibilidad sistémica, se debe suspender inmediatamente la administración de Dupixent® y se debe iniciar la terapia adecuada. Se ha informado reacciones de hipersensibilidad, incluyendo anafilaxia, enfermedad del suero o reacciones similares a la enfermedad del suero, angioedema, urticaria generalizada, erupción cutánea, eritema nodoso y eritema multiforme.

#### **Conjuntivitis y Queratitis**

Se ha informado eventos relacionados con conjuntivitis y queratitis con Dupixent®, predominantemente en pacientes con dermatitis atópica, que recibieron Dupixent® en comparación con los que recibieron placebo. La conjuntivitis fue el trastorno ocular informado con mayor frecuencia. La mayoría de los sujetos con conjuntivitis o queratitis se recuperaron o se estaban recuperando durante el período de tratamiento.

En sujetos con RSCcPN, la frecuencia de conjuntivitis fue del 2 % en el grupo de Dupixent® en comparación con el 1 % en el grupo de placebo en el grupo de seguridad de 24 semanas; estos sujetos se recuperaron. No se informaron casos de queratitis en el programa de desarrollo de RSCcPN.

Entre los sujetos con asma, las frecuencias de conjuntivitis y queratitis fueron similares entre Dupixent® y el placebo.

También se informaron eventos adversos de conjuntivitis y queratitis con Dupixent® en entornos posteriores a la comercialización, predominantemente en pacientes con dermatitis atópica. Algunos pacientes informaron alteraciones visuales (por ejemplo, visión borrosa) asociadas con conjuntivitis o queratitis.

Los pacientes deben informar una nueva aparición o empeoramiento de los síntomas oculares a su proveedor de atención médica. Los pacientes tratados con Dupixent® que desarrollen conjuntivitis que no se resuelva después del tratamiento estándar o signos y síntomas que sugieran queratitis deben someterse a un examen oftalmológico, según corresponda.

586

Acta No. 06 de 2025 SEMPB Cuarta parte  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

### **Condiciones Eosinofílicas**

Los pacientes que reciben tratamiento para asma pueden presentar eosinofilia sistémica grave que a veces presenta características clínicas de neumonía eosinofílica o vasculitis consistente con granulomatosis eosinofílica con poliangeítis, condiciones que a menudo se tratan con terapia sistémica con corticosteroides.

Estos eventos generalmente, pero no siempre, pueden estar asociados con la reducción de la terapia con corticosteroides orales. Los médicos deben estar atentos al rash vasculítico, empeoramiento de los síntomas pulmonares, complicaciones cardíacas y / o presentación de neuropatía en sus pacientes con eosinofilia. Fueron reportados casos de neumonía eosinofílica en pacientes adultos que participaron en el programa de desarrollo de asma y casos de vasculitis compatibles con granulomatosis eosinofílica con poliangeítis (EGPA) con Dupixent® en pacientes adultos que participaron en el programa de desarrollo de RSCcPN así como también en pacientes adultos con asma comórbida en el programa de desarrollo de RSCcPN. No se ha establecido una asociación causal entre Dupixent® y estas condiciones.

### **Síntomas agudos de asma o enfermedad deteriorante**

Dupixent® no debe usarse para tratar los síntomas agudos de asma o las exacerbaciones agudas. No use Dupixent® para tratar el broncoespasmo agudo o el estado asmático. Los pacientes deben consultar a un médico si su asma no se controla o empeora después de iniciar el tratamiento con Dupixent®.

### **Riesgo asociado con reducción abrupta de la dosis de corticosteroides**

No interrumpa abruptamente los corticosteroides sistémicos, tópicos o inhalados al inicio de la terapia con Dupixent®. Las reducciones en la dosis de corticosteroides, si corresponde, deben ser graduales y realizarse bajo la supervisión directa de un médico. La reducción en la dosis de corticosteroides puede estar asociada con síntomas de abstinencia sistémica y / o desenmascarar afecciones previamente suprimidas por la terapia sistémica con corticosteroides.

### **Afecciones atópicas concomitantes**

Se debe aconsejar a los pacientes con dermatitis atópicas o RSCcPN que tienen asma comórbida que no ajusten su tratamiento sin consultar con sus médicos. Al suspender el tratamiento con Dupixent®, considere los efectos potenciales sobre otras afecciones atópicas.

### **Artralgia**

Se ha informado artralgia con el uso de Dupixent® con algunos pacientes que informaron trastornos de la marcha o disminución de la movilidad asociada con síntomas articulares; algunos casos resultaron en hospitalización. En los informes posteriores a la comercialización, el inicio de la artralgia fue variable, desde días hasta meses después de la primera dosis de Dupixent®. Los síntomas de algunos pacientes se resolvieron mientras continuaban el tratamiento con Dupixent® y otros pacientes se recuperaron o se estaban recuperando después de la suspensión de Dupixent®.

Aconseje a los pacientes que informen a su proveedor de atención médica sobre la aparición o el empeoramiento de los síntomas articulares. Si los síntomas persisten o empeoran, considere una evaluación reumatológica y/o la suspensión de Dupixent®.

#### Infecciones parasitarias (helminetos)

Se excluyó la participación de pacientes con infecciones por helmintos conocidas en estudios clínicos. Se desconoce si Dupixent® influirá en la respuesta inmunitaria contra las infecciones por helmintos. Proporcione tratamiento a los pacientes con infecciones por helmintos preexistentes antes de iniciar la administración de Dupixent®. Si los pacientes se infectan mientras reciben tratamiento con Dupixent® y no responden al tratamiento antihelmíntico, suspenda el tratamiento con Dupixent® hasta que se resuelva la infección.

Se informaron reacciones adversas de infecciones por helmintos (5 casos de enterobiasis y 1 caso de ascariasis) en pacientes pediátricos de 6 a 11 años que participaron en el programa de desarrollo de asma pediátrica.

#### Vacunaciones

Las vacunas vivas y vivas atenuadas no se deben administrar simultáneamente con Dupixent®, ya que no se ha establecido la seguridad y la eficacia clínica. Se evaluaron las respuestas inmunitarias a la vacuna TdaP y la vacuna meningocócica de polisacárido. Se recomienda actualizar a los pacientes con inmunizaciones vivas y vivas atenuadas de acuerdo con las guías de vacunación actuales antes del tratamiento con Dupixent®.

#### Reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas clínicamente significativas se describen en otra parte del documento:

- Hipersensibilidad
- Conjuntivitis y queratitis
- Artralgia

#### Experiencia en estudios clínicos

Dado que los estudios clínicos se realizan en condiciones muy variadas, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas de los estudios clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

#### *Adultos con dermatitis atópica*

Tres estudios multicéntricos, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo (SOLO 1, SOLO 2 y CHRONOS) y un estudio de rango de dosis (AD-1021) evaluaron la seguridad de Dupixent® en sujetos con DA de moderada a grave. La población de seguridad tenía una edad media de 38 años; el 41% de los sujetos eran mujeres, el 67% eran blancos, el 24% eran asiáticos y el 6% eran negros; en cuanto a las condiciones comórbidas, el 48%

588

Acta No. 06 de 2025 SEMPB Cuarta parte  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

de los sujetos tenían asma, el 49% tenían rinitis alérgica, el 37% tenían alergia a los alimentos y el 27% tenían conjuntivitis alérgica. En estos 4 estudios, 1472 sujetos fueron tratados con inyecciones subcutáneas de Dupixent®, con o sin corticosteroides tópicos (TCS) concomitantes.

Un total de 739 sujetos fueron tratados con Dupixent® durante al menos 1 año en el programa de desarrollo para la DA de moderada a grave.

SOLO 1, SOLO 2 y AD-1021 compararon la seguridad de la monoterapia con Dupixent® frente a placebo hasta la semana 16. CHRONOS comparó la seguridad de Dupixent® + TCS con la de placebo + TCS hasta la semana 52.

AD-1225 es un estudio multicéntrico de extensión abierta (OLE) que evaluó la seguridad a largo plazo de dosis repetidas de Dupixent® (hasta las 148 semanas de tratamiento) en adultos con DA de moderada a grave que habían participado previamente en estudios controlados de Dupixent® o habían sido seleccionados para SOLO 1 o SOLO 2. Los datos de seguridad en AD-1225 reflejan la exposición a Dupixent® en 2677 sujetos, incluyendo 2254 expuestos durante al menos 52 semanas, 1224 expuestos durante al menos 100 semanas, 561 expuestos durante al menos 148 semanas y 179 que completaron al menos 260 semanas. En AD-1225, el 99,7% de los sujetos estuvieron expuestos a la dosis semanal de Dupixent® de 300 mg (qw).

El perfil de seguridad a largo plazo observado en este estudio durante un máximo de 5 años fue generalmente consistente con el perfil de seguridad observado en estudios controlados con Dupixent®.

#### **Semanas 0 a 16 (SOLO 1, SOLO 2, CHRONOS y AD-1021)**

En los estudios de monoterapia con Dupixent® (SOLO 1, SOLO 2 y AD-1021) hasta la semana 16, la proporción de sujetos que interrumpieron el tratamiento debido a eventos adversos fue del 1,9% tanto en el grupo de Dupixent® 300 mg q2w como en el de placebo. La tabla 5 resume las reacciones adversas que se produjeron con una tasa de al menos el 1% en los grupos de monoterapia con Dupixent® 300 mg q2w y en el grupo de Dupixent® + TCS, todas ellas con una tasa mayor que en sus respectivos grupos de comparación durante las primeras 16 semanas de tratamiento.

**Tabla 5: Reacciones adversas que ocurrieron en  $\geq 1\%$  del grupo de monoterapia con Dupixent<sup>®</sup> o del grupo de Dupixent<sup>®</sup> + TCS en los estudios de dermatitis atópica hasta la semana 16**

| Reacción adversa  | Dupixent <sup>®</sup> Monoterapia <sup>a</sup>          |                             | Dupixent <sup>®</sup> + TCS <sup>b</sup>                      |                                   |
|---|---|-----------------------------|---|-----------------------------------|
|   | Dupixent <sup>®</sup><br>300 mg q2w<br>N = 529<br>n (%) | Placebo<br>N = 517<br>n (%) | Dupixent <sup>®</sup><br>300 mg q2w + TCS<br>N = 110<br>n (%) | Placebo + TCS<br>N = 315<br>n (%) |
| Reacciones en la zona de inyección                            | 51 (10)   | 28 (5)                      | 11 (10)   | 18 (6)                            |
| Conjuntivitis <sup>d</sup>                                    | 51 (10)   | 12 (2)                      | 10 (9)  | 15 (5)                            |
| Blefaritis  | 2 (<1)  | 1 (<1)                      | 5 (5)   | 2 (1)                             |
| Herpes bucal  | 20 (4)  | 8 (2)                       | 3 (3)   | 5 (2)                             |
| Queratitis <sup>e</sup>                                       | 1 (<1)  | 0                           | 4 (4)   | 0                                 |
| Prurito ocular  | 3 (1)   | 1 (<1)                      | 2 (2)   | 2 (1)                             |
| Otras infecciones por el virus del herpes simple <sup>f</sup> | 10 (2)  | 6 (1)                       | 1 (1)   | 1 (<1)                            |
| Ojo seco  | 1 (<1)  | 0                           | 2 (2)   | 1 (<1)                            |

a Análisis conjunto de SOLO 1, SOLO 2 y AD-1021.

b Análisis de CHRONOS en el que los sujetos estaban en tratamiento de fondo con TCS.

c Dupixent<sup>®</sup> 600 mg en la semana 0, seguido de 300 mg cada dos semanas.

d El grupo de conjuntivitis incluye conjuntivitis, conjuntivitis alérgica, conjuntivitis bacteriana, conjuntivitis viral, conjuntivitis papilar gigante, irritación ocular e inflamación ocular.

e El grupo de queratitis incluye queratitis, queratitis ulcerosa, queratitis alérgica, queratoconjuntivitis atópica y herpes simple oftálmico.

f El grupo de otras infecciones por virus del herpes simple incluye el herpes simple, el herpes genital, la otitis externa por herpes simple y la infección por virus del herpes, pero excluye el eczema herpeticum.

**Tabla 5: Reacciones adversas que ocurrieron en  $\geq 1\%$  del grupo de monoterapia con Dupixent<sup>®</sup> o del grupo de Dupixent<sup>®</sup> + TCS en los estudios de dermatitis atópica hasta la semana 16**

| Reacción adversa  | Dupixent <sup>®</sup> Monoterapia <sup>a</sup>          |                             | Dupixent <sup>®</sup> + TCS <sup>b</sup>                         |                                      |
|---|---|-----------------------------|--|--------------------------------------|
|   | Dupixent <sup>®</sup><br>300 mg q2w<br>N = 529<br>n (%) | Placebo<br>N = 517<br>n (%) | Dupixent <sup>®</sup><br>300 mg q2w<br>+ TCS<br>N = 110<br>n (%) | Placebo +<br>TCS<br>N = 315<br>n (%) |
| Reacciones en la zona de inyección                            | 51 (10)   | 28 (5)                      | 11 (10)  | 18 (6)                               |
| Conjuntivitis <sup>d</sup>                                    | 51 (10)   | 12 (2)                      | 10 (9)   | 15 (5)                               |
| Blefaritis  | 2 (<1)  | 1 (<1)                      | 5 (5)  | 2 (1)                                |
| Herpes bucal  | 20 (4)  | 8 (2)                       | 3 (3)  | 5 (2)                                |
| Queratitis <sup>e</sup>                                       | 1 (<1)  | 0                           | 4 (4)  | 0                                    |
| Prurito ocular  | 3 (1)   | 1 (<1)                      | 2 (2)  | 2 (1)                                |
| Otras infecciones por el virus del herpes simple <sup>f</sup> | 10 (2)  | 6 (1)                       | 1 (1)  | 1 (<1)                               |
| Ojo seco  | 1 (<1)  | 0                           | 2 (2)  | 1 (<1)                               |

### Seguridad hasta la semana 52 (CHRONOS)

En el estudio de Dupixent<sup>®</sup> con TCS concomitante (CHRONOS) hasta la semana 52, la proporción de sujetos que interrumpieron el tratamiento debido a eventos adversos fue

590

Acta No. 06 de 2025 SEMPB Cuarta parte  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

del 1,8% en el grupo de Dupixent® 300 mg q2w + TCS y del 7,6% en el grupo de placebo + TCS. Dos sujetos interrumpieron Dupixent® debido a reacciones adversas: dermatitis atópica (1 sujeto) y dermatitis exfoliativa (1 sujeto).

El perfil de seguridad de Dupixent® + TCS hasta la semana 52 fue generalmente consistente con el perfil de seguridad observado en la semana 16.

#### ***Seguridad hasta las 148 semanas (AD-1225)***

El perfil de seguridad a largo plazo observado en este estudio hasta las 148 semanas fue generalmente consistente con el perfil de seguridad de Dupixent® observado en estudios controlados.

#### ***Sujetos pediátricos de 12 a 17 años de edad con dermatitis atópica***

La seguridad de Dupixent® se evaluó en un estudio con 250 sujetos pediátricos de 12 a 17 años de edad con dermatitis atópica de moderada a grave (AD-1526). El perfil de seguridad de Dupixent® en estos sujetos hasta la semana 16 fue similar al perfil de seguridad observado en adultos con dermatitis atópica.

La seguridad a largo plazo de Dupixent® se evaluó en un estudio de extensión abierto en sujetos pediátricos de 12 a 17 años de edad con dermatitis atópica de moderada a grave (AD-1434). El perfil de seguridad de Dupixent® en sujetos seguidos hasta la semana 52 fue similar al perfil de seguridad observado en la semana 16 en el AD-1526. El perfil de seguridad a largo plazo de Dupixent® observado en sujetos pediátricos de 12 a 17 años de edad fue consistente con el observado en adultos con dermatitis atópica.

#### ***Dermatitis atópica en manos y pies***

La seguridad de Dupixent® se evaluó en 133 pacientes adultos y adolescentes de 12 a 17 años de edad con dermatitis atópica moderada a grave en manos y pies (Liberty-AD-HAFT). El perfil de seguridad de Dupixent® en estos pacientes hasta la semana 16 fue consistente con el perfil de seguridad de los estudios en pacientes adultos y pediátricos de 6 meses de edad o más con DA de moderada a grave.

#### ***Sujetos pediátricos de 6 a 11 años de edad con dermatitis atópica***

La seguridad de Dupixent® con TCS concomitante se evaluó en un estudio de 367 sujetos pediátricos de 6 a 11 años de edad con DA grave (AD-1652). El perfil de seguridad de Dupixent® + TCS en estos sujetos hasta la semana 16 fue similar al perfil de seguridad de los estudios en sujetos adultos y pediátricos de 12 a 17 años de edad con DA.

La seguridad a largo plazo de Dupixent® ± TCS se evaluó en un estudio de extensión abierto de 368 sujetos pediátricos de 6 a 11 años de edad con DA (AD-1434). Entre los sujetos que participaron en este estudio, 110 (30%) tenían una DA moderada y 72 (20%) una DA grave en el momento de la inscripción en el AD1434. El perfil de seguridad de Dupixent® ± TCS en los sujetos seguidos hasta la semana 52 fue similar al perfil de seguridad observado hasta la semana 16 en el estudio AD-1652. El perfil de seguridad a largo plazo de Dupixent® ± TCS observado en sujetos pediátricos de 6 a 11 años de edad

fue consistente con el observado en sujetos adultos y pediátricos de 12 a 17 años de edad con DA.

***Sujetos pediátricos de 6 meses a 5 años de edad con dermatitis atópica***

La seguridad de Dupixent® con TCS concomitante se evaluó en un estudio clínico con 161 sujetos pediátricos de 6 meses a 5 años de edad con DA moderada a grave (AD-1539). El perfil de seguridad de Dupixent® + TCS en estos sujetos hasta la semana 16 fue similar al perfil de seguridad de los estudios clínicos en adultos y en sujetos pediátricos de 6 a 17 años con DA.

La seguridad a largo plazo de Dupixent® ±TCS se evaluó en un estudio de extensión abierto de 180 sujetos pediátricos de 6 meses a 5 años de edad con DA (AD-1434). La mayoría de los sujetos fueron tratados con Dupixent® 300 mg cada 4 semanas. El perfil de seguridad de Dupixent® ±TCS en sujetos de seguimiento hasta la semana 52 fue similar al perfil de seguridad observado hasta la semana 16 en AD-1539. El perfil de seguridad a largo plazo de Dupixent® ±TCS observado en sujetos pediátricos de 6 meses a 5 años de edad fue consistente con el observado en adultos y sujetos pediátricos de 6 a 17 años con DA. Adicionalmente, se reportó la enfermedad de fiebre aftosa humana en 9 (5%) sujetos pediátricos, y papiloma cutáneo en 4 (2%) de los sujetos pediátricos tratados con Dupixent® ±TCS. Estos casos no condujeron a la discontinuación del fármaco en estudio.

***Adultos y sujetos adolescentes mayores de 12 años con asma***

Un total de 2888 sujetos adultos y pediátricos de 12 a 17 años de edad con asma de moderada a grave fueron evaluados en 3 estudios multicéntricos aleatorizados, controlados con placebo, de 24 a 52 semanas de duración (DRI12544, QUEST y VENTURE). De ellos, 2678 tenían un historial de 1 o más exacerbaciones graves en el año anterior a la inscripción, a pesar del uso regular de corticosteroides inhalados de dosis media a alta más un controlador adicional (DRI12544 y QUEST). Se inscribieron 210 sujetos con asma dependiente de corticosteroides orales que recibían dosis altas de corticosteroides inhalados más hasta dos controladores adicionales (VENTURE). La población de seguridad (DRI12544 y QUEST) tenía entre 12 y 87 años de edad, de los cuales el 63% eran mujeres y el 82% eran blancos. Dupixent® 200 mg o 300 mg se administró por vía subcutánea q2w, tras una dosis inicial de 400 mg o 600 mg, respectivamente.

En DRI12544 y QUEST, la proporción de sujetos que interrumpieron el tratamiento debido a eventos adversos fue del 4% en el grupo de placebo, del 3% en el grupo de Dupixent® 200 mg q2w y del 6% en el grupo de Dupixent® 300 mg q2w.

La Tabla 6 resume las reacciones adversas que se produjeron en una tasa de al menos el 1% en los sujetos tratados con Dupixent® y en una tasa mayor que en sus respectivos grupos de comparación en DRI12544 y QUEST.

**Tabla 6: Reacciones adversas que ocurren en  $\geq 1\%$  de los grupos de Dupixent® en DRI12544 y QUEST y mayores que las del placebo (grupo de seguridad de 6 meses)**

| Reacción adversa                                    | DRI12544 y QUEST                    |                                     |                        |
|---|-------------------------------------|-------------------------------------|------------------------|
|   | Dupixent® 200 mg q2w<br>N=779 n (%) | Dupixent® 300 mg q2w<br>N=788 n (%) | Placebo<br>N=792 n (%) |
| Reacciones en el lugar de la inyección <sup>a</sup> | 111 (14%)                           | 144 (18%)                           | 50 (6%)                |
| Dolor orofaríngeo                                   | 13 (2%)                             | 19 (2%)                             | 7 (1%)                 |
| Eosinofilia <sup>b</sup>                            | 17 (2%)                             | 16 (2%)                             | 2 (<1%)                |

<sup>a</sup> El grupo de reacciones en el lugar de la inyección incluye eritema, edema, prurito, dolor e inflamación.

<sup>b</sup> Eosinofilia = eosinófilos en sangre  $\geq 3.000$  células/mcL o considerado por el investigador como un evento adverso. Ninguno cumplía los criterios de eosinofilia grave.

Las reacciones en el lugar de la inyección fueron más comunes con la dosis de carga (inicial).

El perfil de seguridad de Dupixent® hasta la semana 52 fue generalmente consistente con el perfil de seguridad observado en la semana 24.

#### ***Sujetos pediátricos de 6 a 11 años de edad con asma***

La seguridad de Dupixent® se evaluó en 405 sujetos pediátricos de 6 a 11 años de edad con asma de moderada a grave (VOYAGE). El perfil de seguridad de Dupixent® en estos sujetos hasta la semana 52 fue similar al perfil de seguridad de los estudios en sujetos adultos y pediátricos de 12 años o más con asma de moderada a grave, con la adición de infecciones por helmintos. Se notificaron infecciones por helmintos en el 2,2% (6 sujetos) en el grupo de Dupixent® y en el 0,7% (1 sujeto) en el grupo de placebo. La mayoría de los casos fueron enterobiasis, reportados en 1,8% (5 sujetos) en el grupo de Dupixent® y ninguno en el grupo de placebo. Hubo un caso de ascariasis en el grupo de Dupixent®. Todos los casos de infección por helmintos fueron de leves a moderados y los sujetos se recuperaron con el tratamiento antihelmíntico sin interrumpir el tratamiento con Dupixent®.

La seguridad a largo plazo de Dupixent® se evaluó en un estudio de extensión abierto en 2282 pacientes de 12 años o más con asma de moderada a grave (TRAVERSE). En este estudio, se siguió a los pacientes durante un máximo de 96 semanas, lo que resultó en una exposición acumulativa de 3169 años-paciente a Dupixent®. El perfil de seguridad de Dupixent® en TRAVERSE fue consistente con el perfil de seguridad observado en los estudios fundamentales de asma durante un máximo de 52 semanas de tratamiento. No se identificaron reacciones adversas adicionales.

El perfil de seguridad de Dupixent® en niños con asma de 6 a 11 años de edad que participaron en el estudio de seguridad a largo plazo de 52 semanas (EXCURSION) fue consistente con el perfil de seguridad observado en el estudio fundamental de asma (VOYAGE) durante 52 semanas de tratamiento.

#### ***Adultos con rinosinusitis crónica con poliposis nasal***

593

Acta No. 06 de 2025 SEMPB Cuarta parte  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Un total de 722 sujetos adultos con rinosinusitis crónica con poliposis nasal (RSCP) fueron evaluados en 2 estudios multicéntricos aleatorizados, controlados con placebo, de 24 a 52 semanas de duración (SINUS-24 y SINUS-52). El grupo de seguridad consistió en datos de las primeras 24 semanas de tratamiento de ambos estudios.

En el grupo de seguridad, la proporción de sujetos que interrumpieron el tratamiento debido a eventos adversos fue del 5% en el grupo de placebo y del 2% en el grupo de Dupixent® 300 mg q2w.

La Tabla 7 resume las reacciones adversas que se produjeron en una tasa de al menos el 1% en los sujetos tratados con Dupixent® y en una tasa mayor que en su respectivo grupo de comparación en SINUS-24 y SINUS-52.

Tabla 7. Reacciones adversas ocurridas en  $\geq 1\%$  del grupo Dupixent® en SINUS-24 y SINUS-52 y mayores que las del placebo (grupo de seguridad de 24 semanas)

| Reacción adversa                                 | SINUS-24 y SINUS-52                 |                        |
|--|-------------------------------------|------------------------|
|  | Dupixent® 300 mg q2w<br>N=440 n (%) | Placebo<br>N=282 n (%) |
| Reacciones en el lugar de inyección <sup>a</sup> | 28 (6%)                             | 12 (4%)                |
| Conjuntivitis <sup>b</sup>                       | 7 (2%)                              | 2 (1%)                 |
| Artralgia  | 14 (3%)                             | 5 (2%)                 |
| Gastritis  | 7 (2%)                              | 2 (1%)                 |
| Insomnio   | 6 (1%)                              | 0 (<1%)                |
| Eosinofilia                                      | 5 (1%)                              | 1 (<1%)                |
| Dolor de dientes                                 | 5 (1%)                              | 1 (<1%)                |

<sup>a</sup> El grupo de reacciones en el lugar de la inyección incluye reacción en el lugar de la inyección, dolor, hematoma e hinchazón.

<sup>b</sup> El grupo de conjuntivitis incluye conjuntivitis, conjuntivitis alérgica, conjuntivitis bacteriana, conjuntivitis viral, conjuntivitis papilar gigante, irritación e inflamación ocular.

## **Reacciones adversas específicas**

### ***Conjuntivitis y queratitis***

En sujetos adultos con DA, se notificó conjuntivitis en el 10% (34 por cada 100 sujetos-años) en el grupo de dosis de 300 mg q2w y en el 2% del grupo de placebo (8 por cada 100 sujetos-años) durante el período de tratamiento de 16 semanas de los estudios de monoterapia (SOLO 1, SOLO 2 y AD- 1021). Durante el período de tratamiento de 52 semanas del estudio de dermatitis atópica con terapia concomitante (CHRONOS), se notificó conjuntivitis en el 16% del grupo de Dupixent® 300 mg q2w + TCS (20 por cada 100 sujetos-años) y en el 9% del grupo de placebo + TCS (10 por cada 100 sujetos-años).

Durante el estudio OLE a largo plazo con datos hasta las 148 semanas (AD-1225), se notificó conjuntivitis en el 20% del grupo de Dupixent® (12 por cada 100 sujetos-año).

En los estudios de monoterapia de DA con Dupixent® (SOLO 1, SOLO 2 y AD-1021) hasta la semana 16, se notificó queratitis en <1% del grupo de Dupixent® (1 por cada 100 sujetos-año) y en 0% del grupo de placebo (0 por cada 100 sujetos-año). En el estudio de DA de 52

semanas con Dupixent® + corticosteroides tópicos (TCS) (CHRONOS), se notificó queratitis en el 4% del grupo de Dupixent® + TCS (4 por 100 sujetos-años) y en el 2% del grupo de placebo + TCS (2 por 100 sujetos-años).

La conjuntivitis y la queratitis ocurrieron con mayor frecuencia en los sujetos con DA que recibieron Dupixent®. La conjuntivitis fue el trastorno ocular notificado con mayor frecuencia. Durante el estudio de OLE a largo plazo con datos hasta las 148 semanas (AD-1225), se notificó queratitis en el 3% del grupo de Dupixent® (2 por cada 100 sujetos-año). La mayoría de los sujetos con conjuntivitis o queratitis se recuperaron o estaban recuperándose durante el período de tratamiento.

Entre los sujetos con asma, la frecuencia de conjuntivitis y queratitis fue similar entre Dupixent® y el placebo.

En los sujetos con RSCcPN, la frecuencia de conjuntivitis fue del 2% en el grupo de Dupixent® en comparación con el 1% en el grupo de placebo en el grupo de seguridad de 24 semanas; estos sujetos se recuperaron.

En el estudio RSCcPN de 52 semanas (SINUS-52), la frecuencia de conjuntivitis fue del 3% en los sujetos con Dupixent® y del 1% en los sujetos con placebo; todos estos sujetos se recuperaron. No se notificaron casos de queratitis en el programa de desarrollo de RSCcPN.

#### ***Eczema Herpeticum y Herpes Zoster***

La tasa de eczema herpético fue similar en los grupos de placebo y Dupixent® en los estudios de DA. Las tasas se mantuvieron estables a lo largo de 148 semanas en el estudio de OLE a largo plazo (AD-1225).

Se notificó herpes zoster en <1% de los grupos de Dupixent® (1 por cada 100 sujetos-año) y en <1% del grupo de placebo (1 por cada 100 sujetos-año) en los estudios de monoterapia para la DA de 16 semanas. En el estudio de DA de 52 semanas con Dupixent® + TCS, se notificó herpes zoster en el 1% del grupo de Dupixent® + TCS (1 por cada 100 sujetos-año) y en el 2% del grupo de placebo+ TCS (2 por cada 100 sujetos-año). Durante el estudio OLE a largo plazo con datos hasta las 148 semanas (AD-1225), el 1,9% de los sujetos tratados con Dupixent® notificaron herpes zoster (0,99 por cada 100 sujetos-año de seguimiento).

Entre los sujetos con asma, la frecuencia de herpes zoster fue similar entre Dupixent® y el placebo. Entre los sujetos con RSCcPN o no se notificaron casos de herpes zoster o eczema herpeticum.

#### ***Reacciones de hipersensibilidad***

Se notificaron reacciones de hipersensibilidad en <1% de los sujetos tratados con Dupixent®. Éstas incluyeron anafilaxia, enfermedad del suero o reacciones similares a la enfermedad del suero, urticaria generalizada, sarpullido, eritema nodoso y eritema multiforme.

### **Cardiovascular**

En el estudio controlado con placebo de 1 año de duración en sujetos adultos y pediátricos de 12 años o más con asma (QUEST), se notificaron eventos tromboembólicos cardiovasculares (muertes cardiovasculares, infartos de miocardio no mortales y accidentes cerebrovasculares no mortales) en 1 (0,2%) del grupo de Dupixent® 200 mg q2w, 4 (0,6%) del grupo de Dupixent® 300 mg q2w y 2 (0,3%) del grupo de placebo.

En el estudio controlado con placebo de 1 año de duración en sujetos con DA (CHRONOS), se notificaron eventos tromboembólicos cardiovasculares (muertes cardiovasculares, infartos de miocardio no mortales y accidentes cerebrovasculares no mortales) en 1 (0,9%) del grupo Dupixent® + TCS 300 mg q2w, 0 (0,0%) del grupo Dupixent® + TCS 300 mg QW y 1 (0,3%) del grupo placebo + TCS.

En el estudio controlado con placebo de 24 semanas de duración en sujetos con RSCcPN (SINUS-24), se notificaron eventos tromboembólicos cardiovasculares (muertes cardiovasculares, infartos de miocardio no mortales y accidentes cerebrovasculares no mortales) en 1 (0,7%) del grupo de Dupixent® y en 0 (0,0%) del grupo de placebo. En el estudio controlado con placebo de un año de duración en sujetos con RSCcPN (SINUS-52), no se notificaron casos de eventos tromboembólicos cardiovasculares (muertes cardiovasculares, infartos de miocardio no mortales y accidentes cerebrovasculares no mortales) en ningún brazo de tratamiento.

### **Inmunogenicidad**

Como con todas las proteínas terapéuticas, existe el potencial de inmunogenicidad. La detección de la formación de anticuerpos depende en gran medida de la sensibilidad y la especificidad del estudio.

Además, la incidencia observada de la positividad de los anticuerpos (incluidos los anticuerpos neutralizantes) en un estudio puede verse influida por varios factores, como la metodología del estudio, la manipulación de las muestras, el momento de la recogida de las muestras, los medicamentos concomitantes y la enfermedad subyacente. Por estas razones, la comparación de la incidencia de anticuerpos contra dupilumab en los estudios descritos a continuación con la incidencia de anticuerpos en otros estudios o con otros productos puede ser engañosa.

### ***Dermatitis Atópica***

Aproximadamente 6% de los pacientes con DA, asma o RSCcPN que recibieron Dupixent® 300 mg cada dos semanas durante 52 semanas desarrolló anticuerpos contra Dupixent® (anti-drug antibody, ADA); aproximadamente 2% mostró respuestas de ADA persistentes y de aproximadamente el 2% tuvieron anticuerpos neutralizantes.

Resultados similares fueron observados en pacientes pediátricos de 6 meses a 11 años de edad con DA quienes recibieron Dupixent® 200 mg cada dos semanas, 200 mg cada 4 semanas o 300 mg cada 4 semanas.

Aproximadamente el 16% de pacientes pediátricos entre 12 y 17 años de edad con DA quienes recibieron Dupixent® 300 mg o 200 mg cada dos semanas por 16 semanas presentaron anticuerpos contra Dupixent®; aproximadamente el 3 % mostró respuestas de ADA persistentes y aproximadamente el 5 % tuvo anticuerpos neutralizantes.

#### **Asma**

Aproximadamente 5% de los sujetos con asma que recibieron Dupixent® 300 mg cada 2 semanas durante 52 semanas desarrollaron anticuerpos contra Dupixent®; aproximadamente 2% exhibió respuestas persistentes a ADA y aproximadamente 2% tuvo anticuerpos neutralizantes. Se observaron resultados similares en sujetos pediátricos de 6 a 11 años con asma que recibieron Dupixent® ya sea 100 mg cada 2 semanas (q2w) o 200 mg cada dos semanas (q2w) hasta 52 semanas.

Aproximadamente el 9% de los pacientes con asma que recibieron Dupixent® 200 mg cada dos semanas durante 52 semanas presentaron anticuerpos contra dupilumab; aproximadamente el 4% mostró respuestas de ADA persistentes y aproximadamente el 4% tuvo anticuerpos neutralizantes.

#### ***Rinosinusitis crónica con poliposis nasal***

Aproximadamente 5% de los sujetos con RSCcPN que recibieron Dupixent® 300 mg cada 2 semanas durante 52 semanas desarrollaron anticuerpos contra Dupixent®; aproximadamente el 2% exhibió respuestas persistentes a ADA y aproximadamente el 3% tenía anticuerpos neutralizantes.

Los niveles de anticuerpos detectados tanto en los sujetos que recibieron Dupixent® como en los que recibieron placebo fueron en su mayoría bajos. En los sujetos que recibieron Dupixent®, el desarrollo de niveles elevados de anticuerpos contra dupilumab se asoció con concentraciones más bajas de dupilumab en suero.

Dos sujetos adultos con DA que experimentaron respuestas de anticuerpos de nivel alto desarrollaron enfermedad sérica o reacciones similares a la enfermedad sérica durante el tratamiento con Dupixent®.

#### **Experiencia post-comercialización**

Se han informado las siguientes reacciones adversas adicionales durante el uso posterior a la aprobación de Dupixent®. Dado que estas reacciones se notifican de forma voluntaria en una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de forma fiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

- Trastornos del sistema inmunológico: - Angioedema
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Erupción facial, incluyendo eritema, rash, descamación, edema, pápulas, prurito, ardor y dolor.

#### **USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS**

597

Acta No. 06 de 2025 SEMPB Cuarta parte  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

## **Embarazo**

### **Registro de exposición durante el embarazo**

Existe un registro de exposición en el embarazo que controla los resultados del embarazo en mujeres expuestas a Dupixent® durante el mismo.

Los profesionales sanitarios y las pacientes pueden dirigirse a [https://mothertobaby.org/ongoing\\_study/dupilumab/](https://mothertobaby.org/ongoing_study/dupilumab/) para inscribirse en el registro u obtener información sobre el mismo.

### **Resumen de riesgos**

Los datos disponibles de informes de casos y series de casos con el uso de Dupixent® en mujeres embarazadas no han identificado un riesgo asociado al fármaco de defectos congénitos importantes, aborto espontáneo o resultados maternos o fetales adversos. Se sabe que los anticuerpos IgG humanos atraviesan la barrera placentaria; por lo tanto, Dupixent® puede transmitirse de la madre al feto en desarrollo. Existen efectos adversos en los resultados maternos y fetales asociados con el asma en el embarazo (ver Consideraciones Clínicas). En un estudio mejorado de desarrollo pre y postnatal, no se observaron efectos adversos en el desarrollo de las crías nacidas de monos preñados tras la administración subcutánea de un anticuerpo homólogo contra el receptor de interleucina 4 alfa (IL-4R $\alpha$ ) durante la organogénesis hasta el parto en dosis de hasta 10 veces la dosis máxima recomendada para humanos (MRHD).

Se desconoce el riesgo de fondo de defectos congénitos importantes y de aborto espontáneo para las poblaciones indicadas. Todos los embarazos tienen un riesgo de fondo de defectos de nacimiento, pérdida u otros resultados adversos. En la población general de EE.UU., el riesgo de fondo estimado de defectos congénitos mayores y de aborto espontáneo en embarazos clínicamente reconocidos es del 2% al 4% y del 15% al 20%, respectivamente.

### **Consideraciones clínicas**

#### ***Riesgo materno y/o embriofetal asociado a la enfermedad***

En las mujeres con asma mal o moderadamente controlada, la evidencia demuestra que existe un mayor riesgo de preeclampsia en la madre y de prematuridad, bajo peso al nacer y pequeño para la edad gestacional en el neonato. El nivel de control del asma debe vigilarse estrechamente en las mujeres embarazadas y el tratamiento debe ajustarse según sea necesario para mantener un control óptimo.

### **Datos**

#### ***Datos en animales***

En un estudio de toxicidad mejorada en el desarrollo prenatal y postnatal, se administraron a monos cynomolgus preñados dosis subcutáneas semanales de anticuerpos homólogos contra la IL-4R $\alpha$  hasta 10 veces la MRHD (sobre una base de 100 mg/Kg/semana) desde el inicio de la organogénesis hasta el parto.

No se observaron efectos adversos relacionados con el tratamiento sobre la toxicidad o las malformaciones del embrión-feto, ni sobre el desarrollo morfológico, funcional o inmunológico de los bebés desde el nacimiento hasta los 6 meses de edad.

### *Lactancia*

#### Resumen de riesgos

No hay datos sobre la presencia de dupilumab en la leche humana, los efectos en el lactante o los efectos en la producción de leche. Se sabe que la IgG materna está presente en la leche humana. Se desconocen los efectos de la exposición gastrointestinal local y la exposición sistémica limitada a dupilumab en el lactante. Los beneficios para el desarrollo y la salud de la lactancia materna deben ser considerados junto con la necesidad clínica de la madre de Dupixent® y cualquier efecto adverso potencial en el niño amamantado de Dupixent® o de la condición materna subyacente.

### *Uso pediátrico*

#### Dermatitis atópica

Se ha establecido la seguridad y eficacia de Dupixent® en pacientes pediátricos de 6 meses de edad en adelante con dermatitis atópica de moderada a grave.

El uso de Dupixent® en este grupo de edad está respaldado por los datos de los siguientes estudios clínicos:

- AD-1526 que incluyó 251 sujetos pediátricos de 12 a 17 años de edad con DA de moderada a grave tratados con Dupixent®.
- AD-1652 que incluyó 367 sujetos pediátricos de 6 a 11 años de edad con DA grave tratados con Dupixent® + TCS.
- AD-1539 que incluyó 161 sujetos pediátricos de 6 meses a 5 años con DA de moderada a grave tratados con Dupixent® + TCS.
- AD-1434, un estudio de extensión abierto que incluyó 275 sujetos pediátricos de 12 a 17 años de edad tratados con Dupixent®, 368 sujetos pediátricos de 6 a 11 años de edad tratados con Dupixent®+TCS.
- AD-1924, que incluyó a 27 pacientes adolescentes de 12 a 17 años de edad con dermatitis atópica de moderada a grave de manos y pies.

La seguridad y la eficacia fueron generalmente consistentes entre los pacientes pediátricos y los adultos. Además, se notificó la enfermedad de manos y pies en 9 (5%) y papiloma cutáneo en 4 (2%) de los sujetos pediátricos de 6 meses a 5 años tratados con Dupixent® + TCS en AD-1434. Estos casos no condujeron a la interrupción del fármaco del estudio.

No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos menores de 2 años de edad con DA.

### Asma

La seguridad y eficacia de Dupixent® para un tratamiento de mantenimiento complementario en pacientes con asma de moderada a grave caracterizada por un fenotipo eosinofílico o con asma dependiente de corticosteroides orales se ha establecido en pacientes pediátricos de 6 años o más. El uso de Dupixent® para esta indicación está respaldado por la evidencia de estudios adecuados y bien controlados en pacientes adultos y pediátricos de 6 años o más.

### Sujetos pediátricos de 12 a 17 años de edad

Un total de 107 sujetos pediátricos de 12 a 17 años de edad con asma de moderada a grave se inscribieron en QUEST y recibieron 200 mg (N=21) o 300 mg (N=18) de Dupixent® (o un placebo equivalente de 200 mg [N=34] o 300 mg [N=34]) q2w. Se evaluaron las exacerbaciones del asma y la función pulmonar tanto en sujetos pediátricos de 12 a 17 años de edad como en adultos. Tanto para la dosis de 200 mg como para la de 300 mg q2w, se observaron mejoras en el volumen espiratorio forzado el primer segundo (VEF<sub>1</sub>) (cambio medio de LS con respecto al valor inicial en la semana 12) (0,36 L y 0,27 L, respectivamente). Para la dosis de 200 mg q2w, los sujetos tuvieron una reducción en la tasa de exacerbaciones graves que fue consistente con los adultos. La exposición al dupilumab fue mayor en los sujetos pediátricos de 12 a 17 años de edad que en los adultos en el nivel de dosis respectivo, lo que se debió principalmente a la diferencia de peso corporal.

El perfil de eventos adversos en sujetos pediátricos de 12 a 17 años de edad fue en general similar al de los adultos.

### Sujetos pediátricos de 6 a 11 años de edad

Un total de 408 sujetos pediátricos de 6 a 11 años de edad con asma de moderada a grave se inscribieron en VOYAGE, que evaluó dosis de 100 mg q2w o 200 mg q2w. Se demostró una mejora en las exacerbaciones del asma y en la función pulmonar. La eficacia de Dupixent® 300 mg q4w en sujetos de 6 a 11 años de edad con un peso corporal de 15 a <30 Kg se extrapola de la eficacia de 100 mg q2w en VOYAGE con el apoyo de los análisis farmacocinéticos de la población que mostraron niveles de exposición al fármaco más altos con 300 mg q4w. Los sujetos que completaron el periodo de tratamiento del estudio VOYAGE pudieron participar en el estudio de extensión abierto (LTS14424). Dieciocho sujetos (≥15 a <30 Kg) de 365 sujetos fueron expuestos a 300 mg q4w en este estudio, y el perfil de seguridad en estos dieciocho sujetos fue consistente con el observado en VOYAGE. La seguridad adicional de Dupixent® 300 mg q4w se basa en la información de seguridad disponible de la indicación de dermatitis atópica pediátrica.

No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos menores de 6 años con asma.

La seguridad a largo plazo de Dupixent® se evaluó en un estudio de extensión abierto (EXCURSION) en niños de 6 a 11 años de edad con asma moderada a grave que participaron previamente en VOYAGE. Entre los 365 pacientes que ingresaron a

600

Acta No. 06 de 2025 SEMPB Cuarta parte  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

**EXCURSION, 350 completaron 52 semanas de tratamiento y 228 pacientes completaron una duración acumulada de tratamiento de 104 semanas (VOYAGE y EXCURSION). El perfil de seguridad a largo plazo de Dupixent® en EXCURSION fue consistente con el perfil de seguridad observado en el estudio fundamental de asma (VOYAGE) durante 52 semanas de tratamiento.**

#### **Rinosinusitis crónica con poliposis nasal**

**No se ha establecido la seguridad y la eficacia en pacientes pediátricos menores de 18 años con RSCcNP.**

#### ***Uso geriátrico***

**De los 1539 sujetos con DA, incluyendo pacientes con dermatitis atópica en manos y pies expuestos a Dupixent® en un estudio de rango de dosis y estudios controlados con placebo, 71 sujetos tenían 65 años o más. Los estudios clínicos de Dupixent® en DA no incluyeron un número suficiente de sujetos de 65 años o más para determinar si responden de forma diferente a los sujetos más jóvenes.**

**De los 1977 sujetos con asma expuestos a Dupixent®, un total de 240 sujetos tenían 65 años o más. La eficacia y seguridad en este grupo de edad fue similar a la de la población general del estudio.**

**De los 440 sujetos con RSCcNP expuestos a Dupixent®, un total de 79 sujetos tenían 65 años o más. La eficacia y la seguridad en este grupo de edad fueron similares a las de la población general del estudio.**

### **CONDUCCIÓN DE VEHÍCULOS O REALIZACIÓN DE OTRAS TAREAS PELIGROSAS**

**Dupixent® no influye, o influye de manera insignificante, en la capacidad para conducir vehículos u operar máquinas.**

### **SOBREDOSIS**

**No hay un tratamiento específico para la sobredosis de Dupixent®. En caso de sobredosis, monitoree al paciente para detectar cualquier signo o síntoma de reacciones adversas, e inicie el tratamiento sintomático adecuado inmediatamente.**

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

### **3.5 MODIFICACIÓN DE DOSIFICACIÓN DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS**

#### **3.5.1 XOLAIR® SOLUCIÓN INYECTABLE 150MG /1ML**

Expediente : 20104049

601

Acta No. 06 de 2025 SEMPB Cuarta parte  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Radicado : 20231273006  
Fecha : 23/10/2023  
Interesado : Novartis Pharma AG

**Composición:** Cada mL de solución inyectable en jeringa prellenada contiene OMALIZUMAB 150 mg.

**Forma farmacéutica:** Solución inyectable.

**Indicaciones:**

Asma alérgica

Xolair (omalizumab) está indicado para el tratamiento de los adultos y niños (mayores de 6 años) afectados de asma alérgica persistente moderada o grave, cuyos síntomas no pueden controlarse debidamente con corticoesteroides inhalados.

Rinosinusitis crónica con pólipos nasales (RSCPN): Xolair está indicado como tratamiento suplementario con corticoesteroides intranasales (CIN) para el tratamiento de adultos (mayores de 18 años) con RSC-PN severa en los que el tratamiento con CIN no proporciona un control adecuado de la enfermedad.

Urticaria espontánea crónica

Xolair (omalizumab) está indicado como tratamiento adicional/complementario de adultos y adolescentes (mayores de 12 años) afectados con urticaria crónica espontánea que han sido refractarios a la terapia estándar con antihistamínicos.

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

- Modificación de dosificación y grupo etario.
- Modificación de reacciones adversas.
- Información para prescribir e inserto versión SLC 2022-PSBGLC-1296-s v4.2 de junio del 2023. Instrucción de uso Jeringa Prellenada 26 Gauge IFU1-CDSv4.1- 20221026, Instrucción de uso Jeringa prellenada 27 gauge versión IFU2-CDSv4.1-20221026, Instrucción de uso pluma precargada versión IFU3-CDSv4.1-20221026:

**CONCEPTO:** Revisada la información allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20231273006 el interesado solicita evaluación farmacológica para modificación de dosificación y grupo etario, de reacciones adversas, para omalizumab solución inyectable 150 mg/mL (Xolair®), Adicionalmente aprobación de información para prescribir e inserto versión SLC 2022-PSBGLC-1296-s v4.2 de junio del 2023. Instrucción de uso Jeringa Prellenada 26 Gauge IFU1-CDSv4.1- 20221026, Instrucción de uso Jeringa prellenada 27

602

Acta No. 06 de 2025 SEMPB Cuarta parte  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

gauge versión IFU2-CDSv4.1-20221026, instrucción de uso pluma precargada versión IFU3-CDSv4.1-20221026.

La modificación solicitada consiste en la inclusión de las siguientes nuevas presentaciones:

- Caja por 1 jeringa precargada con una aguja fija de seguridad pasiva de calibre 27 G de 1/2" con 75 mg de Omalizumab en 0.5 mL de solución (75 mg/0.5 mL).
- Caja por 1 jeringa precargada con una aguja fija de seguridad pasiva de calibre 27 G de 1/2" con 150 mg de Omalizumab en 1 mL de solución (150 mg/1 mL).
- Caja por 1 jeringa precargada con una aguja fija de seguridad pasiva de calibre 27 G de 1/2" con 300 mg de Omalizumab en 2 mL de solución (300 mg/2 mL).
- Caja por 1 dispositivo autoinyector (pluma precargada) con 75 mg de Omalizumab en 0.5 mL de solución (75 mg/0.5 mL).
- Caja por 1 dispositivo autoinyector (pluma precargada) con 150 mg de Omalizumab en 1 mL de solución (150 mg/1 mL).
- Caja por 1 dispositivo autoinyector (pluma precargada) con 300 mg de Omalizumab en 2 mL de solución (300 mg/2 mL).

Adicionalmente, en el apartado de posología las modificaciones solicitadas consisten en detallar la manera de administración que se ajusta a las presentaciones.

En el apartado de reacciones adversas la modificación consiste en cambios editoriales.

Para evaluar la farmacocinética (FC), la inmunogenia, la seguridad y la tolerabilidad del omalizumab se presenta estudio de bioequivalencia, estudio de fase I, sin enmascaramiento, aleatorizado, de dosis única, en 3 grupos de tratamiento paralelos en voluntarios sanos, de una dosis única de omalizumab administrada con un sistema de jeringa precargada propuesto en una configuración con autoinyector y en una configuración con aguja de seguridad, ambas comparadas con el producto en jeringa precargada registrado.

Se proyecta captar 189 voluntarios sanos y aleatorizarlos en una proporción 1:1:1, con 63 participantes en cada uno de los tres grupos de tratamiento (JPC-AI propuesta -empleando debían completar el estudio al menos 56 participantes en cada grupo.

Las medias geométricas de los valores de la  $C_{máx}$  y el AUC del omalizumab en todas las áreas corporales de inyección fueron similares con ambos tratamientos. Por área corporal de inyección (abdomen, muslo y brazo), las medias geométricas de los valores de  $C_{máx}$  y AUC de omalizumab también fueron similares.

Los cocientes de las medias geométricas mínimo-cuadráticas (MGMC), los IC del 95% y los IC del 90% para la  $C_{m\acute{a}x}$ , el AUC<sub>últ</sub> (AUC desde el tiempo cero hasta el tiempo en el que se recogió la última muestra de concentración cuantificable (t<sub>últ</sub>) (masa x tiempo x volumen<sup>-1</sup>)), y el AUC<sub>∞</sub> estuvieron comprendidos entre el 80,00% y el 125,00% tras una dosis s.c única de 300 mg de omalizumab con la JPC-AI propuesta (tratamiento A) y la JPC-AS actual (tratamiento C) en voluntarios sanos. Comportamiento similar se vio para la comparación de realizar dos aplicaciones de 150 mg de omalizumab con la JPC-AS propuesta (tratamiento B) y la JPC-AS actual (tratamiento C), lo que indica que hay bioequivalencia entre:

- la JPC-AI propuesta (tratamiento A) y la JPC-AS actual (tratamiento C)
- la JPC-AS propuesta (tratamiento B) y la JPC-AS actual (tratamiento C)

Todos los EA fueron de intensidad leve o moderada, con la excepción de un evento de apendicitis que fue severo que se calificó como no relacionada con el tratamiento.

Por lo anterior, la Sala recomienda aprobar las modificaciones solicitadas para el producto de la referencia con la siguiente información:

## POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

### Posología en el asma alérgica y los pólipos nasales

Se aplican los mismos principios posológicos para el asma y los pólipos nasales. La dosis adecuada y la frecuencia de administración de Xolair para estas afecciones se eligen con arreglo a la concentración basal de IgE (UI/ml), medida antes de iniciar el tratamiento, y al peso corporal (kg). A efectos de la asignación de la dosis, antes de la administración inicial, se debe valorar la concentración de IgE de los pacientes con un ensayo comercial de IgE sérica total. Según estas determinaciones, podrían necesitarse entre 75 y 600 mg de Xolair repartidos en una a cuatro inyecciones en cada administración.

Véanse las Tablas 1 y 2 para la conversión de la dosis y las Tablas 3 y 4 para la determinación de la dosis.

No se debe administrar Xolair a pacientes cuya concentración basal de IgE o cuyo peso corporal (en kg) excedan los límites indicados en la tabla de dosificación.

**Tabla 1** Conversión de la dosis en número de viales, número de inyecciones y volumen total inyectado en cada administración

| Dosis (mg) | Número de viales   |                     | Número de inyecciones | Volumen total inyectado (ml) |
|------------|--------------------|---------------------|-----------------------|------------------------------|
|            | 75 mg <sup>a</sup> | 150 mg <sup>b</sup> |                       |                              |
| 75         | 1 <sup>c</sup>     | 0                   | 1                     | 0,6                          |
| 150        | 0                  | 1                   | 1                     | 1,2                          |
| 225        | 1 <sup>c</sup>     | 1                   | 2                     | 1,8                          |
| 300        | 0                  | 2                   | 2                     | 2,4                          |
| 375        | 1 <sup>c</sup>     | 2                   | 3                     | 3,0                          |
| 450        | 0                  | 3                   | 3                     | 3,6                          |
| 525        | 1 <sup>c</sup>     | 3                   | 4                     | 4,2                          |
| 600        | 0                  | 4                   | 4                     | 4,8                          |

<sup>a</sup> 0,6 ml = volumen máximo administrado por vial (Xolair 75 mg).

<sup>b</sup> 1,2 ml = volumen máximo administrado por vial (Xolair 150 mg).

<sup>c</sup> O utilizar 0,6 ml de un vial de 150 mg.

**Tabla 2** Conversión de la dosis en número de jeringas/plumas precargadas, número de inyecciones y volumen total inyectado en cada administración

| Dosis (mg) | Número de jeringas/plumas <sup>a</sup> |        |                     | Número de inyecciones | Volumen total inyectado (ml) |
|------------|--|--------|---------------------|-----------------------|------------------------------|
|            | 75 mg                                  | 150 mg | 300 mg <sup>a</sup> |                       |                              |
| 75         | 1                                      | 0      | 0                   | 1                     | 0,5                          |
| 150        | 0                                      | 1      | 0                   | 1                     | 1,0                          |
| 225        | 1                                      | 1      | 0                   | 2                     | 1,5                          |
| 300        | 0                                      | 0      | 1                   | 1                     | 2,0                          |
| 375        | 1                                      | 0      | 1                   | 2                     | 2,5                          |
| 450        | 0                                      | 1      | 1                   | 2                     | 3,0                          |
| 525        | 1                                      | 1      | 1                   | 3                     | 3,5                          |
| 600        | 0                                      | 0      | 2                   | 2                     | 4,0                          |

<sup>a</sup> La jeringa precargada de 300 mg de Xolair y todas las dosis farmacéuticas de la pluma precargada de Xolair no están destinadas para usarse en pacientes <12 años.

<sup>b</sup> Esta tabla representa el número mínimo de inyecciones para los pacientes; sin embargo, hay otras combinaciones posológicas posibles con jeringa/pluma para alcanzar la dosis deseada.

## Duración del tratamiento, supervisión y ajustes posológicos

En los ensayos clínicos del asma alérgica se apreciaron una reducción de los episodios de agudización asmática y del uso de medicamentos de rescate y mejores puntuaciones de los síntomas durante las primeras 16 semanas de tratamiento. Se necesitan 12 semanas de tratamiento como mínimo para evaluar adecuadamente si el paciente responde a Xolair.

En los ensayos clínicos de pólipos nasales, se observaron cambios en la puntuación para pólipos nasales (PPN) y la puntuación de congestión nasal (PCN) ya en la primera evaluación a las 4 semanas. La necesidad de mantener el tratamiento se debe reevaluar periódicamente en función de la severidad de la enfermedad y el nivel de control de síntomas del paciente.

Xolair está previsto como tratamiento a largo plazo. La retirada del tratamiento suele provocar un retorno de las concentraciones elevadas de IgE libre y de los síntomas asociados.

Los valores de IgE total son altos durante el tratamiento y siguen siéndolo hasta un año después de haberlo interrumpido. Por consiguiente, a la hora de determinar las dosis no resulta útil reanalizar las concentraciones de IgE durante el tratamiento con Xolair. La determinación de la dosis tras interrupciones del tratamiento inferiores a un año de

605

Acta No. 06 de 2025 SEMPB Cuarta parte  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

duración debe basarse en las concentraciones séricas de IgE obtenidas al determinar la dosis inicial. Si el tratamiento con Xolair se ha interrumpido durante por lo menos un año, se pueden volver a medir las concentraciones séricas de IgE total para determinar la dosis.

Las variaciones significativas del peso corporal exigen una adaptación posológica (véanse las Tablas 3 y 4).

**Tabla 3 ADMINISTRACIÓN CADA 4 SEMANAS – Asma alérgica y pólipos nasales. Dosis de Xolair (mg por dosis) administrada por inyección subcutánea cada 4 semanas**

| IgE basal (U/ml) | Peso corporal (kg) |         |        |        |        |   |        |        |         |          |
|------------------|--------------------|---------|--------|--------|--------|---|--------|--------|---------|----------|
|                  | ≥20-25*            | >25-30* | >30-40 | >40-50 | >50-60 | >60-70  | >70-80 | >80-90 | >90-125 | >125-150 |
| ≥30-100          | 75                 | 75      | 75     | 150    | 150    | 150   | 150    | 150    | 300     | 300      |
| >100-200         | 150                | 150     | 150    | 300    | 300    | 300   | 300    | 300    | 450     | 600      |
| >200-300         | 150                | 150     | 225    | 300    | 300    | 450   | 450    | 450    | 600     |          |
| >300-400         | 225                | 225     | 300    | 450    | 450    | 450   | 600    | 600    |         |          |
| >400-500         | 225                | 300     | 450    | 450    | 600    | 600   |        |        |         |          |
| >500-600         | 300                | 300     | 450    | 600    | 600    |   |        |        |         |          |
| >600-700         | 300                |         | 450    | 600    |        | ADMINISTRACIÓN CADA 2 SEMANAS:<br>VÉASE LA TABLA 4. |        |        |         |          |

En los ensayos clínicos pivotal de pólipos nasales no se incluyó a pacientes de menos de 30 kg de peso corporal.

**Tabla 4 ADMINISTRACIÓN CADA 2 SEMANAS – Asma alérgica y pólipos nasales. Dosis de Xolair (mg por dosis) administrada por inyección subcutánea cada 2 semanas**

| IgE basal (U/ml) | Peso corporal (kg)                                       |         |        |        |        |        |   |        |         |          |           |
|------------------|--|---------|--------|--------|--------|--------|---|--------|---------|----------|-----------|
|                  | ≥20-25*  | >25-30* | >30-40 | >40-50 | >50-60 | >60-70 | >70-80  | >80-90 | >90-125 | >125-150 | >150-200* |
| ≥30-100          | ADMINISTRACIÓN CADA 4 SEMANAS:<br>VÉASE LA TABLA PREVIA. |         |        |        |        |        |   |        |         |          | 225       |
| >100-200         | ADMINISTRACIÓN CADA 4 SEMANAS:<br>VÉASE LA TABLA PREVIA. |         |        |        |        |        |   |        |         |          | 375       |
| >200-300         |  |         |        |        |        |        |   |        |         | 375      | 525       |
| >300-400         |  |         |        |        |        |        |   |        | 450     | 525      |           |
| >400-500         |  |         |        |        |        |        | 375   | 375    | 525     | 600      |           |
| >500-600         |  |         |        |        |        | 375    | 450   | 450    | 600     |          |           |
| >600-700         |  | 225     |        |        | 375    | 450    | 450   | 525    |         |          |           |
| >700-800         | 225  | 225     | 300    | 375    | 450    | 450    | 525   | 600    |         |          |           |
| >800-900         | 225  | 225     | 300    | 375    | 450    | 525    | 600   |        |         |          |           |
| >900-1000        | 225  | 300     | 375    | 450    | 525    | 600    |   |        |         |          |           |
| >1000-1100       | 225  | 300     | 375    | 450    | 600    |        | No hay datos suficientes para recomendar una dosis. |        |         |          |           |
| >1100-1200       | 300  | 300     | 450    | 525    | 600    |        |   |        |         |          |           |
| >1200-1300       | 300  | 375     | 450    | 525    |        |        |   |        |         |          |           |
| >1300-1500       | 300  | 375     | 525    | 600    |        |        |   |        |         |          |           |

En los ensayos clínicos pivotal de pólipos nasales no se incluyó a pacientes de menos de 30 kg ni más de 150 kg de peso corporal.

## Posología en la urticaria espontánea crónica

La dosis recomendada es de 300 mg, que se administra cada cuatro semanas por inyección subcutánea. Algunos pacientes pueden lograr un control de sus síntomas con una dosis de 150 mg administrada cada cuatro semanas.

## Poblaciones especiales

### Disfunción renal o hepática

No se ha estudiado el efecto de la disfunción renal o hepática sobre la farmacocinética del omalizumab.

Como la depuración del omalizumab, en dosis clínicas, depende principalmente del proceso de depuración de la IgG, incluida la degradación (de la IgG) en el sistema reticuloendotelial (SRE), es improbable que una disfunción renal o hepática puedan alterarla. Aunque no se recomienda ningún ajuste especial de la dosis, se debe tener cautela a la hora de administrar Xolair a estos pacientes (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

#### Pacientes pediátricos

En el asma alérgica, no se han determinado la seguridad ni la eficacia del medicamento en pacientes menores de 6 años; por consiguiente, no se recomienda el uso de Xolair en tales pacientes.

En los pólipos nasales, no se han determinado la seguridad ni la eficacia del medicamento en pacientes menores de 18 años.

En la UEC, no se han determinado la seguridad ni la eficacia del medicamento en pacientes menores de 12 años.

#### Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

Se dispone de escasa información sobre el uso de Xolair en pacientes mayores de 65 años, pero no existen pruebas de que tales pacientes requieran una posología diferente de la de los pacientes adultos más jóvenes.

#### Modo de administración

##### Jeringa precargada y pluma precargada

Xolair debe administrarse únicamente por vía subcutánea. No debe administrarse por vía intravenosa ni intramuscular.

La jeringa precargada de 300 mg de Xolair y todas las dosis farmacéuticas de la pluma precargada de Xolair no están destinadas para usarse en pacientes <12 años. La jeringa precargada de 75 mg de Xolair, la jeringa precargada de 150 mg de Xolair o el polvo y disolvente para solución inyectable de Xolair pueden usarse en niños de 6 a 11 años con asma alérgica.

Si se necesita más de una inyección para alcanzar la dosis requerida, se deben dividir en dos o más lugares de inyección (véase la Tabla 2).

A partir de la cuarta administración (inclusive), si el médico lo considera apropiado, los pacientes sin antecedentes de anafilaxia pueden inyectarse Xolair ellos mismos o recibir la inyección por parte de un cuidador (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES). El paciente o el cuidador deberán haber recibido capacitación sobre la

607

Acta No. 06 de 2025 SEMPB Cuarta parte  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

técnica correcta de inyección y sobre el reconocimiento de los primeros signos y síntomas de reacción alérgica grave.

Se debe explicar a los pacientes o cuidadores que inyecten toda la cantidad de Xolair según las instrucciones de uso que figuran en el apartado INSTRUCCIONES DE USO Y MANIPULACIÓN.

## REACCIONES ADVERSAS

### Asma alérgica

#### Resumen del perfil toxicológico

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en los estudios clínicos con adultos, adolescentes y niños (mayores de 12 años) fueron la cefalea y las reacciones en la zona de inyección (como dolor, hinchazón, eritema y prurito en la zona de inyección). En los estudios clínicos efectuados en pacientes de 6 a <12 años, las reacciones adversas más frecuentes fueron la cefalea, la fiebre y el dolor en la parte superior del abdomen. La mayoría de los eventos fueron leves o moderados.

#### Resumen tabulado de reacciones adversas registradas en los estudios clínicos

La Tabla 5 recoge las reacciones adversas registradas en los estudios clínicos en todos los pacientes con asma alérgica tratados con Xolair incluidos en la población de análisis de la seguridad, desglosadas por clase de órgano, aparato o sistema y por frecuencia. Según su frecuencia se clasifican en: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes (de  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), infrecuentes (de  $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ), raras (de  $\geq 1/10\ 000$  a  $< 1/1000$ ), y muy raras ( $< 1/10\ 000$ ).

**Tabla 5** Reacciones adversas observadas en los estudios clínicos del asma alérgica

|  |   |
|--|---|
| <b>Infecciones e infestaciones</b>                                       |   |
| Infrecuentes   | Faringitis  |
| Raras  | Parasitosis   |
| <b>Trastornos del sistema inmunitario</b>                                |   |
| Raras  | Reacción anafiláctica y otros trastornos alérgicos, producción de anticuerpos contra el medicamento |
| <b>Trastornos del sistema nervioso</b>                                   |   |
| Frecuentes   | Cefalea**   |
| Infrecuentes   | Mareo, somnolencia, parestesias, síncope  |
| <b>Trastornos vasculares</b>   |   |
| Infrecuentes   | Hipotensión postural, rubefacción   |
| <b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>               |   |
| Infrecuentes   | Tos, broncoespasmo alérgico   |
| Raras  | Edema laríngeo  |
| <b>Trastornos gastrointestinales</b>                                     |   |
| Frecuentes   | Dolor en la zona superior del abdomen*  |
| Infrecuentes   | Náuseas, diarrea, signos y síntomas dispépticos   |
| <b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>                     |   |
| Infrecuentes   | Urticaria, erupción, prurito, fotosensibilidad  |
| Raras  | Angioedema  |
| <b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b> |   |
| Muy frecuentes   | Pirexia (fiebre)*   |
| Frecuentes   | Reacciones en la zona de inyección, como dolor, eritema, prurito e hinchazón                        |
| Infrecuentes   | Aumento de peso, fatiga (cansancio), brazos hinchados, enfermedad de tipo gripal                    |

\* En niños de 6 a <12 años.

\*\* Muy frecuente en niños de 6 a <12 años.

Las frecuencias de las reacciones adversas observadas en el grupo del tratamiento activo fueron muy similares a las observadas en el grupo de referencia.

## Pólipos nasales

### Resumen del perfil toxicológico

Los datos que se describen a continuación provienen de dos estudios comparativos con placebo realizados en pacientes mayores de 18 años. En estos estudios, los pacientes recibieron placebo o Xolair en dosis de entre 150 y 600 mg cada 2 o 4 semanas. Todos los pacientes recibieron un tratamiento de base con mometasona intranasal. El perfil toxicológico observado en los pacientes con pólipos nasales concordó con el observado en el asma alérgica y la UEC. Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia (>3%), que fueron más frecuentes en comparación con el placebo, se muestran en la Tabla 6.

### Resumen tabulado de reacciones adversas registradas en los estudios clínicos

La Tabla 6 recoge las reacciones adversas registradas durante los estudios clínicos en todos los pacientes con pólipos nasales tratados con Xolair incluidos en la población de análisis de la seguridad, desglosadas por clase de órgano, aparato o sistema y por frecuencia. Según su frecuencia se clasifican en: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes (de  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), infrecuentes (de  $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ), raras (de  $\geq 1/10\ 000$  a  $< 1/1000$ ), y muy raras ( $< 1/10\ 000$ ).

**Tabla 6 Reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de pólipos nasales**

| Reacciones adversas (por término preferente del MedDRA)   | Estudios 1 y 2 de pólipos nasales con omalizumab, agrupados |                      | Categoría de frecuencia |
|---|---|----------------------|-------------------------|
|   | Placebo<br>N= 130   | Omalizumab<br>N= 135 |                         |
| <b>Trastornos del sistema nervioso</b>  |   |                      |                         |
| Cefalea   | 7 (5,4%)  | 11 (8,1%)            | Frecuentes              |
| Mareo   | 1 (0,8%)  | 4 (3,0%)             | Frecuentes              |
| <b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>   |   |                      |                         |
| Atralgia  | 2 (1,5%)  | 4 (3,0%)             | Frecuentes              |
| <b>Trastornos gastrointestinales</b>  |   |                      |                         |
| Dolor en la zona superior del abdomen   | 1 (0,8%)  | 4 (3,0%)             | Frecuentes              |
| <b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>  |   |                      |                         |
| Reacciones en la zona de inyección (reacciones en la zona de inyección, reacción relacionada con la inyección, dolor en la zona de inyección) | 2 (1,5%)  | 7 (5,2%)             | Frecuentes              |

## Urticaria espontánea crónica

### Resumen del perfil toxicológico

En 975 pacientes con UEC se evaluaron la seguridad y la tolerabilidad del omalizumab administrado en dosis de 75, 150 y 300 mg cada 4 semanas. De estos pacientes, 242 recibieron placebo. Recibieron omalizumab durante plazos de hasta 12 semanas 733 pacientes, y 490 pacientes lo recibieron durante plazos de hasta 24 semanas. A su vez, 175 y 412 pacientes fueron tratados durante plazos de hasta 12 semanas y 87 y 333 pacientes fueron tratados durante plazos de hasta 24 semanas con las dosis recomendadas de 150 y 300 mg, respectivamente.

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en los estudios clínicos con adultos, adolescentes y niños (mayores de 12 años) fueron la cefalea y la nasofaringitis.

### Resumen tabulado de las reacciones adversas observadas en los estudios clínicos con las dosis recomendadas (150 o 300 mg)

La Tabla 7 presenta, ordenadas por clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA, las reacciones adversas (eventos que, después de una evaluación médica, se detectaron en  $\geq 1\%$  de los pacientes de cualquier grupo de tratamiento y con una frecuencia  $\geq 2$  puntos porcentuales mayor en cualquier grupo del omalizumab que en el grupo del placebo) descritas con las dosis recomendadas (150 y 300 mg) en los tres estudios de fase III combinados. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones adversas figuran por orden decreciente de frecuencia. Se indica la categoría de frecuencia de cada reacción adversa aplicando la siguiente convención (CIOMS III): muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes (de  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), infrecuentes (de  $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ), raras (de  $\geq 1/10\ 000$  a  $< 1/1000$ ), y muy raras ( $< 1/10\ 000$ ).

**Tabla 7** Reacciones adversas registradas en la base de datos de seguridad de los ensayos de urticaria espontánea crónica combinados (desde el día 1 hasta la semana 12) con las dosis recomendadas

| Reacciones adversas (por término preferente del MedDRA)       | Estudios Q4881g, Q4882g y Q4883g con omalizumab combinados |                   |                   | Categoría de frecuencia |
|---|--|-------------------|-------------------|-------------------------|
|   | Placebo<br>N = 242   | 150 mg<br>N = 175 | 300 mg<br>N = 412 |                         |
| <b>Infecciones e infestaciones</b>                            |  |                   |                   |                         |
| Nasofaringitis  | 17 (7,0%)  | 16 (9,1%)         | 27 (6,6%)         | Frecuentes              |
| Sinusitis   | 5 (2,1%)   | 2 (1,1%)          | 20 (4,9%)         | Frecuentes              |
| Infección vírica del tracto respiratorio alto                 | 0  | 4 (2,3%)          | 2 (0,5%)          | Frecuentes              |
| <b>Trastornos del sistema nervioso</b>                        |  |                   |                   |                         |
| Cefalea   | 7 (2,9%)   | 21 (12,0%)        | 25 (6,1%)         | Muy frecuentes          |
| <b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b> |  |                   |                   |                         |
| Artralgia   | 1 (0,4%)   | 5 (2,9%)          | 12 (2,9%)         | Frecuentes              |

Otros eventos notificados en cualquier momento del período de tratamiento del día 1 a la semana 24 (estudios Q4881g y Q4883g) que cumplían los criterios de reacción adversa:

**Infecciones e infestaciones:** infección del tracto respiratorio superior (placebo: 3,1%; 150 mg: 3,4%; 300 mg: 5,7%), infección del tracto urinario (placebo: 1,8%; 150 mg: 4,6%; 300 mg: 2,4%).

**Trastornos del sistema nervioso:** cefalea sinusal (placebo: 0%; 150 mg: 2,3%; 300 mg: 0,3%).

**Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:** mialgia (placebo: 0%; 150 mg: 2,3%; 300 mg: 0,9%), dolor en una extremidad (placebo: 0%; 150 mg: 3,4%; 300 mg: 0,9%), dolor musculoesquelético (placebo: 0%; 150 mg: 2,3%; 300 mg: 0,9%).

**Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:** pirexia (placebo: 1,2%; 150 mg: 3,4%; 300 mg: 0,9%).

**Reacciones en la zona de inyección:** durante los estudios, las reacciones en la zona de inyección fueron más frecuentes en los pacientes tratados con el omalizumab que en los tratados con el placebo (300 mg: 2,7%; 150 mg: 0,6%; placebo: 0,8%) y consistieron en hinchazón, eritema, dolor, moretones, comezón, hemorragia y urticaria.

En un estudio de 48 semanas, 81 pacientes con UEC recibieron 300 mg de omalizumab cada 4 semanas (véase el apartado 12 Estudios clínicos - UEC). El perfil toxicológico del uso a largo plazo fue similar al perfil toxicológico observado en los estudios sobre la UEC de hasta 24 semanas.

**Reacciones adversas mencionadas en notificaciones espontáneas (de frecuencia desconocida)**

Las reacciones que se describen a continuación se han identificado a través de notificaciones espontáneas desde la comercialización de Xolair. Dado que estas reacciones se notifican de forma voluntaria a partir de una población de tamaño incierto, no es posible estimar de forma confiable su frecuencia y por ello se considera desconocida. Las reacciones adversas se enumeran según la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones adversas se presentan por orden de gravedad decreciente:

**Trastornos del sistema inmunitario (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES):** Anafilaxia y reacciones anafilactoides después de la primera administración o de administraciones subsiguientes, enfermedad del suero.

**Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:**

Alopecia.

**Trastornos de la sangre y del sistema linfático:**

Trombocitopenia idiopática severa.

**Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:**

Síndrome de Churg-Strauss (granulomatosis eosinofílica con poliangitis).

**Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:** Artralgia, mialgia, hinchazón articular.

**Descripción de las reacciones adversas de interés especial**

**Anafilaxia**

En las notificaciones posteriores a la comercialización se estimó un 0,2% de frecuencia de anafilaxia en pacientes tratados con Xolair teniendo en cuenta la cifra total de reacciones anafilácticas observadas a partir de una exposición calculada de más de 500 000 años-paciente.

**Trombocitopenia**

En los ensayos clínicos, pocos pacientes presentaron cifras de plaquetas por debajo del límite inferior del intervalo de valores normales de laboratorio. Ninguna de estas variaciones se asoció a episodios hemorrágicos o a una disminución de la hemoglobina. No se han descrito en seres humanos (pacientes mayores de 6 años) patrones de disminución persistente de las cifras de plaquetas como los observados en otros primates (véase el apartado DATOS SOBRE TOXICIDAD PRECLÍNICA). Se han notificado casos de trombocitopenia después de la comercialización.

**Parasitosis**

En pacientes con asma alérgica y riesgo crónico elevado de helmintosis, un ensayo comparativo con placebo reveló un ligero aumento cuantitativo de la tasa de infestación con el omalizumab, que no fue estadísticamente significativo. El curso, la severidad y la respuesta al tratamiento de las infestaciones permanecieron inalterados (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

#### Descripción de eventos adversos seleccionados

En pacientes tratados con Xolair se han notificado los eventos adversos que figuran a continuación, aunque no se ha confirmado su relación de causalidad con el empleo de Xolair.

#### Cánceres

En los ensayos clínicos iniciales realizados en adultos, adolescentes y niños (mayores de 12 años) se observó un desequilibrio numérico de casos de cáncer entre el grupo del tratamiento activo y el grupo de referencia.

Los casos observados eran infrecuentes (<1/100) tanto en el grupo de tratamiento activo como en el de referencia. En un estudio observacional posterior en el que se comparó a 5007 pacientes tratados con Xolair y a 2829 pacientes no tratados con Xolair que fueron objeto de seguimiento durante plazos de hasta 5 años, las tasas de incidencia de cánceres primarios por 1000 años-paciente fueron de 16,01 (295/18 426 años-paciente) y de 19,07 (190/9963 años-paciente), respectivamente, lo cual no indica un mayor riesgo de cáncer (razón de tasas: 0,84; intervalo de confianza del 95%: 0,62; 1,13).

En otro análisis de ensayos clínicos aleatorizados, con doble enmascaramiento y comparativos con placebo, en los que participaron 4254 pacientes tratados con Xolair y 3178 pacientes que recibieron un placebo, el tratamiento con Xolair no se asoció a un mayor riesgo de cáncer, ya que las tasas de incidencia por 1000 años-paciente fueron de 4,14 (14/3382 años-paciente) en el grupo de Xolair y de 4,45 (11/2474 años-paciente) en el grupo del placebo (razón de tasas: 0,93; intervalo de confianza del 95%: 0,39; 2,27). La tasa general de incidencia de cánceres observada en el programa de ensayos clínicos de Xolair fue similar a la descrita para la población general.

No hubo casos de cáncer en los pacientes de 6 a <12 años tratados con omalizumab en los ensayos clínicos, y en el grupo de referencia solo hubo un caso de cáncer.

#### Accidentes tromboembólicos arteriales

En los ensayos clínicos comparativos y en los análisis intermedios de un estudio observacional, se apreció un desequilibrio numérico de accidentes tromboembólicos arteriales (ATA) tales como accidentes cerebrovasculares, accidentes isquémicos transitorios, infartos de miocardio, anginas inestables o muertes de origen cardiovascular (que incluyen las muertes por causas desconocidas). En el análisis final del estudio observacional, la tasa de ATA por 1000 años-paciente fue de 7,52 (115/15 286 años-

613

Acta No. 06 de 2025 SEMPB Cuarta parte  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

paciente) en el grupo de Xolair y de 5,12 (51/9963 años- paciente) en el grupo de referencia. En un análisis multivariable en el que se tuvieron en cuenta los factores de riesgo cardiovascular iniciales disponibles, el cociente de riesgos instantáneos (hazard ratio) fue de 1,32 (intervalo de confianza del 95%: 0,91; 1,91). En otro análisis combinado de los ensayos clínicos comparativos con placebo, aleatorizados y con doble enmascaramiento de 8 o más semanas de duración, se observó que la tasa de ATA por 1000 años-paciente fue de 2,69 (5/1856 años- paciente) en los pacientes que habían recibido Xolair y de 2,38 (4/1680 años-paciente) en los del grupo del placebo (razón de tasas: 1,13; intervalo de confianza del 95%: 0,24; 5,71).

Adicionalmente, la Sala recomienda ajustar las Normas farmacológicas para omalizumab así:

Norma Farmacológica: 16.7.0.0.N10

| ATC     | PRINCIPIO ACTIVO | FORMA FARMACÉUTICA  | CONCENTRACIÓN   |
|---------|------------------|---------------------|---|
| R03DX05 | OMALIZUMAB       | SOLUCIÓN INYECTABLE | 75 mg / 0,5 mL<br>(jeringa precargada y pluma precargada) |
| R03DX05 | OMALIZUMAB       | SOLUCIÓN INYECTABLE | 150 mg / 1 mL<br>(jeringa precargada y pluma precargada)  |
| R03DX05 | OMALIZUMAB       | SOLUCIÓN INYECTABLE | 300 mg / 2 mL<br>(jeringa precargada y pluma precargada)  |

La Sala aclara que las dos primeras concentraciones ya se encuentran descritas en norma farmacológica, se le incluyen la presentación. La tercera es una nueva presentación.

Finalmente, la Sala recomienda aprobar la información para prescribir, el inserto versión SLC 2022-PSBGLC-1296-s v4.2 de junio del 2023, instrucción de uso Jeringa Prellenada 26 Gauge IFU1-CDSv4.1- 20221026, instrucción de uso Jeringa prellenada 27 gauge versión IFU2-CDSv4.1-20221026 y instrucción de uso pluma precargada versión IFU3-CDSv4.1-20221026.

### 3.6. MODIFICACIONES POR CAMBIOS NORMATIVOS EN MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

#### 3.6.1 IXIMAB® 10mg/mL

Expediente : 20138821  
Radicado : 20231294711  
Fecha : 21/11/2023  
Interesado : LABORATORIOS LEGRAND S.A.

**Composición:** Rituximab 10mg/mL

**Forma farmacéutica:** Solución inyectable.

#### **Indicaciones:**

IXIMAB® (Rituximab) se encuentra indicado en:

##### Linfoma No Hodgkin (LNH):

- Coadyuvante en el tratamiento de pacientes con LNH de células B indoloro, en recaída o resistencia a la quimioterapia.
- En combinación con CHOP para tratamiento de pacientes con linfomas de células B grandes.
- Tratamiento de primera línea en pacientes con Linfoma No Hodgkin indolente de células B, en combinación con quimioterapia a base de CVP.
- Terapia de mantenimiento en LNH folicular que hayan respondido al tratamiento de inducción.

##### Leucemia Linfocítica Crónica (LLC):

- Tratamiento de primera línea de la leucemia linfocítica crónica (LLC) en asociación con quimioterapia.
- En asociación con quimioterapia para tratamiento de leucemia linfocítica crónica (LLC) recidivante o refractaria.
- Artritis Reumatoidea:
- En asociación con metrotexate en el tratamiento de Artritis Reumatoidea activa.

##### Vasculitis Activa:

- Tratamiento de la vasculitis activa grave asociada a ANCA (Anticuerpos Anticitoplasma de los Neutrófilos) en combinación conglucocorticoides.

**Solicitud:** El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora para la aprobación de los siguientes puntos con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitario para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto Versión 1 allegado mediante radicado 20231294711
- IPP Versión 1 allegado mediante radicado 20231294711

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20231294711 se solicita evaluación farmacológica por modificación de cambios normativos de medicamentos biológicos para rituximab 10 mg/ml solución inyectable (Iximab®). Así mismo, solicita aprobación de inserto, IPP Versión 1 allegado mediante Radicado 20231294711.

Como soporte presenta expediente completo que incluye toda la información que dieron lugar a la aprobación de las indicaciones vigentes.

Asimismo, presenta reporte periódico de actualización de seguridad (PSUR) de 1 de Junio 2022 a 31 mayo 2023, refiere un amplio uso desde su comercialización, sin que hayan surgido nuevas señales de seguridad.

La Sala recomienda al interesado requerir para que actualice la información farmacológica acorde a lo aprobado para el medicamento de referencia.

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad los cuales se relacionarán y detallarán en el acto administrativo.

En cuanto al plan de gestión de riesgos (PGR) una vez revisado el PGR para el producto Iximab, se solicita al interesado:

1. Aclarar si el PGR a someter es la versión 2.0. en español (Folio 7727) o la versión 3.0 en inglés (Folio 7826). De ser necesario, ajustar el formato de solicitud de cambio por migración normativa y los documentos que soportan las Medidas de Minimización de Riesgo.
2. Presentar las actividades de farmacovigilancia adicionales (farmacovigilancia activa) para complementar el plan de farmacovigilancia, de acuerdo con el Artículo 24 del Decreto 1782 de 2014; o en su defecto justificar de manera adecuada la omisión de dichas actividades.

### 3.8. ACLARACIONES

#### 3.8.1 ORLADEYO® 150 mg

Expediente : 20245007  
Radicado : 20221284366 / 20241157275 / 20251176849  
Fecha : 25/06/2024  
Interesado : PINT PHARMA COLOMBIA S.A.S.

#### Composición:

Cada cápsula dura contiene: Berotralstat 150 mg (equivalente a 172.4 mg dihidrocloruro de Berotralstat).

**Forma farmacéutica:** Cápsula dura

#### Indicaciones:

ORLADEYO® está indicado para la profilaxis de los ataques de angioedema hereditario (AEH) en pacientes de 12 años o más.

**Solicitud:** El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido en el Acta No. 02 de 2025 SEMPB Cuarta parte numeral 3.1.1.8., en el sentido de incluir en el ítem de interacciones el texto relacionado con los inhibidores de P-gp o BCRP.

**CONCEPTO:** Revisada la solicitud allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta No. 02 de 2025 SEMPB Cuarta parte numeral 3.1.1.8., en el sentido de incluir en el ítem de interacciones el siguiente texto **“disminuyó la Cmax de ORLADEYO 150 mg en un 7% e incrementó el AUC0-último en un 55%. No es necesario ajustar la dosis de ORLADEYO en caso de uso concomitante con inhibidores de la P-gp y la BCRP”**:

#### “interacciones:

Esta sección describe las interacciones farmacológicas clínicamente relevantes con ORLADEYO. Los estudios de interacción con otros medicamentos se describen en otra parte del etiquetado [véase Farmacología clínica].

**Efectos de otros medicamentos sobre ORLADEYO**  
ORLADEYO es un sustrato de la P-gp y la BCRP.

#### Inhibidores de la P-gp o de la BCRP

La ciclosporina, un inhibidor de la P-gp y de la BCRP, **disminuyó la Cmax de ORLADEYO 150 mg en un 7% e incrementó el AUC0-último en un 55%. No es necesario ajustar la dosis de ORLADEYO en caso de uso concomitante con inhibidores de la P-gp y la BCRP.** La exposición a ORLADEYO puede aumentar con la administración concomitante de

617

Acta No. 06 de 2025 SEMPB Cuarta parte  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

inhibidores de la P-gp y la BCRP, pero no es necesario ajustar la dosis. Se recomienda una estrecha vigilancia de los efectos adversos en caso de uso concomitante con inhibidores de la P-gp y de la BCRP.

#### Inductores de la P-gp

Los inductores de la P-gp (por ejemplo, rifampicina, hierba de San Juan) pueden disminuir la concentración plasmática de berotralstat, dando lugar a una menor eficacia de ORLADEYO. No se recomienda el uso de inductores de la P-gp con ORLADEYO.

#### Efectos sobre otros medicamentos:

- Sustratos de CYP2D6 y CYP3A4 ORLADEYO 150 mg una vez al día es un inhibidor moderado de CYP2D6 y CYP3A4. En el caso de medicamentos concomitantes con una ventana terapéutica estrecha que se metabolizan predominantemente por el CYP2D6 (por ejemplo, tioridazina, pimozida) o el CYP3A4 (por ejemplo, ciclosporina, fentanilo), puede ser necesario un control adecuado y un ajuste de la dosis de estos medicamentos [véase Farmacología clínica].

Como inhibidor moderado de CYP3A4, ORLADEYO puede aumentar las concentraciones de anticonceptivos orales metabolizados por CYP3A4. La coadministración de ORLADEYO con desogestrel aumentó el AUC de etonogestrel (metabolito activo) en un 58%, la C<sub>máx</sub> no se vio afectada. El efecto de ORLADEYO sobre la conversión CYP2C9 de desogestrel a etonogestrel fue insignificante. No se recomienda ningún ajuste de dosis para el uso concomitante de desogestrel.

#### - Sustratos de la P-gp

ORLADEYO a una dosis de 300 mg es un inhibidor de la P-gp. Puede ser necesario un control adecuado y un ajuste de la dosis en el caso de los sustratos de la P-gp, especialmente los que tienen una ventana terapéutica estrecha (por ejemplo, la digoxina) cuando se administran conjuntamente con ORLADEYO [véase Farmacología clínica]”.

### 3.8.2 ZARZIO® 30 MU/0,5 ML SOLUCION INYECTABLE O PARA PERFUSION EN JERINGA PRECARGADA

Expediente : 20022442  
Radicado : 20211274594 / 20241070685 / 20241194405  
Fecha : 21/03/2024  
Interesado : Grupo Registros Sanitarios de Medicamentos Biológicos y Radiofármacos / SANDOZ GMBH

**Composición:** Cada jeringa precargada de 0,5 mL contiene 30 IU de Filgrastim recombinante

**Forma farmacéutica:** Solución inyectable.

#### Indicaciones:

Reducción de la duración de la neutropenia y de la incidencia de la neutropenia febril en los pacientes tratados con quimioterapia citotóxica establecida para enfermedades malignas (con

excepción de la leucemia mieloide crónica y de los síndromes mielodisplásicos) y reducción de la duración de la neutropenia en los pacientes sometidos a tratamiento mieloblástico seguido de trasplante de médula ósea que se considere que presentan un mayor riesgo de experimentar neutropenia grave prolongada.

La eficacia y la seguridad del filgrastim son similares en los adultos y en los niños tratados con quimioterapia citotóxica.

Movilización de las células progenitoras de sangre periférica (PBPC) en niños adultos con neutropenia congénita grave, clínica o idiopática con recuento absoluto de neutrófilos (RAN) a  $0.5 \times 10^9 / l$  y una historia de infecciones graves o recurrentes.

La administración a largo plazo de filgrastim está indicada para aumentar el recuento de neutrófilos y reducir la incidencia y la duración de los acontecimientos relacionados con las infecciones. Tratamiento de la neutropenia persistente (RAN  $< 1.0 \times 10^9 / l$ ) en pacientes con infección avanzada por VIH para reducir el riesgo de desarrollar infecciones bacterianas cuando otras opciones de tratamiento no sean adecuadas.

Solicitud: El Grupo Registros Sanitarios de Medicamentos Biológicos y Radiofármacos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclaración al concepto propuesto en el Acta 01 de 2025 de la SEMPB segunda parte numeral 3.6.20 respecto a la solicitud de corrección realizada por el usuario mediante el radicado 20251141682 de 27/05/2025 y el radicado 20251141653 de 27/05/2025:

**CONCEPTO:** Revisada la solicitud allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta No. 01 de 2025 SEMPB Segunda parte numeral 3.6.20., en el sentido de aprobar el inserto para el usuario versión CDS 09 (04-2023), con la siguiente información:

**Composición:** Cada jeringa precargada de 0,5 mL contiene 30 IU de Filgrastim recombinante.

**Forma farmacéutica:** Solución inyectable.

**Indicaciones:**

**Reducción de la duración de la neutropenia y de la incidencia de la neutropenia febril en los pacientes tratados con quimioterapia citotóxica establecida para enfermedades malignas (con excepción de la leucemia mieloide crónica y de los síndromes mielodisplásicos) y reducción de la duración de la neutropenia en los pacientes sometidos a tratamiento mieloblástico seguido de trasplante de médula ósea que se considere que presentan un mayor riesgo de experimentar neutropenia grave prolongada.**

**La eficacia y la seguridad del filgrastim son similares en los adultos y en los niños tratados con quimioterapia citotóxica.**

**Movilización de las células progenitoras de sangre periférica (PBPC) en niños adultos con neutropenia congénita grave, clínica o idiopática con recuento absoluto de neutrófilos (RAN) a  $0.5 \times 10^9 / l$  y una historia de infecciones graves o recurrentes.**

**La administración a largo plazo de filgrastim está indicada para aumentar el recuento de neutrófilos y reducir la incidencia y la duración de los acontecimientos relacionados con las infecciones. Tratamiento de la neutropenia persistente (RAN  $< 1.0 \times 10^9 / l$ ) en pacientes con infección avanzada por VIH para reducir el riesgo de desarrollar infecciones bacterianas cuando otras opciones de tratamiento no sean adecuadas.**

**Contraindicaciones:**

**Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.**

**Neoplasias mieloides.**

**Daño hepático, renal.**

**Embarazo y lactancia.**

**Usar bajo estricta vigilancia médica. Realizar recuentos sanguíneos totales periódicamente.**

**Filgrastim no se debe utilizar para aumentar las dosis de quimioterapia citotóxica por encima de las pautas de tratamiento establecidas.**

**Filgrastim no se debe administrar a pacientes con neutropenia congénita grave (síndrome de kostmann) concitogenética anómala.**

**Quimioterapia citotóxica establecida.**

**Crecimiento de células malignas.**

**Leucocitosis.**

**Riesgos asociados con el aumento de la dosis de la quimioterapia.**

**Movilización de PBPC.**

**Exposición previa a agentes citotóxicos.**

**Valoración del rendimiento de células progenitoras.**

**Donantes sanos antes del trasplante alogénico de PBPC.**

**Receptores de PBPC alogénicas movilizadas con filgrastim.**

**Neutropenia crónica grave (NCG).**

**Hemograma. transformación hacia leucemia o síndrome mielodisplásico.**

**Infección por VIH:**

### **Hemograma.**

**Riesgos asociados con dosis más altas de medicamentos mielosupresores.**

**Informe a su médico antes de iniciar el tratamiento si tiene:**

- Osteoporosis (enfermedad de los huesos);**
- Alergia al látex. El capuchón de la aguja de la jeringa precargada contiene un derivado del látex que puede causar reacción alérgica grave;**
- Anemia de células falciformes ya que zarzio puede provocar crisis de células falciformes.**

**Informe a su médico inmediatamente durante el tratamiento con zarzio, si:**

**En caso de edema generalizado, hinchazón (que puede estar asociada a una disminución en la frecuencia de la orina), dificultad para respirar, sensación de plenitud abdominal y cansancio, consulte con su médico tratante.**

**Siente dolor en la parte superior izquierda del abdomen, dolor en el lado izquierdo inferior de la caja torácica o dolor en el extremo del hombro izquierdo (estos pueden ser síntomas de un aumento de tamaño del bazo [esplenomegalia] o de una posible ruptura del mismo).**

**Tiene sangrados o hematomas (moretones) inusuales (estos pueden ser síntomas de una disminución de las plaquetas sanguíneas [trombocitopenia], con la consiguiente reducción de la capacidad de la sangre para formar coágulos).**

**Es posible que su médico desee vigilarle atentamente.**

**Si es usted un paciente con neutropenia crónica grave, puede tener riesgo de desarrollar un cáncer de la sangre (leucemia, síndrome mielodisplásico [MDS]).**

**Debe consultar con su médico sobre su riesgo de desarrollar cáncer de sangre y qué pruebas deben hacerse.**

**Si desarrolla o es probable que desarrolle cáncer de sangre, no debe usar zarzio a menos que se lo indique su médico.**

**Si es donante de células madre, debe usted tener entre 16 y 60 años de edad.**

**Advertencias y precauciones especiales en las diferentes indicaciones.**

### **Hipersensibilidad**

Se han informado casos de reacciones de hipersensibilidad, como reacciones anafilácticas, que ocurrieron durante el tratamiento inicial o subsiguiente en pacientes tratados con filgrastim. interrumpa de forma permanente la administración de filgrastim en pacientes con hipersensibilidad clínicamente significativa.

No administre filgrastim a pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a filgrastim o pegfilgrastim.

#### Efectos adversos pulmonares

Se han informado efectos adversos pulmonares, en particular, enfermedad pulmonar intersticial, tras la administración de G-CSF. Los pacientes con antecedentes recientes de infiltrados pulmonares o neumonía pueden tener un mayor riesgo. La aparición de signos pulmonares, tales como tos, fiebre y disnea junto con signos radiológicos de infiltrados pulmonares y deterioro en la función pulmonar pueden ser signos preliminares del síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA). Se debe interrumpir filgrastim y proporcionar el tratamiento adecuado.

#### Glomerulonefritis

Se ha informado glomerulonefritis en pacientes que reciben filgrastim o pegfilgrastim. En general, los eventos de glomerulonefritis se resolvieron tras la reducción de la dosis o el retiro de filgrastim o pegfilgrastim. Se recomienda el monitoreo mediante análisis de orina.

#### Síndrome de extravasación capilar

Se han informado casos de síndrome de extravasación capilar, que puede ser mortal si se demora en ser tratado, tras la administración del factor estimulante de colonias de granulocitos; este síndrome se caracteriza por hipotensión, hipoalbuminemia, edema y hemoconcentración. Los pacientes que desarrollen síntomas de síndrome de extravasación capilar deben monitorizarse atentamente y recibir el tratamiento sintomático estándar, que puede incluir una necesidad de terapia intensiva.

#### Esplenomegalia y ruptura esplénica

Se han informado casos de esplenomegalia y de ruptura esplénica generalmente asintomáticos en pacientes y donantes sanos tras la administración de filgrastim. Algunos casos de ruptura esplénica fueron mortales. Por lo tanto, debe monitorizarse atentamente el tamaño del bazo (por ej., examen clínico, ultrasonido). Debe considerarse un diagnóstico de ruptura esplénica en donantes o pacientes que informen que sienten dolor en la parte superior izquierda del abdomen o en la punta del hombro. Se observó que la reducción de la dosis de filgrastim lentificaba o detenía la progresión de la esplenomegalia en pacientes con neutropenia crónica grave y en el 3 % de los pacientes hubo que realizar una esplenectomía.

622

Acta No. 06 de 2025 SEMPB Cuarta parte  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Se han informado casos de aortitis tras la administración de G-CSF a sujetos sanos y a pacientes con cáncer. Los síntomas experimentados fueron fiebre, dolor abdominal, malestar, dolor de espalda y aumento en los marcadores inflamatorios (por ej., proteína c reactiva y recuento de leucocitos). En la mayoría de los casos, la aortitis fue diagnosticada mediante tomografía computarizada y en general se resolvió tras el retiro de G-CSF.

Crecimiento de células malignas G-CSF puede estimular el crecimiento de células mieloides *in vitro* y pueden observarse efectos similares en algunas células no mieloides *in vitro*.

### Síndrome mielodisplásico o leucemia mielóide crónica

No se ha establecido aún ni la seguridad ni la eficacia de la administración de filgrastim en pacientes con síndrome mielodisplásico o con leucemia mielógena crónica. El uso de filgrastim no está indicado en pacientes con estas afecciones. Se debe tener especial cuidado al distinguir el diagnóstico de transformación de blastocitos de la leucemia mielóide crónica de la leucemia mielóide aguda.

### Leucemia mielóide aguda

Dado que los datos de eficacia y seguridad son escasos para los pacientes con leucemia mielógena aguda (LMA), la administración de filgrastim debe efectuarse con cautela. No se ha establecido aún ni la seguridad ni la eficacia de la administración de filgrastim en pacientes con LMA de aparición reciente de <55 años de edad con citogenética buena [t (8; 21), t (15; 17) e inv (16)].

### Trombocitopenia

Se ha informado trombocitopenia en pacientes que reciben filgrastim. Los recuentos plaquetarios deben monitorizarse atentamente, especialmente durante las primeras semanas de la terapia con filgrastim. Debe considerarse la interrupción temporaria o la reducción de la dosis de filgrastim en pacientes con neutropenia crónica grave que desarrollan trombocitopenia (recuento plaquetario <100 x 10<sup>9</sup>/l).

### Leucocitosis

Se han observado recuentos leucocitarios de 100 x 10<sup>9</sup>/l o mayor en menos del 5% de pacientes con cáncer que reciben filgrastim en dosis de más de 0,3 MU/kg/día (3 µg/kg/día). No se ha informado ningún efecto no deseado atribuible a este grado de leucocitosis. No obstante, teniendo en cuenta los posibles riesgos asociados con la leucocitosis grave, debe realizarse un recuento leucocitario periódicamente durante la terapia con filgrastim.

623

Acta No. 06 de 2025 SEMPB Cuarta parte  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Si el recuento leucocitario es de más de  $50 \times 10^9/l$  tras el valor mínimo esperado, debe interrumpirse la administración de filgrastim de inmediato. Sin embargo, durante el período de administración de filgrastim por movilización de PBPC, se debe interrumpir la administración de filgrastim o reducir su dosis si el recuento leucocitario aumenta a  $>70 \times 10^9/l$ .

### Inmunogenicidad

Al igual que ocurre con todas las proteínas terapéuticas, existe un potencial de inmunogenicidad. Los índices de generación de anticuerpos contra filgrastim son generalmente bajos. La unión de anticuerpos sí ocurre al igual que con todos los agentes biológicos; sin embargo, no se han asociado con una actividad neutralizante por el momento.

### Advertencias y precauciones especiales asociadas con comorbilidades

Debe tenerse especial precaución en casos de rasgo drepanocítico y enfermedad drepanocítica. Se han informado casos de crisis drepanocítica, algunos de ellos mortales, con el uso de filgrastim en pacientes con rasgo drepanocítico o enfermedad drepanocítica. Los médicos deben tener precaución al recetar filgrastim a pacientes con rasgo drepanocítico y enfermedad drepanocítica.

### Osteoporosis

Puede indicarse la monitorización de la densidad ósea en pacientes con enfermedades óseas de tipo osteoporosis subyacentes que realicen una terapia continua con filgrastim durante más de 6 meses.

### Precauciones especiales en pacientes con cáncer.

No debe utilizarse filgrastim para aumentarla dosis de quimioterapia citotóxica más allá de los regímenes de dosis establecidos.

### Riesgos asociados con el aumento de las dosis de quimioterapia.

Debe tenerse especial precaución cuando se traten pacientes con dosis altas de quimioterapia ya que no se han observado resultados mejores sobre el tumor y las dosis intensificadas de agentes quimioterapéuticos pueden aumentar las toxicidades, incluidos los efectos cardíacos, pulmonares, neurológicos y dermatológicos (consulte el resumen de características de producto de los agentes de quimioterapia específicos utilizados).

### Efecto de la quimioterapia sobre los eritrocitos y trombocitos

El tratamiento con filgrastim solo no descarta la trombocitopenia ni la anemia debida a quimioterapia mielosupresora. Dado que existe un potencial de recibir dosis más altas de quimioterapia (por ej., dosis completas siguiendo el cronograma prescrito), el paciente podría correr un mayor riesgo de trombocitopenia y anemia. Se recomienda efectuar una monitorización periódica del recuento de plaquetas y hematocritos. Debe tener especial cuidado al administrar agentes quimioterapéuticos únicos o combinados que se sabe que causan trombocitopenia grave.

Se ha demostrado que el uso de los PBPC movilizados por filgrastim reduce la intensidad y la duración de trombocitopenia tras una quimioterapia mielosupresora o mieloablativa.

### **Síndrome mielodisplásico y leucemia mieloide aguda en pacientes con cáncer de mama y pulmón**

**En el estudio observacional post-comercialización, el síndrome mielodisplásico (SMD) y la leucemia mieloide aguda (LMA) se asociaron con el uso de pegfilgrastim, un medicamento alternativo de G-CSF, junto con quimioterapia y/o radioterapia en pacientes con cáncer de mama o pulmón. No se observó una asociación similar entre filgrastim y SMD/LMA. No obstante, las pacientes con cáncer de mama o de pulmón deben ser vigiladas para detectar signos y síntomas de SMD/LMA.**

### **Otras precauciones especiales**

No se han estudiado aún los efectos de filgrastim en pacientes con progenitores mieloides considerablemente reducidos. Filgrastim actúa principalmente sobre los precursores de neutrófilos para ejercer su efecto de elevar el recuento de los neutrófilos. Por consiguiente, en pacientes con precursores reducidos, la respuesta de los neutrófilos puede disminuir como es el caso de los pacientes tratados con radioterapia o quimioterapia extensas, o aquellos con infiltración de médula ósea por un tumor).

Los casos de trastornos vasculares, como venopatía oclusiva o alteraciones en el volumen de fluidos, son ocasionales en pacientes tratados con quimioterapia de dosis altas tras un trasplante.

Se han informado casos de enfermedad injerto contra huésped (EICH) y fallecimientos en pacientes que recibieron G-CSF tras un trasplante de médula ósea alogénico. El aumento de la actividad hematopoyética de la médula ósea en respuesta a la terapia de factor de crecimiento se ha asociado con exploraciones óseas anómalas transitorias. Esto debe considerarse al interpretar los resultados de estudios por imágenes de los huesos.

### **Precauciones especiales en pacientes que presentan movilización de PBPC Movilización**

No se ha hecho ninguna comparación aleatorizada prospectiva de los dos métodos de movilización recomendados (filgrastim solo o en combinación con quimioterapia

625

Acta No. 06 de 2025 SEMPB Cuarta parte  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

mielosupresora) dentro de la misma población de pacientes. El grado de variación que hay entre pacientes individuales y entre ensayos de laboratorio de las células CD34+ hace que sea difícil efectuar una comparación directa entre estudios diferentes. Por lo tanto, es difícil recomendar un método óptimo. La elección de un método de movilización debe considerarse en relación con los objetivos generales de tratamiento de un paciente en particular.

#### Exposición anterior a agentes citotóxicos

Los pacientes que se hayan sometido a una terapia mielosupresora anterior muy extensa pueden no presentar una movilización suficiente de PBPC como para lograr la producción mínima recomendada ( $\geq 2,0 \times 10^6$  CD 34+ células/kg) o la aceleración de la recuperación de plaquetas al mismo grado.

Algunos agentes citotóxicos presentan toxicidades particulares al grupo de progenitores hematopoyéticos y podrían afectar de manera adversa la movilización de progenitores. La administración de agentes tales como melfalán, carmustina (BCNU) y carboplatino durante períodos de tiempo prolongados antes de hacer intentos de movilización de progenitores puede reducir la producción de progenitores. No obstante, la administración de melfalán, carboplatino o BCNU junto con filgrastim ha demostrado ser efectiva para la movilización de progenitores. Cuando se planea realizar un trasplante de PBPC se recomienda planificar el procedimiento de movilización de células madre en las primeras etapas del tratamiento del paciente. Se debe prestar especial atención al número de progenitores movilizados en tales pacientes antes de la administración de quimioterapia de dosis altas. Si las producciones son inadecuadas, medidas según los criterios arriba mencionados, debe considerarse la posibilidad de formas alternativas de tratamiento que no requieran apoyo del progenitor.

#### Evaluación de las producciones de células progenitoras

Al evaluar el número de células progenitoras cosechadas en pacientes tratados con filgrastim, debe prestarse especial atención al método de cuantificación. Los resultados del análisis citométrico de flujo de los números de células CD34+ varían según la metodología precisa utilizada y, por ende, las recomendaciones numéricas basadas en estudios de otros laboratorios deben interpretarse con precaución.

Análisis estadístico de la relación entre el número de células CD34+ reinfundidas y la tasa de recuperación de plaquetas tras la quimioterapia de dosis alta indica que hay una relación compleja pero continua.

La recomendación de una producción mínima de  $\geq 2,0 \times 10^6$  CD34+ células/kg se basa en la experiencia publicada que resulta en una reconstitución hematológica adecuada. Las producciones superiores a esta producción mínima parecen estar correlacionadas con una recuperación más rápida y aquellas inferiores, con una recuperación más lenta.

### **Precauciones especiales en donantes normales que presentan movilización de PBPC**

La movilización de PBPC no proporciona un beneficio clínico directo a los donantes normales y deben considerarse únicamente para los fines del trasplante de células madre alogénicas. La movilización de PBPC solo debe considerarse en donantes que cumplan con los criterios de elegibilidad clínicos y de laboratorio normales para la donación de células madre, prestando especial atención a los valores hematológicos y enfermedades infecciosas.

La seguridad y la eficacia de filgrastim no se ha estudiado en donantes normales de <16 años o >60 años. Se observó trombocitopenia (plaquetas <100 x10<sup>9</sup>/L) transitoria tras la administración de filgrastim y leucocitaféresis en el 35 % de los sujetos estudiados. Entre ellos, se informaron dos casos de plaquetas <50 x 10<sup>9</sup>/L que se atribuyeron al procedimiento de leucocitaféresis. si se requiere más de una leucocitaféresis, debe prestarse especial atención a los donantes con plaquetas <100 x 10<sup>9</sup>/l antes de la leucocitaféresis; en general, no debe realizar una aféresis si las plaquetas son <75 x 10<sup>9</sup> /L.

No debe realizarse una leucocitaféresis en donantes que tomen anticoagulantes o que se sepa que tienen defectos de hemostasis. Los donantes que reciban GCSF para movilización de PBPC deben monitorizarse hasta que los índices hematológicos vuelvan al valor normal.

### **Precauciones especiales en receptores de PBPC alogénicas movilizados con filgrastim**

La información actual indica que las interacciones inmunológicas entre el injerto de PBPC alogénico y el receptor pueden estar asociadas con un aumento del riesgo de EICH aguda y crónico comparado con el caso de un trasplante de médula ósea.

### **Precauciones especiales en pacientes con NCG**

No debe administrarse filgrastim a pacientes con neutropenia congénita grave (NCG) que desarrollen leucemia o presenten evidencia de evolución leucémica.

### **Hemograma completo**

Pueden ocurrir otros cambios en las células de la sangre, como anemia y aumentos transitorios en los progenitores mieloides, algo que requiere una monitorización atenta de los recuentos celulares.

### **Transformación en leucemia o síndrome mielodisplásico.**

627

Acta No. 06 de 2025 SEMPB Cuarta parte  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Debe tenerse especial atención en el diagnóstico de NCG para distinguirlas de otros trastornos hematopoyéticos tales como la anemia aplásica, la mielodisplasia y la leucemia mieloide. Antes del tratamiento deben realizarse hemogramas completos con recuentos diferenciales y plaquetarios y una evaluación de la morfología y el cariotipo de la médula ósea. Hubo una baja frecuencia (aproximadamente del 3 %) de síndromes mielodisplásicos (SMD) o leucemia en pacientes de ensayos clínicos con NCG tratada con filgrastim. Esta observación solo se ha hecho en pacientes con neutropenia congénita. Los SMD y las leucemias son complicaciones naturales de la enfermedad y su relación con la terapia con filgrastim es incierta. Un subconjunto de aproximadamente el 12 % de los pacientes que tenían evaluaciones citogénicas normales al inicio presentó posteriormente anomalías, incluida la monosomía 7, en la evaluación repetida de rutina. Actualmente no está claro si el tratamiento a largo plazo de pacientes con NCG predispondrá a estos pacientes a anomalías citogenéticas, SMD o transformación leucémica. Se recomienda realizar exámenes de médula ósea morfológicos y citogenéticos en pacientes a intervalos regulares (aproximadamente cada 12 meses).

Otras precauciones especiales

Las causas de la neutropenia transitoria, como las infecciones vírales, deben excluirse. La hematuria fue frecuente y la proteinuria se produjo en un pequeño número de pacientes.

Deben realizarse análisis de orina periódicos para monitorizar estos eventos.

No se ha establecido aún ni la seguridad ni la eficacia en recién nacidos y pacientes con neutropenia autoinmune.

**Precauciones especiales en pacientes con infección por VIH**  
**Hemograma completo**

Debe monitorizarse atentamente el recuento absoluto de neutrófilos (RAN), especialmente durante las primeras semanas de terapia con filgrastim. Algunos pacientes pueden responder muy rápidamente y con un aumento considerable en el recuento de neutrófilos a la dosis inicial de filgrastim. Se recomienda medir diariamente el RAN durante los primeros 2 a 3 días de administración de filgrastim. De allí en adelante, se recomienda medir el RAN por lo menos dos veces por semana durante las primeras 2 semanas y luego una vez por semana o semana por medio durante la terapia de mantenimiento. Durante la administración de la dosis intermitente de 30 MU/día (300 µg/día) de filgrastim, puede haber fluctuaciones amplias en el RAN del paciente con el tiempo. Para poder determinar el valor mínimo de RAN de un paciente, se recomienda tomar muestras de sangre para medición de RAN inmediatamente antes de cualquier administración programada de filgrastim.

**Riesgos asociados con el aumento de las dosis de productos médicos mielosupresores**

El tratamiento con filgrastim solo no descarta la trombocitopenia ni la anemia debido a tratamientos mielosupresores. Dado que existe un potencial de recibir dosis más altas o una mayor cantidad de estos productos médicos con la terapia con filgrastim, el paciente podría correr un mayor riesgo de trombocitopenia y anemia. Se recomienda efectuar una monitorización periódica del hemograma (ver arriba).

### **Infecciones y neoplasias malignas que provocan mielosupresión**

La neutropenia puede deberse a infecciones oportunistas que se infiltran en la médula ósea, como el complejo mycobacterium avium o las neoplasias malignas como los linfomas. En los pacientes que se sabe tienen infecciones infiltradas en la médula ósea o neoplasias malignas, debe considerarse una terapia adecuada para tratar la afección subyacente, además de la administración de filgrastim para tratar la neutropenia. Los efectos de filgrastim sobre la neutropenia debido a una infección infiltrada en la médula ósea o una neoplasia maligna aún no fueron bien establecidos. Todos los pacientes para poder mejorar la capacidad de rastreo de los factores estimulantes de colonias de granulocitos (G-CSF), el nombre comercial del producto administrado debe registrarse claramente en el archivo del paciente.

**Tenga especial cuidado con otros productos que estimulan los glóbulos blancos. Zarzio pertenece a un grupo de medicamentos que estimulan la producción de glóbulos blancos. El profesional sanitario que le atienda siempre debe registrar en su historial el producto exacto que está usando.**

### **Uso de Zarzio con otros medicamentos**

**No se ha establecido definitivamente ni la seguridad ni la eficacia de filgrastim administrado el mismo día que la quimioterapia citotóxica mielosupresora. En vista de la sensibilidad de dividir rápidamente células mieloides en la quimioterapia citotóxica mielosupresora, no se recomienda el uso de filgrastim en el periodo que va desde las 24 horas anteriores hasta las 24 horas posteriores a la quimioterapia. La evidencia preliminar de un número limitado de pacientes tratados de forma concomitante con filgrastim y 5-fluorouracilo indica que la gravedad de la neutropenia puede verse exacerbada.**

**Las posibles interacciones con otros factores de crecimiento hematopoyéticos y citocinas aún no se han investigado en ensayos clínicos.**

**Dado que el litio estimula la liberación de neutrófilos, es probable que el litio potencie el efecto de filgrastim. Si bien esta interacción no se ha investigado formalmente, no hay evidencia alguna de que este tipo de interacción sea perjudicial.**

**Nueva información para embarazo y lactancia,**

**No existen datos o los datos son limitados en cuanto al uso del filgrastim en mujeres embarazadas.**

**En estudios realizados en animales, se han demostrado efectos de toxicidad reproductiva.**

629

Acta No. 06 de 2025 SEMPB Cuarta parte  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Se ha observado un aumento en la incidencia de la pérdida de embriones en conejos con múltiples elevados de la exposición clínica y en presencia de toxicidad materna. Hay informes en la bibliografía en donde se ha demostrado el paso de filgrastim a través de la placenta en mujeres embarazadas.

No se recomienda el uso de filgrastim durante el embarazo.

### Lactancia

No se sabe si filgrastim/los metabolitos se excretan en la leche humana. No puede excluirse un riesgo para los recién nacidos/bebés. Se deberá decidir entre interrumpir la lactancia o interrumpir permanentemente/no empezar el tratamiento con filgrastim, teniendo en cuenta los beneficios de la lactancia para el bebé y los beneficios de la terapia para la mujer.

### Fertilidad

Filgrastim no afectó la capacidad reproductora ni la fertilidad de ratas macho y hembra.

### Conducción y uso de máquinas

Filgrastim puede tener una ligera influencia sobre la capacidad para conducir y operar máquinas pueden ocurrir mareos tras la administración de filgrastim

### Zarzio contiene sorbitol (E420)

Si su médico le ha indicado que padece intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de usar este medicamento.

Vía de administración: Infusión intravenosa; Subcutánea.

### Dosificación y Grupo etario:

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, debe consultar de nuevo a su médico, enfermero o farmacéutico.

Zarzio se administra habitualmente como una inyección diaria en el tejido situado justo debajo de la piel (es lo que se llama una inyección subcutánea). También se puede administrar como una inyección diaria lenta en la vena (lo que se conoce como infusión intravenosa). La dosis habitual varía en función de su enfermedad y peso. Su médico le indicará la cantidad de Zarzio que debe usar.

Pacientes a los que se realiza un trasplante de médula ósea después de la quimioterapia: Generalmente recibirá la primera dosis de Zarzio al menos 24 horas después de la quimioterapia y al menos 24 horas después de la realización del trasplante de médula ósea.

¿Durante cuánto tiempo deberé usar Zarzio?

630

Acta No. 06 de 2025 SEMPB Cuarta parte  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Deberá usar Zarzio hasta que su recuento de glóbulos blancos sea normal. Se le harán análisis de sangre periódicos para controlar el número de glóbulos blancos de su cuerpo. Su médico le indicará durante cuánto tiempo necesitará utilizar Zarzio.

#### Uso en niños y adolescentes

Zarzio se utiliza para tratar a niños que reciben quimioterapia o que tienen un recuento de glóbulos blancos muy bajo (neutropenia). La dosis para niños que reciben quimioterapia es igual que para adultos.

#### Cómo se usa Zarzio

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Su médico puede decidir que es más cómodo que se administre Zarzio usted mismo. Su médico o profesional de enfermería le indicará cómo inyectarse. No intente inyectarse usted mismo si no le han enseñado cómo hacerlo.

Al final de este prospecto, puede encontrar las instrucciones de autoinyección de Zarzio. Si usa más Zarzio del que debe Si cree que ha recibido más del que debe, contacte con su médico lo antes posible.

#### Si olvidó usar Zarzio

Si olvidó una inyección, contacte con su médico lo antes posible.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, enfermero o farmacéutico.

#### Si interrumpe el tratamiento con Zarzio

Su médico le indicará cuándo puede dejar de utilizar Zarzio. Es bastante habitual que se realicen varios ciclos de tratamiento con Zarzio.

#### Reacciones adversas:

##### a Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más serias que pueden ocurrir durante el tratamiento con filgrastim son: reacción anafiláctica, eventos adversos serios pulmonares (como pulmonía intersticial y síndrome de dificultad respiratoria aguda), síndrome de derrame capilar, esplenomegalia /ruptura esplénica grave, transformación a síndrome mielodisplásico o leucemia en pacientes con NCG, EICH en pacientes que reciben trasplante alogénico de médula ósea o trasplante de células progenitoras en sangre periférica y crisis drepanocítica en pacientes con enfermedad drepanocítica.

Las reacciones adversas informadas con mayor frecuencia son pirexia, dolor musculoesquelético (que incluye dolor óseo, dolor de espalda, artralgia, mialgia, dolor en

extremidades, dolor musculoesquelético, dolor torácico musculoesquelético, dolor de cuello), anemia, vómitos y náuseas. En ensayos clínicos en pacientes con cáncer, el dolor musculoesquelético fue leve o moderado en el 10 % y severo en el 3 % de los pacientes.

#### **b. Resumen de reacciones adversas**

Los datos a continuación describen las reacciones adversas informadas en ensayos clínicos e informes espontáneos.

Dentro de cada grupo de frecuencia, los efectos no deseados se presentan en orden de mayor a menor gravedad.

Las reacciones adversas que se enumeran a continuación se clasifican por frecuencia y clase por órganos, aparatos y sistemas. Las agrupaciones de frecuencia se definen según la siguiente convención:

Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ).

#### **Infecciones e infestaciones**

Frecuentes: Septicemia, bronquitis, infección de vías respiratorias superiores, infección de vías urinarias

#### **Trastornos sanguíneos y del sistema linfático**

Muy frecuentes: Trombocitopenia, anemiae

Frecuentes: Esplenomegaliaa, disminución de hemoglobina e

Poco frecuentes: Leucocitosis a

Raros: Ruptura esplénicaa, anemia drepanocítica con crisis

#### **Trastornos del sistema inmunitario**

Poco frecuentes: Hipersensibilidad, hipersensibilidad al fármaco a, enfermedad de injerto contra huésped b

Raros: Reacción anafiláctica

#### **Trastornos del metabolismo y de la nutrición**

Frecuentes: Disminución del apetiteo, aumento de la lactato deshidrogenasa sanguínea.

Poco frecuentes: Hiperuricemia, aumento del ácido úrico en sangre

Raros: Disminución de glucemia, pseudogotaa (condrocalcinosis pirofosfato), trastornos en el volumen de líquidos

#### **Trastornos psiquiátricos**

Frecuentes: Insomnio

**Trastornos del sistema nervioso**

**Muy frecuentes:** Cefalea

**Frecuentes:** Mareos, hipoestesia, parestesia

**Trastornos vasculares**

**Frecuentes:** Hipertensión, hipotensión

**Poco frecuentes:** Enfermedad venooclusiva

**Raros:** Síndrome de extravasación capilar, aortitis

**Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos**

**Frecuentes:** Hemoptisis, disnea, tos, dolor orofaríngeo, epistaxis

**Poco frecuentes:** Síndrome de dificultad respiratoria aguda,

insuficiencia respiratoria, edema pulmonar, hemorragia pulmonar, enfermedad pulmonar

intersticial, infiltración pulmonar, hipoxia

**Trastornos gastrointestinales**

**Muy frecuentes:** Diarrea, vómitos, náuseas

**Frecuentes:** Dolor bucal, estreñimiento

**Trastornos hepato biliares**

**Frecuentes:** Hepatomegalia, aumento de fosfatasa alcalina en sangre

**Poco frecuentes:** Aumento de aspartato aminotransferasa, aumento de gamma-glutamil Transferasa

**Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo**

**Muy frecuentes:** Alopecia

**Frecuentes:** Erupción, eritema

**Poco frecuentes:** Erupción maculopapular

**Raros:** Vasculitis cutánea, síndrome de sudoración (dermatosis neutrofilica aguda febril)

**Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo**

**Muy frecuentes:** Dolor musculoesquelético

**Frecuentes:** Espasmos musculares

**Poco frecuentes:** Osteoporosis

**Raros:** Disminución de la densidad ósea, exacerbación de artritis reumatoide

**Trastornos renales y urinarios**

**Frecuentes:** Disuria, hematuria

**Poco frecuentes:** Proteinuria

**Raros:** Glomerulonefritis, anomalía urinaria

**Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración**

633

Acta No. 06 de 2025 SEMPB Cuarta parte  
*EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA*  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

**Muy frecuentes: Fatigaa, inflamación de mucosasa, pirexia**

**Frecuentes: Dolor torácicoa, dolora, asteniaa, malestare, edema periféricoe**

**Poco frecuentes: Reacción en el lugar de inyección**

**Lesión, envenenamiento y complicaciones del procedimiento**

**Frecuentes: Reacción a la transfusióne**

**Se han informado casos de EICH y mortalidad en pacientes tras el trasplante de médula ósea alogénico.**

**Incluye dolor óseo, dolor de espalda, artralgia, mialgia, dolor en extremidades, dolor musculoesquelético, dolor en el pecho musculoesquelético, dolor de cuello.**

**Se observaron casos poscomercialización en pacientes que se sometieron a un trasplante de médula ósea o movilización de PBPC.**

**Eventos adversos con mayor incidencia en pacientes tratados con filgrastim comparado con placebo y asociada con las secuelas de la neoplasia maligna subyacente o quimioterapia citotóxica.**

**Descripción de reacciones adversas determinadas**

**Hipersensibilidad**

**Se han informado casos de reacciones de tipo hipersensibilidad como anafilaxis, erupción, urticaria, angioedema, disnea e hipotensión durante el tratamiento inicial o posterior en estudios clínicos y en la experiencia poscomercialización. En general, estos casos fueron más frecuentes tras la administración intravenosa. En algunos casos, los síntomas han vuelto a aparecer con la reanudación del tratamiento, lo que sugiere que hay una relación causal.**

**Debe interrumpirse permanentemente filgrastim en pacientes que presenten una reacción alérgica grave.**

**Eventos adversos pulmonares**

**En estudios clínicos y en la fase de poscomercialización**

**Se han informado efectos adversos pulmonares como enfermedad pulmonar intersticial, edema pulmonar e infiltración pulmonar en algunos acasos con un resultado de insuficiencia respiratoria o síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), que puede ser mortal.**

### **Esplenomegalia y ruptura esplénica**

Los casos de esplenomegalia y ruptura esplénica son poco frecuentes tras la administración de filgrastim. Algunos casos de ruptura esplénica fueron mortales.

### **Síndrome de extravasación capilar**

Se han informado casos de síndrome de extravasación capilar con el uso del factor estimulante de colonias de granulocitos.

Estos han ocurrido en pacientes con enfermedades malignas avanzadas, septicemia, que tomaban varios medicamentos de quimioterapia o aféresis en curso.

### **Vasculitis cutánea**

Se han informado casos de vasculitis cutánea en pacientes tratados con filgrastim. Se desconoce el mecanismo de la vasculitis en pacientes medicados con filgrastim. Durante el uso a largo plazo, se han informado casos de vasculitis cutánea en el 2 % de los pacientes con NCG.

### **Leucocitosis**

Se observó leucocitosis (leucocitos  $>50 \times 10^9/L$ ) en el 41 % de los donantes y también trombocitopenia (plaquetas  $<100 \times 10^9/L$ ) tras la administración de filgrastim y leucocitaféresis en el 35 % de los donantes.

### **Síndrome de sudoración**

Se han informado casos de síndrome de sudoración (dermatosis neutrofilica aguda febril) en pacientes tratados con filgrastim.

#### **Pseudogota (condrocalcinosis pirofosfato)**

Se han informado casos de pseudogota (condrocalcinosis pirofosfato) en pacientes con cáncer tratados con filgrastim.

### **EICH**

Se han informado casos de EICH y fallecimientos en pacientes que recibieron G-CSF tras un trasplante de médula ósea alogénico.

### **Población pediátrica**

Los datos de los estudios clínicos en pacientes pediátricos indican que la seguridad y la eficacia de filgrastim son similares en los adultos y en los niños que reciben quimioterapia citotóxica, lo que sugiere que no hay diferencias relacionadas con la edad en la farmacocinética de filgrastim.

635

Acta No. 06 de 2025 SEMPB Cuarta parte  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

El único evento adversos informado de manera uniforme fue el dolor musculoesquelético, algo que no fue diferente de la experiencia en la población adulta.

No hay datos suficientes para evaluar en mayor profundidad el uso de filgrastim en sujetos pediátricos.

#### Otras poblaciones especiales

##### Uso geriátrico

No se observó ninguna diferencia en la seguridad o la eficacia entre sujetos de más de 65 años de edad en comparación con los adultos más jóvenes (>18 años de edad) que recibían quimioterapia citotóxica y no se ha identificado en la experiencia clínica diferencias en las respuestas entre los pacientes de edad avanzada y los pacientes adultos más jóvenes. No hay datos suficientes para evaluar el uso de filgrastim en sujetos geriátricos para otras indicaciones aprobadas de filgrastim.

##### Pacientes pediátricos con NCG

Se han informado casos de disminución de la densidad ósea y osteoporosis en pacientes pediátricos con neutropenia crónica grave que siguieron un tratamiento crónico con filgrastim.

##### Sobredosis

No se han establecido los efectos de la sobredosis de filgrastim. La interrupción permanente de la terapia de filgrastim generalmente produce una reducción del 50 % en los neutrófilos circulantes a los 1 o 2 días; estos vuelven a los niveles normales en un período de 1 a 7 días.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 17.7.0.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar inserto versión CDS 09 (04-2023) allegado mediante Radicado 20231110800.

Siendo las 16:00 del día 11 de junio de 2025, se da por terminada la sesión.

Se firma por los que en ella intervinieron:

636

Acta No. 06 de 2025 SEMPB Cuarta parte  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

---

**MARIO FRANCISCO GUERRERO**  
Miembro SEMPB  
Sesión Virtual

---

**JOSÉ JULIÁN LÓPEZ GUTIÉRREZ**  
Miembro SEMPB  
Sesión Virtual

---

**JENNY PATRICIA CLAVIJO ROJAS**  
Miembro SEMPB  
Sesión Virtual

---

**JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ**  
Miembro SEMPB  
Sesión Virtual

---

**MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO**  
Miembro SEMPB  
Sesión Virtual

---

**FABIO ANCIZAR ARISTIZÁBAL**  
Miembro SEMPB  
Sesión Virtual

---

**KERVIS ASID RODRÍGUEZ V.**  
Miembro SEMPB  
Sesión Virtual

---

**ANDREY FORERO ESPINOSA**  
Miembro SEMPB  
Sesión Virtual

---

**GLORIA CECILIA PEÑUELA SÁNCHEZ**  
Miembro SEMPB  
Sesión Virtual

---

**ANA MARIA RIAÑO SANCHEZ**  
Miembro SEMPB  
Sesión Virtual

---

**WILLIAM SAZA LONDOÑO**  
Miembro SEMPB  
Sesión Virtual

---

**JULIAN ANTONIO ELJACH PACHECO**  
Asesor Dirección General  
Presidente (E) SEMPB  
Sesión Virtual

---

**HUGO ARMANDO BADILLO ARGUELLES**  
Secretario SEMPB  
Sesión Virtual

---

**SANDRA MARÍA MONTOYA ESCOBAR**  
Director Técnico de Medicamentos y  
Productos Biológicos  
Sesión Virtual