

Contenido

ACTA No. 27 DE 2024	4
ORDEN DEL DÍA.....	4
1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM.....	4
3.1. MOLÉCULAS NUEVAS	5
3.1.1. Medicamentos de síntesis.....	5
3.1.1.1 ZEPOSIA® 0.92 MG	5
3.1.1.2 ZEPOSIA® 0.23 MG/0.46 MG	25
3.1.1.3 RETSEVMO ® 80 MG	45
3.1.1.4 MOUNJARO® (TIRZEPATIDA) 2.5 mg - 5 mg - 7.5 mg – 10 mg – 12.5 mg - 15 mg 81	
3.4. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES	94
3.4.1. Medicamentos de síntesis.....	94
3.4.1.1 CABOMETYX® 40 MG.....	94
3.4.1.2 CABOMETYX® 60 MG.....	114
3.4.1.3 VOLTAREN EMULGEL	134
3.4.1.4 VOLTAREN EMULGEL FORTE 2.32%	138
3.4.1.5 TECFIDERA® 120 mg	142
3.4.1.6 TECFIDERA® 240mg	155
3.4.1.7 LYNPARZA® 100 mg.....	168
3.4.1.8 LYNPARZA® 150 mg.....	170
3.4.1.9 PIFELTRO 100MG TABLETAS RECUBIERTAS	171
3.4.1.10 DUOPETSA® TABLETA RECUBIERTA	175
3.4.1.11 DIPHERELINE® 3.75 MG	178
3.4.1.12 OLUMIANT 2 MG.....	189
3.4.1.13 XARELTO® COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg	191

3.4.1.14	ALECENSA	210
3.4.2.	Medicamentos biológicos	218
3.4.2.1	MENOPUR	218
3.4.2.2	BRINEURA ®	226
3.5.	MODIFICACIÓN DE DOSIFICACIÓN DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS.....	231
3.5.1	PERGOVERIS® SOLUCION INYECTABLE.....	231
3.5.2	ABRILADA®	236
3.6.	MODIFICACIONES POR CAMBIOS NORMATIVOS EN MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS	271
3.6.1	OPTIVATE ®	271
3.6.2	ERITROMAX ® 10000 U.I.	279
3.6.3	ERITROMAX ® 2000 U.I. / 0.5 ML.....	284
3.6.4	ONCASPAR ®3750 UI	289
3.6.5	ADYNOVATE® 2000 IU / VIAL.....	300
3.8.	ACLARACIONES.....	307
3.8.1	GONAL-F.....	307
3.9.	UNIRS	309
3.9.1.	RITUXIMAB (BIORIMAB®, IXIMAB®, MABALL ®, RITUXIMAB®, RITOXEN®, RIXATHON®, RUXIENCE®, RYTUZEQ®, TRUXIMA®, MABTHERA®)	309
3.9.2.	OXALIPLATINO (ALOXIA ®; OXALISEVEN®; PISA ZOLAXAT; OXALIPLATINO)	312
3.9.3.	ETOPOSIDO (Etosid®, Etoposido, ETOSID® CIPLA ETOPOSIDO ROPSOHN ETOPOSIDO BLAU ETOPOSIDO FRESENIUS KABI ONCOLOGY LTD.)	313
3.9.4.	CISPLATINO (Cisplatino 50mg /100ml Solucion Inyectable – Venus Remedies Limited Cisplatino - Fresenius Kabi Oncology Ltd. Cisplatino 50 Mg / 100 ML - Blau Farmaceutica Colombia S.A.S Cisplatino Inyectable 10 Mg / 10 ML - Ropsohn Therapeutics S.A.S. Cisplatino Inyectable 50 Mg / 50 ML - Ropsohn Therapeutics S.A.S. - Alplatin® - Al Pharma S.A.S Cilat® Solucion Inyectable - Hetero Labs Limited)	314
3.9.5.	TOCILIZUMAB (ACTEMRA®)	324

- 3.9.6. FILGRASTIM (FILGRASTIM® SOLUCION INYECTABLE 30 MU / 0.5 ML,
BIOFIGRAN 300 µG, FILGRASTIM 300 MCG/ML SOLUCIÓN INYECTABLE, FILGRASTIM®
SOLUCION INYECTABLE 300 MCG/1ML.)..... 325
- 3.9.7. DOLUTEGRAVIR (TIVICAY 10MG TABLETAS RECUBIERTAS TIVICAY® 5 MG
TABLETA DISPERSABLE TIVICAY® 50 MG TABLETAS RECUBIERTAS CON PELÍCULA
TIVICAY 25MG TABLETAS RECUBIERTAS) 327
- 3.9.8. 5-FLUOROURACILO (CAREBIN®, MEGAFIVE®, FLUOROURACILO 500MG/10ML)
336

COMISIÓN REVISORA

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

ACTA No. 27 DE 2024

**SESIÓN ORDINARIA DEL 28, 29, 30, 31 DE OCTUBRE Y 1, 5 Y 6 DE NOVIEMBRE DE 2024
PRIORIZADOS TRIBUNAL DE CUNDINAMARCA - PARTE 6**

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**
 - 3.4. 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**
 - 3.9. UNIRS**

DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

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

Dr. Jesualdo Fuentes González
Dr. Manuel José Martínez Orozco
Dr. Mario Francisco Guerrero Pabón

4

Acta No. 27 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Dr. Fabio Ancizar Aristizábal Gutiérrez
Dr. José Gilberto Orozco Díaz
Dr. Kervis Asid Rodríguez Villanueva
Dra. Jenny Patricia Clavijo Rojas
Dr. José Julián López Gutiérrez
Dr. Manuel Javier Torres Sánchez
Dr. Andrey Forero Espinosa
Dra. Danaida Erika Sandoval Peña
Dr. William Saza Londoño
Dra. Gloria Cecilia Peñuela Sánchez
Dra. Sandra María Montoya Escobar

Secretario:
Dr. Hugo Armando Badillo Arguelles

2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR

Acta No. 26 de 2024

3. TEMAS A TRATAR

3.1. MOLÉCULAS NUEVAS

3.1.1. Medicamentos de síntesis

3.1.1.1 ZEPOSIA® 0.92 MG

Expediente : 20229925
Radicado : 20221115119 / 20241022520
Fecha : 01/02/2024
Interesado : Bristol Myers Squibb de Colombia S.A.

Composición:

Cada cápsula dura contiene 1 mg de Ozanimod (como clorhidrato) equivalente a 0.92 mg de Ozanimod base

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Indicaciones:

Zeposia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con colitis ulcerativa (CU) activa de moderada a grave que han presentado una respuesta inadecuada, una pérdida de respuesta o han sido intolerantes al tratamiento convencional o a un medicamento biológico.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2023011734 emitido mediante Acta No. 09 del 2023, numeral 3.1.1.2. SEMNNIMB, con el fin de continuar con la aprobación del producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada mediante Radicados 20221115119 / 20241022520, la Sala de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que se presenta respuesta al Auto No. 2023011734 emitido mediante Acta No. 09 del 2023, numeral 3.1.1.2. SEMNNIMB para ozanimod clorhidrato equivalente a ozanimod base cápsula por 0.92 mg (Zeposia®) en la indicación *“... tratamiento de pacientes adultos con colitis ulcerativa (CU) activa de moderada a grave que han presentado una respuesta inadecuada, una pérdida de respuesta o han sido intolerantes al tratamiento convencional o a un medicamento biológico”*.

En el mencionado Auto se requirió al interesado para explicar la no utilización de comparador activo en el estudio clínico principal NCT02435992 (RPC01-3101, True North), la alta frecuencia de abandonos en el mismo, la relevancia clínica del efecto encontrado en las evaluaciones de calidad de vida y las razones para excluir pacientes sometidos a cirugía.

En la respuesta al Auto el interesado informa que: 1) el protocolo del estudio NCT02435992 se elaboró siguiendo las guías de FDA y EMA que no exigen el uso de comparador activo, 2) no encontraron programas de investigación que incluyeran comparador activo y 3) así se hizo con otros medicamentos aprobados en la indicación de interés; adicionalmente, explica algunas limitaciones que implica el uso de comparador activo, que en el estudio se permitió continuar con algunos tratamientos previos y que parte del propósito es poder contar con alternativas terapéuticas adicionales. Presenta nuevamente los porcentajes y principales motivos para los abandonos en el estudio NCT02435992 e informa que por la severidad del cuadro clínico era de esperar abandonos y señala que los porcentajes son similares a los presentados en estudios con principios activos con el mismo mecanismo de acción. Explica que las diferencias en la proporción de pacientes que alcanzan y mantienen remisión en el estudio NCT02435992 es clínicamente relevante y que el puntaje de Mayo utilizado para definir remisión de colitis ulcerativa incluye componentes de calidad de vida, informa que no se ha propuesto una mínima diferencia de importancia clínica para el puntaje Mayo en colitis ulcerativa; nuevamente informa que se encontraron diferencias nominales en algunos de los componentes de los instrumentos con que evaluaron calidad de vida. Aclara que no se excluyeron pacientes con historia de cirugía abdominal, que se excluyeron aquellos que, en opinión del médico era probable que requirieran colectomía o ileostomía en las siguientes 12 semanas.

La Sala considera que el conjunto de la argumentación presentada en la respuesta al Auto es satisfactorio, que la información disponible permite concluir, con base en evidencia de

6

Acta No. 27 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

moderada certeza, que el balance beneficio/riesgo de ozanimod en la indicación solicitada es favorable y por tanto, recomienda aprobar la evaluación farmacológica para el producto de la referencia con la siguiente información así:

Composición:

Cada cápsula dura contiene 1 mg de Ozanimod (como clorhidrato) equivalente a 0.92 mg de Ozanimod base

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Indicación:

Ozanimod (Zeposia®) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con colitis ulcerativa (CU) activa de moderada a grave que han presentado una respuesta inadecuada, una pérdida de respuesta o han sido intolerantes al tratamiento convencional o a un medicamento biológico.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Estado de inmunodeficiencia.
- Pacientes que en los últimos 6 meses han presentado infarto de miocardio (IM), angina inestable, ictus, ataque isquémico transitorio (AIT), insuficiencia cardiaca descompensada que requiere hospitalización o insuficiencia cardiaca de clase III/IV según la Asociación de Cardiología de Nueva York (NYHA, por sus siglas en inglés).
- Pacientes con antecedentes o presencia de bloqueo auriculoventricular (AV) de segundo grado de tipo II o bloqueo AV de tercer grado o síndrome de disfunción sinusal a menos que el paciente tenga un marcapasos operativo.
- Infecciones activas graves, infecciones activas crónicas como hepatitis y tuberculosis.
- Neoplasias malignas activas.
- Insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh).
- Durante el embarazo y en mujeres en edad fértil que no utilicen un método anticonceptivo eficaz.

Precauciones y advertencias:

Infecciones

Riesgo de infecciones

ZEPOSIA provoca una disminución media en el recuento de linfocitos de sangre periférica a aproximadamente el 45% del valor basal debido al secuestro reversible de linfocitos en los tejidos linfoides. Por lo tanto, ZEPOSIA puede aumentar la susceptibilidad a las infecciones, algunas de naturaleza grave. Se han producido infecciones mortales raras y potencialmente mortales en pacientes que reciben ZEPOSIA.

Obtener un hemograma completo (CBC) reciente (es decir, dentro de los 6 meses o después de la discontinuación del tratamiento previo para la CU), incluyendo recuento de linfocitos, antes de iniciar tratamiento con ZEPOSIA.

Se recomiendan asimismo evaluaciones periódicas del hemograma completo durante el tratamiento. Si se confirma un recuento absoluto de linfocitos $<0,2 \times 10^9/L$, se debe interrumpir el tratamiento con ozanimod hasta alcanzar un valor $>0,5 \times 10^9/L$, momento en que se podrá considerar reanudar el tratamiento con ozanimod.

Retrasar el inicio de ZEPOSIA en pacientes con una infección activa hasta que se resuelva la infección.

En el Estudio 1 y el Estudio 3 de CU, la tasa global de infecciones y la tasa de infecciones graves en pacientes tratados con ZEPOSIA fueron similares a la de los pacientes que recibieron placebo (9.9% versus 10.7% y 0.8% versus 0.4%, respectivamente). En el Estudio 2 de CU, la tasa global de infecciones en pacientes tratados con ZEPOSIA fue mayor que en pacientes tratados con placebo (23% versus 12%), y la tasa de infecciones graves fue similar (0.9% versus 1.8%). ZEPOSIA aumentó el riesgo de infecciones virales del tracto respiratorio superior, infecciones del tracto urinario y herpes zóster.

La proporción de pacientes tratados con ZEPOSIA que experimentaron recuentos de linfocitos inferiores a $0.2 \times 10^9/L$ fue del 3.3% en el Estudio 1 y el Estudio 2 de EM. La proporción de pacientes tratados con ZEPOSIA con recuentos de linfocitos inferiores a $0.2 \times 10^9/L$ fue del 2% en el Estudio 1 y el Estudio 3 de CU, y del 2.3% en el Estudio 2 de CU. Por lo general, estos valores volvieron a ser superiores a $0.2 \times 10^9/L$ mientras los pacientes permanecían en tratamiento con ZEPOSIA. Después de discontinuar ZEPOSIA 0.92 mg, la mediana del tiempo para que los linfocitos de sangre periférica regresaran al rango normal fue de aproximadamente 30 días, con aproximadamente el 80-90% de los pacientes en el rango normal dentro de los 3 meses.

Considere la interrupción del tratamiento con ZEPOSIA si el paciente desarrolla una infección grave.

Debido a que la eliminación de ZEPOSIA después de la discontinuación puede tardar hasta 3 meses, durante este período.

Infección por virus herpes

Se observaron casos de infección localizada por virus herpes (por ejemplo, herpes zoster y herpes simplex) en los ensayos clínicos de ZEPOSIA.

En el Estudio 1 y el Estudio 3 de CU, se reportó herpes zoster en el 0.4% de los pacientes que recibieron ZEPOSIA y en ninguno de los pacientes que recibieron placebo. En el Estudio 2 de CU, se reportó herpes zoster en el 2.2% de los pacientes que recibieron ZEPOSIA y en el 0.4% de los pacientes que recibieron placebo. Ninguno de los casos fue grave ni diseminado.

Se han notificado casos de encefalitis por herpes simplex y meningitis por varicella zóster con moduladores del receptor de esfingosina 1-fosfato (S1P). Los pacientes sin antecedentes de varicela confirmados por un profesional de la salud, o sin documentación de un ciclo completo de vacunación contra el virus de la varicela zóster (VVZ), deben someterse a pruebas de detección de anticuerpos contra VVZ antes de iniciar ZEPOSIA (véase Vacunas a continuación).

Infección criptocócica

Se han notificado casos de meningitis criptocócica (MC) mortal e infecciones criptocócicas diseminadas con moduladores del receptor de S1P. Los médicos deben estar atentos a los síntomas o signos clínicos de MC. Los pacientes con síntomas o signos compatibles con una infección criptocócica deben someterse a una evaluación diagnóstica y un tratamiento rápidos. El tratamiento con ZEPOSIA debe suspenderse hasta que se haya descartado una infección criptocócica. Si se diagnostica MC, se debe iniciar el tratamiento adecuado.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva

La leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML) es una infección viral oportunista del cerebro causada por el virus JC (JCV) que se presenta típicamente en pacientes inmunocomprometidos, y que generalmente conduce a la muerte o discapacidad grave. Los síntomas típicos asociados con la PML son diversos, progresan durante días o semanas, e incluyen debilidad progresiva en un lado del cuerpo o torpeza de las extremidades, alteración de la visión, y cambios en el pensamiento, la memoria y la orientación que conducen a confusión y cambios de personalidad.

Se ha informado PML en pacientes tratados con moduladores del receptor de S1P y otras terapias para la esclerosis múltiple y colitis ulcerativa, y se ha asociado con algunos factores de riesgo (por ejemplo, pacientes inmunocomprometidos, politerapia con inmunosupresores). Los médicos deben estar atentos a los síntomas clínicos o hallazgos por resonancia magnética que puedan sugerir PML. Los hallazgos por resonancia magnética pueden ser evidentes antes que los signos o síntomas clínicos. Si se sospecha

de PML, se debe suspender el tratamiento con ZEPOSIA hasta que se haya descartado la PML mediante una evaluación diagnóstica adecuada.

Si se confirma la PML, se debe interrumpir el tratamiento con ZEPOSIA.

Tratamiento Previo y Concomitante con Terapias Antineoplásicas, Inmunosupresoras o Inmunomoduladoras

En los estudios clínicos de colitis ulcerativa, los pacientes que recibieron ZEPOSIA no debían recibir tratamiento concomitante con terapias antineoplásicas, inmunosupresoras distintas de corticosteroides o inmunomoduladoras utilizadas para el tratamiento de la colitis ulcerativa (CU). Se espera que el uso concomitante de ZEPOSIA con cualquiera de estas terapias aumente el riesgo de inmunosupresión. En los estudios de CU, se permitió el uso concomitante de corticosteroides, que no pareció tener influencia en la seguridad o la eficacia de ZEPOSIA. Las terapias antineoplásicas, inmunomoduladoras o inmunosupresoras (incluidos los corticosteroides) deben coadministrarse con precaución debido al riesgo de efectos aditivos sobre el sistema inmunológico durante dicha terapia. Al pasar de medicamentos inmunosupresores a ZEPOSIA, considere la duración de sus efectos y su modo de acción para evitar efectos inmunosupresores aditivos no deseados.

Vacunas

Los pacientes sin antecedentes de varicela confirmados por un profesional de la salud o sin documentación de un ciclo completo de vacunación contra el VVZ deben someterse a pruebas de detección de anticuerpos contra el VVZ antes de iniciar tratamiento con ZEPOSIA. Se recomienda

un ciclo completo de vacunación contra la varicela para pacientes con anticuerpos negativos antes de comenzar el tratamiento con ZEPOSIA, después de lo cual el inicio del tratamiento con ZEPOSIA debe posponerse durante 4 semanas para permitir que se produzca el efecto completo de la vacunación.

No se dispone de datos clínicos sobre la eficacia y la seguridad de las vacunas en pacientes que toman ZEPOSIA. Las vacunas pueden ser menos efectivas si se administran durante el tratamiento con ZEPOSIA. Se debe evitar el uso de vacunas de virus vivos atenuadas durante el tratamiento con ozanimod y durante 3 meses después de terminar el mismo

Si se requieren inmunizaciones con vacunas de virus vivos atenuados, administrar al menos 1 mes antes del inicio de ZEPOSIA. Evite el uso de vacunas de virus vivos atenuados durante el tratamiento con ZEPOSIA y durante 3 meses después de finalizado dicho tratamiento.

- Bradiarritmia y trastornos en la conducción auriculoventricular

Dado que el inicio de ZEPOSIA puede provocar una disminución transitoria de la frecuencia cardíaca y trastornos en la conducción auriculoventricular, se debe utilizar un esquema de titulación ascendente para alcanzar la dosis de mantenimiento de ZEPOSIA.

ZEPOSIA no se estudió en pacientes que tenían:

- Infarto de miocardio, angina inestable, accidente cerebrovascular, ataque isquémico transitorio o insuficiencia cardíaca descompensada que requirió hospitalización en los últimos 6 meses;
- Insuficiencia cardíaca Clase III / IV según la Asociación Cardiológica de Nueva York;
- Trastornos de la conducción o del ritmo cardíaco, incluyendo síndrome del nodo sinusal enfermo, prolongación significativa del intervalo QT (QTcF > 450 mseg en hombres y > 470 mseg en mujeres), factores de riesgo de prolongación del intervalo QT, u otras anomalías de la conducción o afecciones cardíacas que, en opinión del médico tratante, podrían comprometer la salud del paciente;
- Otras afecciones cardíacas estables preexistentes sin autorización del cardiólogo;
- Apnea del sueño grave no tratada;
- Una frecuencia cardíaca en reposo de menos de 55 latidos por minuto (LPM) en condición basal.

Reducción de la frecuencia cardíaca

El inicio de ZEPOSIA puede causar una disminución transitoria de la frecuencia cardíaca. Después de la dosis inicial de ZEPOSIA 0.23 mg, la mayor disminución media desde el valor basal en la frecuencia cardíaca se produjo en la Hora 5 del Día 1, (una disminución de 0.7 lpm en el Estudio 1 y el Estudio 3 de CU) volviendo casi al valor basal en la Hora 6. Con una titulación ascendente continua, el efecto máximo de ozanimod en la frecuencia cardíaca se produjo el Día 8. No está clara la utilidad de realizar un monitoreo cardíaco con la primera dosis al iniciar ZEPOSIA en pacientes con características similares a las estudiadas en los ensayos clínicos de ZEPOSIA. No se observaron frecuencias cardíacas por debajo de 40 lpm. El inicio de ZEPOSIA sin titulación puede causar una mayor disminución de la frecuencia cardíaca.

En el Estudio 1 y el Estudio 3 de CU, se notificó bradicardia el día de inicio del tratamiento en 1 paciente (0.2%) tratado con ZEPOSIA en comparación con ningún paciente que recibió placebo. Después del Día 1, se reportó bradicardia en 1 paciente (0.2%) tratado con ZEPOSIA. En el Estudio 2 de CU, no se reportó bradicardia.

Trastornos en la conducción auriculoventricular

El inicio de ZEPOSIA puede provocar trastornos transitorios de la conducción aurículoventricular. Con exposiciones a ZEPOSIA superiores a la dosis recomendada sin titulación de dosis, se observaron bloqueos aurículoventriculares tipo 1 de primer y segundo grado en voluntarios sanos; sin embargo, en los Estudios 1 y 3 de CU con titulación de dosis, no se notificaron bloqueos aurículoventriculares Mobitz tipo 2 de segundo o tercer grado en pacientes tratados con ZEPOSIA.

Monitorización tras la primera dosis en pacientes con ciertas afecciones cardíacas preexistentes

Debido al riesgo de una disminución transitoria de la frecuencia cardíaca al iniciar el tratamiento con ozanimod, se recomienda monitorizar durante 6 horas tras la primera dosis a los pacientes con una frecuencia cardíaca en reposo <55 lpm, bloqueo AV de segundo grado [tipo I de Mobitz] o antecedentes de infarto de miocardio o insuficiencia cardíaca, por si presentan signos y síntomas de bradicardia sintomática (ver sección 4.3).

Es necesario monitorizar a los pacientes con controles del pulso y de la tensión arterial cada hora durante ese periodo de 6 horas. Se recomienda realizar un ECG antes y al final del periodo de 6 horas. Se recomienda una monitorización adicional en los pacientes si a las 6 horas siguientes a la dosis presentan:

- una frecuencia cardíaca inferior a 45 lpm;
- una frecuencia cardíaca que alcanza un valor más bajo tras la administración, lo que sugiere que aún no ha alcanzado la disminución máxima;
- indicios de bloqueo AV de segundo grado o mayor de nueva aparición en el ECG a las 6 horas tras la administración;
- un intervalo QTc ≥ 500 ms.

En estos casos, se debe iniciar un tratamiento adecuado y continuar la observación hasta que los síntomas/signos hayan desaparecido. Si se necesita tratamiento médico, se debe continuar la monitorización hasta el día siguiente, y se debe repetir el periodo de monitorización de 6 horas tras la segunda dosis de ozanimod.

Se debe buscar el concepto de un cardiólogo si se considera el tratamiento con ZEPOSIA, en los pacientes para decidir si es seguro iniciar el tratamiento y determinar la estrategia de monitorización más adecuada:

- Pacientes con prolongación significativa del intervalo QT (QTcF > 450 mseg en hombres y > 470 mseg en mujeres);
- Pacientes con arritmias que requieran tratamiento con fármacos antiarrítmicos de Clase 1a o Clase III;

- Pacientes con cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, antecedentes de paro cardíaco o infarto de miocardio, enfermedad cerebrovascular e hipertensión no controlada;
- Pacientes con antecedentes de bloqueo AV de segundo grado tipo Mobitz II o superior, síndrome del nodo sinusal enfermo, o bloqueo sinoauricular.

Lesión hepática

Pueden producirse elevaciones de las aminotransferasas en pacientes que reciben ZEPOSIA.

Obtenga los niveles de enzimas hepáticas y bilirrubina, si no están disponibles recientemente (es decir, dentro de los últimos 6 meses), antes del inicio de ZEPOSIA.

En ausencia de síntomas clínicos, se deben controlar los niveles de las transaminasas hepáticas y de la bilirrubina en los meses 1, 3, 6, 9 y 12 durante el tratamiento y periódicamente a partir de entonces. Si las transaminasas hepáticas aumentan por encima de 5 veces el límite superior de la normalidad (LSN), se debe iniciar un control más frecuente. Si se confirma que las transaminasas hepáticas están por encima de 5 veces el LSN, se debe interrumpir el tratamiento con ozanimod y únicamente se reiniciará cuando las transaminasas hepáticas vuelvan a los valores normales.

Se suspendió ZEPOSIA por una elevación confirmada superior a 5 veces el ULN. En general, la tasa de discontinuación debido a elevaciones de enzimas hepáticas fue del 1.1% de los pacientes tratados con múltiple que recibieron ZEPOSIA 0.92 mg y del 0.8% de los pacientes con esclerosis múltiple que recibieron IFN beta-1a.

En el Estudio 1 de CU, se produjeron elevaciones de alanino aminotransferasa AAT hasta 5 veces el límite superior normal (LSN) o más en el 0.9% de los pacientes tratados con ZEPOSIA 0.92 mg y en el 0.5% de los pacientes que recibieron placebo. En el Estudio 2 de CU se produjeron elevaciones en el 0.9% de los pacientes y en ningún paciente, respectivamente. En el Estudio 1 de CU, se produjeron elevaciones de AAT hasta 3 veces el LSN o más en el 2.6% de los pacientes con CU tratados con ZEPOSIA 0.92 mg y en el 0.5% de los pacientes que recibieron placebo, y en el Estudio 2 de CU se produjeron elevaciones en el 2.3% de los pacientes y en ningún paciente, respectivamente. En los estudios de CU controlados y no controlados, la mayoría (96%) de los pacientes con AAT mayor a 3 veces el LSN continuaron el tratamiento con ZEPOSIA, y los valores regresaron a menos de 3 veces el LSN en aproximadamente 2 a 4 semanas. En general, la tasa de discontinuación debido a elevaciones de las enzimas hepáticas fue del 0.4% en los pacientes tratados con ZEPOSIA 0.92 mg, y del 0% en los pacientes que recibieron placebo en los estudios controlados de CU.

Las personas con valores de aspartato transaminasa (AT) AST o AAT superiores a 1.5 veces el LSN fueron excluidas de los Estudios 1 y 2 de EM, y aquellas con valores superiores a 2 veces el LSN fueron excluidas de los Estudios 1 y 3 de CU. No hay datos para establecer que los pacientes con enfermedad hepática preexistente tengan mayor riesgo de desarrollar valores elevados en las pruebas de la función hepática al recibir ZEPOSIA. No se recomienda el uso de ZEPOSIA en pacientes con insuficiencia hepática.

En los pacientes que desarrollen síntomas que sugieran disfunción hepática, como náuseas sin explicación, vómitos, dolor abdominal, fatiga, anorexia o ictericia y/u orina oscura, deben revisarse las enzimas hepáticas y debe suspenderse la administración de ZEPOSIA si se confirma un daño hepático significativo.

Riesgo fetal

No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Según los estudios realizados en animales, ZEPOSIA puede causar daño fetal. Debido a que lleva aproximadamente 3 meses la eliminación de ZEPOSIA del cuerpo, las mujeres en edad fértil deben usar un método anticonceptivo eficaz para evitar el embarazo durante el tratamiento y durante 3 meses después de suspender ZEPOSIA.

Aumento de la presión arterial

El aumento medio de la presión arterial sistólica (PAS) y la presión arterial diastólica (PAD) en pacientes con CU tratados con ZEPOSIA es similar al de los pacientes con EM. En el Estudio 1 y el Estudio 3 de CU, el aumento promedio de la PAS desde el valor basal fue de 3.7 mm Hg en los pacientes tratados con ZEPOSIA y de 2.3 mm Hg en los pacientes tratados con placebo. En el Estudio 2 de CU, el aumento promedio de la PAS desde el valor basal fue de 5.1 mm Hg en los pacientes tratados con ZEPOSIA y de 1.5 mm Hg en los pacientes tratados con placebo. No hubo ningún efecto sobre la PAD.

Se reportó hipertensión como reacción adversa en el 1.2% de los pacientes tratados con ZEPOSIA 0.92 mg y en ninguno en los pacientes tratados con placebo en el Estudio 1 y el Estudio 3 de CU, y en el 2.2% y 2.2% de los pacientes del Estudio 2 de CU, respectivamente. Se notificaron crisis hipertensivas en dos pacientes que recibieron ZEPOSIA y en un paciente que recibió placebo.

Debe controlarse la presión arterial durante el tratamiento con ZEPOSIA y tratarse adecuadamente.

Ciertos alimentos que pueden contener cantidades muy altas (es decir, más de 150 mg) de tiramina podrían causar hipertensión grave debido a la posible interacción de tiramina en pacientes que toman ZEPOSIA, incluso en las dosis recomendadas. Debido a una mayor sensibilidad a la tiramina, se debe advertir a los pacientes que eviten los alimentos que contengan una gran cantidad de tiramina mientras toman ZEPOSIA.

Efectos respiratorios

En el Estudio 1 de CU, la diferencia media en la disminución del FEV1 absoluto desde el valor basal en los pacientes tratados con ZEPOSIA en comparación con los pacientes que recibieron placebo fue de 22 ml (IC del 95%: -84, 39) a las 10 semanas. La diferencia media en el porcentual normal previsto (PNP) de FEV1 a las 10 semanas entre los pacientes tratados con ZEPOSIA y los que recibieron placebo fue del 0.8% (IC del 95%: -2.6, 1.0). La diferencia en las reducciones de la CVF (valor absoluto y % previsto) observadas en la Semana 10 en el Estudio 1 de CU, comparando los pacientes que fueron tratados con ZEPOSIA con los que recibieron placebo, fue de 44 ml, IC del 95% (-114, 26); 0.5%, IC del 95% (-2.3, 1.2), respectivamente. No hay información suficiente para determinar la reversibilidad de las disminuciones observadas en el FEV1 o la CVF después de la interrupción de ZEPOSIA, o si los cambios podrían ser progresivos con el uso continuado.

Zeposia se debe utilizar con precaución en pacientes con enfermedad respiratoria grave, fibrosis pulmonar y enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Edema macular

Los moduladores del receptor de esfingosina 1-fosfato (S1P), incluido ZEPOSIA, se han asociado con un mayor riesgo de edema macular.

Se reportó edema macular en un total de 1 (0.2%) paciente de los Estudios 1 y 3 de CU, y en 1 (0.4%) paciente del Estudio 2 de CU tratado con ZEPOSIA, y en ningún paciente que recibió placebo.

Se recomienda una evaluación oftálmica del fondo de ojo, incluida la mácula, en todos los pacientes en cualquier momento si hay algún cambio en la visión mientras toman ZEPOSIA.

No se ha evaluado la continuación del tratamiento con ZEPOSIA en pacientes con edema macular. La decisión sobre si se debe suspender o no ZEPOSIA debe tener en cuenta los posibles riesgos y beneficios para el paciente individual.

Edema macular en pacientes con antecedentes de uveítis o diabetes mellitus

Los pacientes con antecedentes de uveítis y los pacientes con antecedentes de diabetes mellitus tienen un mayor riesgo de edema macular durante el tratamiento con ZEPOSIA. La incidencia de edema macular también aumenta en pacientes con EM con antecedentes de uveítis. Además del examen de fondo de ojo, incluida la mácula, antes del tratamiento, los pacientes con EM y diabetes mellitus o antecedentes de uveítis deben someterse a exámenes de seguimiento periódicos.

- Síndrome de encefalopatía posterior reversible

Se han notificado casos raros de síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES, por sus siglas en inglés) en pacientes que recibieron un modulador del receptor de S1P. En ensayos clínicos controlados de ZEPOSIA, se informó un caso de PRES. Si un paciente tratado con ZEPOSIA desarrolla algún síntoma o signo neurológico o psiquiátrico inesperado (por ejemplo, déficit cognitivo, cambios de comportamiento, alteraciones visuales corticales, o cualquier otro síntoma o signo cortical neurológico), cualquier síntoma o signo que sugiera un aumento de la presión intracraneal, o deterioro neurológico acelerado, el médico debe programar de inmediato un examen físico y neurológico completo y debe considerar la realización de una resonancia magnética. Los síntomas de PRES suelen ser reversibles, pero pueden evolucionar hacia un accidente cerebrovascular isquémico o hemorragia cerebral. El retraso en el diagnóstico y el tratamiento puede dar lugar a secuelas neurológicas permanentes. Si se sospecha PRES, el tratamiento con ZEPOSIA debe discontinuarse.

- Efectos inmunosupresores aditivos no deseados del tratamiento previo con fármacos inmunosupresores o inmunomoduladores

Cuando se cambia de medicamentos con efectos inmunitarios prolongados, se debe considerar la vida media y el modo de acción de estos medicamentos para evitar efectos inmunosupresores aditivos no deseados y, al mismo tiempo, minimizar el riesgo de reactivación de la enfermedad al iniciar ZEPOSIA.

No se recomienda iniciar tratamiento con ZEPOSIA después del tratamiento con alemtuzumab.

- Aumento grave de la discapacidad después de suspender ZEPOSIA

En la EM, rara vez se ha informado de una exacerbación grave de la enfermedad, incluido un rebrote de la enfermedad, después de la suspensión de un modulador del receptor de S1P. Se debe considerar la posibilidad de una exacerbación grave de la enfermedad después de interrumpir el tratamiento con ZEPOSIA. Se debe observar a los pacientes para detectar un aumento severo de la discapacidad al suspender ZEPOSIA y se debe instituir el tratamiento adecuado, según sea necesario.

- Efectos sobre el sistema inmunológico después de suspender ZEPOSIA

Después de suspender ZEPOSIA, la mediana del tiempo para que los linfocitos de sangre periférica regresen al rango normal fue de aproximadamente 30 días, con aproximadamente el 80-90% de los pacientes en el rango normal dentro de los 3 meses. El uso de inmunosupresores dentro de este período puede producir un efecto aditivo en el sistema inmunológico y, por lo tanto, se debe tener precaución al iniciar otros medicamentos dentro de las 4 semanas posteriores OSIA.

Reacciones adversas:

- Infecciones
- Bradiarritmia y trastornos en la conducción aurículoventricular
- Lesión hepática
- Riesgo fetal
- Aumento de la presión arterial
- Efectos respiratorios
- Edema macular
- Síndrome de encefalopatía posterior reversible
- Efectos inmunosupresores aditivos no deseados del tratamiento previo con fármacos inmunosupresores o inmunomoduladores
- Aumento grave de la discapacidad después de suspender ZEPOSIA
- Efectos sobre el sistema inmunológico después de suspender ZEPOSIA

Experiencia en estudios clínicos

Dado que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

Reacciones adversas comunes Colitis ulcerativa

La seguridad de ZEPOSIA se evaluó en dos estudios clínicos aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo [Estudio 1 de CU (inducción), n=429; y Estudio 2 de CU (mantenimiento), n=230] en pacientes adultos con colitis ulcerativa activa moderada a severa. Los datos adicionales del período de inducción de un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo (Estudio 3 de CU, NCT01647516) incluyeron a 67 pacientes que recibieron ZEPOSIA 0.92 mg una vez al día.

Las reacciones adversas comunes en los Estudios 1 y 3 de CU y en el Estudio 2 de CU se enumeran en las Tablas 2 y 3, respectivamente. Las reacciones adversas más frecuentes que ocurrieron en al menos el 4% de los pacientes tratados con ZEPOSIA fueron aumento de los valores en las pruebas hepáticas, infección de las vías respiratorias superiores y cefalea.

Tabla 2: Reacciones adversas con una incidencia de al menos 2% en pacientes tratados con ZEPOSIA y al menos 1% mayor que con placebo en pacientes con colitis ulcerativa (Estudio 1 y Estudio 3 de CU combinados)

Reacciones adversas	Períodos de inducción (Estudios 1 y 3 de CU)	
	Zeposia 0.92 mg una vez por día (n=496) ^{c,d} %	Placebo (n=281) % ^d
Infección de las vías respiratorias superiores ^a	5	4
Elevación en las pruebas hepáticas ^b	5	0
Cefalea	4	3
Pirexia	3	2
Náuseas	3	2
Artralgia	3	1

^a Incluye los siguientes términos: faringitis estreptocócica, faringoamigdalitis, faringitis bacteriana, nasofaringitis, infección del tracto respiratorio superior,

faringitis, sinusitis, amigdalitis, infección viral del tracto respiratorio superior, laringitis, sinusitis aguda, catarro, sinusitis crónica, inflamación del tracto respiratorio superior, amigdalitis crónica, faringitis viral, sinusitis viral, sinusitis bacteriana, infección bacteriana del tracto respiratorio superior, laberintitis viral, inflamación laríngea e inflamación faríngea.

^b Incluye los siguientes términos: aumento de gamma-glutamyl transferasa, aumento de alanina aminotransferasa, aumento de aspartato aminotransferasa, aumento de enzimas hepáticas, hiperbilirrubinemia, aumento en las pruebas de la función hepática, aumento de fosfatasa alcalina en sangre y aumento de transaminasas.

^c ZEPOSIA se inició con una titulación de 7 días.

^d Los porcentajes se calcularon como la suma de cada porcentaje del estudio individual multiplicado por su ponderación de Cochran-Mantel-Haenszel.

Tabla 3: Reacciones adversas con una incidencia de al menos 4% en pacientes tratados con ZEPOSIA y al menos 1% mayor que con placebo en pacientes con colitis ulcerativa (Estudio 2 de CU)

Reacciones adversas	Período de mantenimiento (Estudio 2 de CU)	
	Zeposia 0.92 mg una vez por día (n=230) %	Placebo (n=227) %
Elevación en las pruebas hepáticas ^a	11	2
Cefalea	5	<1

^a Incluye los siguientes términos: aumento de gamma-glutamyl transferasa, aumento de alanina aminotransferasa, aumento de aspartato aminotransferasa,

aumento de enzimas hepáticas, hiperbilirrubinemia, aumento de bilirrubina en sangre, aumento en las pruebas de la función hepática y aumento de fosfatasa alcalina en sangre.

Otras reacciones adversas

Reducción de la frecuencia cardiaca

El inicio de ZEPOSIA puede causar una disminución transitoria de la frecuencia cardíaca.

Efectos respiratorios

Se observaron reducciones dependientes de la dosis en el FEV1 absoluto y la FVC en pacientes tratados con ZEPOSIA.

Neoplasias

Se reportaron neoplasias malignas, como melanoma, carcinoma de células basales, cáncer de mama y seminoma, carcinoma cervical y adenocarcinomas, incluyendo adenocarcinoma rectal, con ZEPOSIA en los ensayos controlados de ZEPOSIA. Se ha informado de un mayor riesgo de neoplasias cutáneas malignas con otro modulador del receptor de S1P.

Hipersensibilidad

Se ha notificado hipersensibilidad, incluidas erupciones cutáneas y urticaria, con ZEPOSIA en ensayos clínicos de EM controlados con agente activo.

Edema periférico

Se observó edema periférico en el 3% de los pacientes tratados con ZEPOSIA y en el 0.4% de los pacientes que recibieron placebo en el Estudio 2 de CU.

Interacciones:

Las Tablas 4 y 5 incluyen fármacos con interacciones medicamentosas, interacciones con tiramina e interacciones con vacunas clínicamente importantes cuando se administran en forma concomitante con ZEPOSIA, e instrucciones para prevenirlas o manejarlas.

Tabla 4: Interacciones clínicamente relevantes que afectan los fármacos, la tiramina y las vacunas coadministradas con ZEPOSIA

Terapias antineoplásicas, inmunomoduladoras o inmunosupresoras sin corticosteroides	
<i>Impacto clínico:</i>	ZEPOSIA no se ha estudiado en combinación con terapias antineoplásicas, inmunomoduladoras o inmunosupresoras no corticosteroides, a excepción de ciclosporina, con la que no tuvo interacción farmacocinética.
<i>Prevención o manejo:</i>	Se debe tener precaución durante la administración concomitante debido al riesgo de efectos inmunes aditivos durante dicha terapia y en las semanas posteriores a la administración. Cuando se cambia de medicamentos con efectos inmunes prolongados, se debe considerar la vida media y el mecanismo de acción de estos medicamentos para evitar efectos inmunosupresores aditivos no deseados. <u>Alemtuzumab:</u> Debido a las características y la duración de los efectos inmunosupresores de alemtuzumab, no se recomienda iniciar tratamiento con ZEPOSIA después de alemtuzumab.

	<u>Interferón beta o acetato de glatiramer</u> : Por lo general, ZEPOSIA puede iniciarse inmediatamente después de suspender el interferón beta o el acetato de glatiramer.
Fármacos antiarrítmicos, fármacos que prolongan el intervalo QT, fármacos que pueden disminuir la frecuencia cardíaca	
<i>Impacto clínico:</i>	ZEPOSIA no se ha estudiado en pacientes que toman fármacos que prolongan el intervalo QT. Los fármacos antiarrítmicos de Clase Ia (por ejemplo, quinidina, procainamida) y Clase III (por ejemplo, amiodarona, sotalol) se han asociado con casos de <i>Torsades de Pointes</i> en pacientes con bradicardia.
<i>Prevención o manejo:</i>	Si se considera el tratamiento con ZEPOSIA en pacientes que reciben antiarrítmicos de Clase Ia o Clase III, se debe buscar el asesoramiento de un cardiólogo. Debido a los posibles efectos aditivos sobre la frecuencia cardíaca, el tratamiento con ZEPOSIA generalmente no debe iniciarse en pacientes que son tratados simultáneamente con fármacos que prolongan el intervalo QT con propiedades arritmogénicas conocidas. Si se considera el inicio del tratamiento con ZEPOSIA en pacientes que toman fármacos que prolongan el intervalo QT, se debe buscar el asesoramiento de un cardiólogo.
Fármacos adrenérgicos y serotoninérgicos	

<i>Impacto clínico:</i>	Debido a que un metabolito activo de ozanimod inhibe la MAO-B <i>in vitro</i> , existe la posibilidad de que se produzcan reacciones adversas serias, incluida una crisis hipertensiva con la coadministración de ZEPOSIA con fármacos o medicamentos de venta libre que pueden aumentar la norepinefrina o la serotonina [por ejemplo, drogas opioides, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores selectivos de la recaptación de norepinefrina (IRN), tricíclicos, tiramina]. <u>Drogas opioides</u> Se han precipitado reacciones graves, a veces mortales, con el uso concomitante de drogas opioides (por ejemplo, meperidina y sus derivados, metadona o tramadol) y inhibidores de MAO, incluidos los inhibidores selectivos de MAO-B. Aunque un pequeño número de pacientes tratados con ZEPOSIA estuvieron expuestos concomitantemente a opioides, esta exposición no fue adecuada para descartar la posibilidad de una reacción adversa a raíz de la coadministración. <u>Fármacos serotoninérgicos</u> Aunque un pequeño número de pacientes tratados con ZEPOSIA estuvieron expuestos concomitantemente a medicamentos serotoninérgicos, esta exposición no fue adecuada para descartar la posibilidad de una reacción adversa a raíz de la coadministración. <u>Medicamentos simpaticomiméticos</u> El uso concomitante de ZEPOSIA con pseudoefedrina no potenció los efectos sobre la presión arterial. Sin embargo, se ha producido crisis hipertensiva con la administración de ZEPOSIA solo y se ha informado crisis hipertensiva con la coadministración de otros inhibidores selectivos y no selectivos de MAO (por ejemplo, rasagilina) con medicamentos simpaticomiméticos.
<i>Prevención o manejo:</i>	No se recomienda la coadministración de ZEPOSIA con fármacos o medicamentos de venta libre que pueden aumentar la norepinefrina o la serotonina (por ejemplo, drogas opioides, ISRS, IRN, tricíclicos, tiramina). Monitorear a los pacientes por hipertensión con el uso concomitante.
Combinación de un betabloqueante y un bloqueador del canal de calcio	
<i>Impacto clínico:</i>	La coadministración de ZEPOSIA con un betabloqueante y un bloqueante del canal de calcio no ha sido estudiada. Sin embargo, existe la posibilidad de que se produzcan efectos aditivos sobre la frecuencia cardíaca.

<i>Prevención o manejo:</i>	Por lo general, el tratamiento con ZEPOSIA no debe iniciarse en pacientes que reciben tratamiento concomitante con un bloqueante del canal de calcio que reduce la frecuencia cardíaca (por ejemplo, verapamilo, diltiazem) y un betabloqueante. Si se considera el inicio del tratamiento con ZEPOSIA en pacientes que reciben un bloqueante del canal de calcio que disminuye la frecuencia cardíaca y un betabloqueante, se debe buscar el asesoramiento de un cardiólogo.
Tiramina	
<i>Impacto clínico:</i>	La MAO en el tracto gastrointestinal y el hígado (principalmente tipo A) brinda protección contra aminos exógenas (por ejemplo, tiramina). Si la tiramina se absorbiera intacta, podría provocar hipertensión grave, incluyendo crisis hipertensiva. Los alimentos añejados, fermentados, curados, ahumados y en escabeche que contienen grandes cantidades de aminos exógenas (por ejemplo, queso curado, arenque en escabeche) pueden provocar la liberación de norepinefrina y provocar un aumento de la presión arterial (reacción de tiramina).
<i>Prevención o manejo:</i>	Se debe advertir a los pacientes que eviten los alimentos que contengan una gran cantidad de tiramina mientras toman las dosis recomendadas de Zeposia.
Vacunas	
<i>Impacto clínico:</i>	Durante el tratamiento con ZEPOSIA y hasta tres meses después de su discontinuación, las vacunas pueden ser menos efectivas. El uso de vacunas de virus vivos <i>atenuados</i> puede conllevar el riesgo de infección.
<i>Prevención o manejo:</i>	Las vacunas de virus vivos <i>atenuados</i> deben evitarse durante el tratamiento con ZEPOSIA y hasta 3 meses después de la discontinuación del tratamiento con ZEPOSIA.

Tabla 5: Interacciones clínicamente relevantes que afectan a ZEPOSIA cuando se coadministra con otros fármacos

Inhibidores de monoamino oxidasa (MAO)	
<i>Impacto clínico:</i>	La coadministración de ZEPOSIA con inhibidores de MAO-B puede disminuir la exposición de los metabolitos activos de ozanimod. Además, los metabolitos de ozanimod pueden inhibir la MAO. No se ha estudiado la posibilidad de una interacción clínica con los inhibidores de MAO; sin embargo, el mayor riesgo de inhibición no selectiva de MAO puede provocar una crisis hipertensiva.
<i>Prevención o manejo:</i>	La coadministración de ZEPOSIA con inhibidores de MAO (por ejemplo, selegilina, fenelzina, linezolid) está contraindicada. Deben transcurrir al menos 14 días entre la interrupción de ZEPOSIA y el inicio del tratamiento con inhibidores de MAO.
Inhibidores potentes de CYP2C8	
<i>Impacto clínico:</i>	La coadministración de ZEPOSIA con inhibidores potentes de CYP2C8 aumenta la exposición de los metabolitos activos de ozanimod, lo que puede aumentar el riesgo de reacciones adversas a ZEPOSIA.
<i>Prevención o manejo:</i>	No se recomienda la coadministración de ZEPOSIA con inhibidores potentes de CYP2C8 (por ejemplo, gemfibrozil).
Inductores potentes de CYP2C8	
<i>Impacto clínico:</i>	La coadministración de ZEPOSIA con inductores potentes de CYP2C8 (por ejemplo, rifampicina) reduce la exposición de los metabolitos activos principales de ozanimod, lo que puede disminuir la eficacia de ZEPOSIA.
<i>Prevención o manejo:</i>	Debe evitarse la coadministración de ZEPOSIA con inductores potentes de CYP2C8.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Posología/dosis y administración

Evaluaciones previas a la primera dosis de ZEPOSIA

Antes de iniciar el tratamiento con ZEPOSIA, evalúe lo siguiente:

Hemograma completo

Obtenga un hemograma completo (CBC, por sus siglas en inglés) reciente (es decir, dentro de los últimos 6 meses o después de la discontinuación de la terapia previa para la colitis ulcerativa), incluyendo recuento de linfocitos.

Evaluación cardíaca

Obtenga un electrocardiograma (ECG) para determinar si hay anomalías de conducción preexistentes. En pacientes con ciertas afecciones preexistentes, se debe buscar el concepto de un cardiólogo.

Pruebas de la función hepática

Obtenga niveles recientes (es decir, en los últimos 6 meses) de enzimas hepáticas y bilirrubina.

Evaluación oftalmológica

En pacientes con antecedentes de Diabetes Mellitus o uveítis se incrementa el riesgo de edema macular, obtenga una evaluación de fondo de ojo, incluida la mácula.

Medicamentos actuales o anteriores

- **Si los pacientes están recibiendo terapias antineoplásicas, inmunosupresoras o inmunomoduladoras, o si existen antecedentes de uso previo de estos medicamentos, considere la posibilidad de efectos inmunosupresores aditivos no deseados antes de iniciar tratamiento con ZEPOSIA.**
- **Identifique si los pacientes están tomando medicamentos que puedan disminuir la frecuencia cardíaca o la conducción aurículoventricular.**

Vacunas

Los pacientes sin antecedentes de varicela confirmados por un profesional de la salud o sin documentación que demuestre un ciclo completo de vacunación contra el virus de la varicela zóster (VVZ) deben someterse a pruebas de detección de anticuerpos contra el VVZ antes de iniciar ZEPOSIA; se recomienda la vacunación contra el VVZ de los pacientes con anticuerpos negativos antes de comenzar el tratamiento con ZEPOSIA.

Si se requieren inmunizaciones con vacunas de virus vivos atenuados, administrar al menos 1 mes antes del inicio de ZEPOSIA.

Dosis recomendada para Colitis ulcerativa

Iniciar ZEPOSIA con una titulación de 7 días, como se muestra en la Tabla 1. Después de la titulación inicial, la dosis recomendada de ZEPOSIA es de 0.92 mg por vía oral una vez al día a partir del Día 8.

Tragar las cápsulas duras de ZEPOSIA enteras, con o sin alimentos.

Tabla 1: Esquema de titulación de dosis

Días 1-4	0.23 mg una vez al día
Días 5-7	0.46 mg una vez al día
Día 8 en adelante	0.92 mg una vez al día

Se recomienda la misma pauta posológica de aumento escalonado de la dosis descrita en la Tabla 1 si el tratamiento se interrumpe durante:

- 1 día o más durante los primeros 14 días de tratamiento;
- más de 7 días consecutivos entre el día 15 y el día 28 de tratamiento;
- más de 14 días consecutivos después del día 28 de tratamiento.

Si el tratamiento se interrumpe durante periodos de tiempo inferiores a los anteriormente mencionados, se debe continuar el tratamiento con la siguiente dosis que estaba prevista.

Reinicio de ZEPOSIA Después de la Interrupción del Tratamiento

Si se omite una dosis de ZEPOSIA durante las primeras 2 semanas de tratamiento, reinicie el tratamiento con el esquema de titulación.

Si se omite una dosis de ZEPOSIA después de las primeras 2 semanas de tratamiento, continúe con el tratamiento según lo planeado.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 8.1.13.0.N20

ATC	PRINCIPIO ACTIVO	FORMA FARMACÉUTICA	CONCENTRACIÓN
L04AE02	OZANIMOD (COMO CLORHIDRATO)	CÁPSULA DURA	0.92 mg

	EQUIVALENTE A OZANIMOD BASE		
--	--------------------------------	--	--

En el inserto en el ítem “si olvida una dosis” debe incluir los siguientes textos:

Si olvidó tomar Zeposia

- Si olvida una dosis de Zeposia, tómela en cuanto se acuerde. Sin embargo, si se olvida la dosis durante un día entero, sátese la dosis olvidada y tome la siguiente dosis a la hora habitual.
- No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.
- Si olvida una o más dosis en los primeros 14 días tras comenzar Zeposia, consulte a su médico sobre cómo reiniciar el tratamiento.

Si interrumpe el tratamiento con Zeposia

- No deje de tomar Zeposia sin consultarlo primero con su médico.
- Consulte a su médico sobre cómo reiniciar el tratamiento si ha dejado de tomar Zeposia:
- durante 1 día o más en los primeros 14 días de tratamiento
- durante más de 7 días consecutivos entre el día 15 y el día 28 de tratamiento
- durante más de 14 días consecutivos después del día 28 de tratamiento. Tendrá que comenzar de nuevo con el “envase de inicio del tratamiento”.

Zeposia permanecerá en su organismo durante un máximo de 3 meses después de dejar de tomarlo. El recuento de glóbulos blancos (recuento de linfocitos) también puede mantenerse bajo durante este tiempo y todavía pueden producirse los efectos secundarios descritos en este prospecto (ver “Posibles efectos adversos” en la sección 4).

Informe a su médico de inmediato si cree que su EM empeora tras interrumpir el tratamiento con Zeposia.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

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

En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 3,0 del producto ZEPOSIA se considera que:

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

los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

Finalmente, en cuanto a la declaración de nueva entidad química el interesado argumenta que retiró la solicitud de registro sanitario para la indicación en esclerosis múltiple antes de presentar esta solicitud de evaluación farmacológica y que por tanto el principio activo no debería estar incluido en las Normas Farmacológicas, adicionalmente señala diferencias con los demás del grupo de moduladores del receptor de S1P e informa del esfuerzo considerable para el desarrollo del medicamento. La Sala considera que la decisión comercial de retirar solicitud de registro sanitario no implica el retiro del principio activo de las Normas Farmacológicas, la Sala hizo la evaluación y recomendó la inclusión en la Norma Farmacológica 19.18.0.0.N100 (coadyuvante en el manejo de la esclerosis múltiple) de modo que ya no aplica declaración de nueva entidad química; adicionalmente, la Sala se pronunció en el Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB, Numeral 3.1.1.2 en el sentido de no recomendar la declaración de nueva entidad química con protección de datos a la luz del Decreto 2085 de 2002.

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

3.1.1.2 ZEPOSIA® 0.23 MG/0.46 MG

Expediente : 20229923
Radicado : 20221115025 / 20241022284
Fecha : 01/02/2024
Interesado : Bristol Myers Squibb de Colombia S.A.

Composición:

Cada cápsula de liberación no modificada contiene 0.50 mg de Ozanimod (como clorhidrato) equivalente a 0.46 mg de Ozanimod base

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Indicaciones:

Zeposia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con colitis ulcerativa (CU) activa de moderada a grave que han presentado una respuesta inadecuada, una pérdida de respuesta o han sido intolerantes al tratamiento convencional o a un medicamento biológico.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2023011731 emitido mediante Acta No. 09 del 2023, numeral 3.1.1.1. SEMNNIMB, con el fin de continuar con la aprobación del producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada mediante Radicados 20221115025 / 20241022284, la Sala de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que se presenta respuesta al Auto No. 2023011731 emitido mediante Acta No. 09 del 2023, numeral 3.1.1.1. SEMNNIMB para ozanimod clorhidrato equivalente a ozanimod base cápsulas por 0.23 mg y 0.46 mg (Zeposia®) en la indicación “... tratamiento de pacientes adultos con colitis ulcerativa (CU) activa de moderada a grave que han presentado una respuesta inadecuada, una pérdida de respuesta o han sido intolerantes al tratamiento convencional o a un medicamento biológico”.

En el mencionado Auto se requirió al interesado para explicar la no utilización de comparador activo en el estudio clínico principal NCT02435992 (RPC01-3101, True North), la alta frecuencia de abandonos en el mismo, la relevancia clínica del efecto encontrado en las evaluaciones de calidad de vida y las razones para excluir pacientes sometidos a cirugía.

En la respuesta al Auto el interesado informa que: 1) el protocolo del estudio NCT02435992 se elaboró siguiendo las guías de FDA y EMA que no exigen el uso de comparador activo, 2) no encontraron programas de investigación que incluyeran comparador activo y 3) así se hizo con otros medicamentos aprobados en la indicación de interés; adicionalmente, explica algunas limitaciones que implica el uso de comparador activo, que en el estudio se permitió continuar con algunos tratamientos previos y que parte del propósito es poder contar con alternativas terapéuticas adicionales. Presenta nuevamente los porcentajes y principales motivos para los abandonos en el estudio NCT02435992 e informa que por la severidad del cuadro clínico era de esperar abandonos y señala que los porcentajes son similares a los presentados en estudios con principios activos con el mismo mecanismo de acción. Explica que las diferencias en la proporción de pacientes que alcanzan y mantienen remisión en el estudio NCT02435992 es clínicamente relevante y que el puntaje de Mayo utilizado para definir remisión de colitis ulcerativa incluye componentes de calidad de vida, informa que no se ha propuesto una mínima diferencia de importancia clínica para el puntaje Mayo en colitis ulcerativa; nuevamente informa que se encontraron diferencias nominales en algunos de los componentes de los instrumentos con que evaluaron calidad de vida. Aclara que no se excluyeron pacientes con historia de cirugía

abdominal, que se excluyeron aquellos que, en opinión del médico era probable que requirieran colectomía o ileostomía en las siguientes 12 semanas.

La Sala considera que el conjunto de la argumentación presentada en la respuesta al Auto es satisfactorio, que la información disponible permite concluir, con base en evidencia de moderada certeza, que el balance beneficio/riesgo de ozanimod en la indicación solicitada es favorable y por tanto, recomienda aprobar la evaluación farmacológica para el producto de la referencia con la siguiente información así:

Composición:

Cada cápsula de liberación no modificada contiene 0.50 mg de Ozanimod (como clorhidrato) equivalente a 0.46 mg de Ozanimod base

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Indicación:

Ozanimod (Zeposia®) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con colitis ulcerativa (CU) activa de moderada a grave que han presentado una respuesta inadecuada, una pérdida de respuesta o han sido intolerantes al tratamiento convencional o a un medicamento biológico.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Estado de inmunodeficiencia.
- Pacientes que en los últimos 6 meses han presentado infarto de miocardio (IM), angina inestable, ictus, ataque isquémico transitorio (AIT), insuficiencia cardiaca descompensada que requiere hospitalización o insuficiencia cardiaca de clase III/IV según la Asociación de Cardiología de Nueva York (NYHA, por sus siglas en inglés).
- Pacientes con antecedentes o presencia de bloqueo auriculoventricular (AV) de segundo grado de tipo II o bloqueo AV de tercer grado o síndrome de disfunción sinusal a menos que el paciente tenga un marcapasos operativo.
- Infecciones activas graves, infecciones activas crónicas como hepatitis y tuberculosis.
- Neoplasias malignas activas.
- Insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh).
- Durante el embarazo y en mujeres en edad fértil que no utilicen un método anticonceptivo eficaz.

Precauciones y advertencias:

Infecciones

Riesgo de infecciones

ZEPOSIA provoca una disminución media en el recuento de linfocitos de sangre periférica a aproximadamente el 45% del valor basal debido al secuestro reversible de linfocitos en los tejidos linfoides. Por lo tanto, ZEPOSIA puede aumentar la susceptibilidad a las infecciones, algunas de naturaleza grave. Se han producido infecciones mortales raras y potencialmente mortales en pacientes que reciben ZEPOSIA.

Obtener un hemograma completo (CBC) reciente (es decir, dentro de los 6 meses o después de la discontinuación del tratamiento previo para la CU), incluyendo recuento de linfocitos, antes de iniciar tratamiento con ZEPOSIA.

Se recomiendan asimismo evaluaciones periódicas del hemograma completo durante el tratamiento. Si se confirma un recuento absoluto de linfocitos $<0,2 \times 10^9/L$, se debe interrumpir el tratamiento con ozanimod hasta alcanzar un valor $>0,5 \times 10^9/L$, momento en que se podrá considerar reanudar el tratamiento con ozanimod.

Retrasar el inicio de ZEPOSIA en pacientes con una infección activa hasta que se resuelva la infección.

En el Estudio 1 y el Estudio 3 de CU, la tasa global de infecciones y la tasa de infecciones graves en pacientes tratados con ZEPOSIA fueron similares a la de los pacientes que recibieron placebo (9.9% versus 10.7% y 0.8% versus 0.4%, respectivamente). En el Estudio 2 de CU, la tasa global de infecciones en pacientes tratados con ZEPOSIA fue mayor que en pacientes tratados con placebo (23% versus 12%), y la tasa de infecciones graves fue similar (0.9% versus 1.8%). ZEPOSIA aumentó el riesgo de infecciones virales del tracto respiratorio superior, infecciones del tracto urinario y herpes zóster.

La proporción de pacientes tratados con ZEPOSIA que experimentaron recuentos de linfocitos inferiores a $0.2 \times 10^9/L$ fue del 3.3% en el Estudio 1 y el Estudio 2 de EM. La proporción de pacientes tratados con ZEPOSIA con recuentos de linfocitos inferiores a $0.2 \times 10^9/L$ fue del 2% en el Estudio 1 y el Estudio 3 de CU, y del 2.3% en el Estudio 2 de CU. Por lo general, estos valores volvieron a ser superiores a $0.2 \times 10^9/L$ mientras los pacientes permanecían en tratamiento con ZEPOSIA. Después de discontinuar ZEPOSIA 0.92 mg, la mediana del tiempo para que los linfocitos de sangre periférica regresaran al rango normal fue de aproximadamente 30 días, con aproximadamente el 80-90% de los pacientes en el rango normal dentro de los 3 meses.

Considere la interrupción del tratamiento con ZEPOSIA si el paciente desarrolla una infección grave.

Debido a que la eliminación de ZEPOSIA después de la discontinuación puede tardar hasta 3 meses, durante este periodo.

Infección por virus herpes

Se observaron casos de infección localizada por virus herpes (por ejemplo, herpes zoster y herpes simplex) en los ensayos clínicos de ZEPOSIA.

En el Estudio 1 y el Estudio 3 de CU, se reportó herpes zoster en el 0.4% de los pacientes que recibieron ZEPOSIA y en ninguno de los pacientes que recibieron placebo. En el Estudio 2 de CU, se reportó herpes zoster en el 2.2% de los pacientes que recibieron ZEPOSIA y en el 0.4% de los pacientes que recibieron placebo. Ninguno de los casos fue grave ni diseminado.

Se han notificado casos de encefalitis por herpes simplex y meningitis por varicella zóster con moduladores del receptor de esfingosina 1-fosfato (S1P). Los pacientes sin antecedentes de varicela confirmados por un profesional de la salud, o sin documentación de un ciclo completo de vacunación contra el virus de la varicela zóster (VVZ), deben someterse a pruebas de detección de anticuerpos contra VVZ antes de iniciar ZEPOSIA (véase Vacunas a continuación).

Infección criptocócica

Se han notificado casos de meningitis criptocócica (MC) mortal e infecciones criptocócicas diseminadas con moduladores del receptor de S1P. Los médicos deben estar atentos a los síntomas o signos clínicos de MC. Los pacientes con síntomas o signos compatibles con una infección criptocócica deben someterse a una evaluación diagnóstica y un tratamiento rápidos. El tratamiento con ZEPOSIA debe suspenderse hasta que se haya descartado una infección criptocócica. Si se diagnostica MC, se debe iniciar el tratamiento adecuado.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva

La leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML) es una infección viral oportunista del cerebro causada por el virus JC (JCV) que se presenta típicamente en pacientes inmunocomprometidos, y que generalmente conduce a la muerte o discapacidad grave. Los síntomas típicos asociados con la PML son diversos, progresan durante días o semanas, e incluyen debilidad progresiva en un lado del cuerpo o torpeza de las extremidades, alteración de la visión, y cambios en el pensamiento, la memoria y la orientación que conducen a confusión y cambios de personalidad.

Se ha informado PML en pacientes tratados con moduladores del receptor de S1P y otras terapias para la esclerosis múltiple y colitis ulcerativa, y se ha asociado con algunos factores de riesgo (por ejemplo, pacientes inmunocomprometidos, politerapia con

inmunosupresores). Los médicos deben estar atentos a los síntomas clínicos o hallazgos por resonancia magnética que puedan sugerir PML. Los hallazgos por resonancia magnética pueden ser evidentes antes que los signos o síntomas clínicos. Si se sospecha de PML, se debe suspender el tratamiento con ZEPOSIA hasta que se haya descartado la PML mediante una evaluación diagnóstica adecuada.

Si se confirma la PML, se debe interrumpir el tratamiento con ZEPOSIA.

Tratamiento Previo y Concomitante con Terapias Antineoplásicas, Inmunosupresoras o Inmunomoduladoras

En los estudios clínicos de colitis ulcerativa, los pacientes que recibieron ZEPOSIA no debían recibir tratamiento concomitante con terapias antineoplásicas, inmunosupresoras distintas de corticosteroides o inmunomoduladoras utilizadas para el tratamiento de la colitis ulcerativa (CU). Se espera que el uso concomitante de ZEPOSIA con cualquiera de estas terapias aumente el riesgo de inmunosupresión. En los estudios de CU, se permitió el uso concomitante de corticosteroides, que no pareció tener influencia en la seguridad o la eficacia de ZEPOSIA. Las terapias antineoplásicas, inmunomoduladoras o inmunosupresoras (incluidos los corticosteroides) deben coadministrarse con precaución debido al riesgo de efectos aditivos sobre el sistema inmunológico durante dicha terapia. Al pasar de medicamentos inmunosupresores a ZEPOSIA, considere la duración de sus efectos y su modo de acción para evitar efectos inmunosupresores aditivos no deseados.

Vacunas

Los pacientes sin antecedentes de varicela confirmados por un profesional de la salud o sin documentación de un ciclo completo de vacunación contra el VVZ deben someterse a pruebas de detección de anticuerpos contra el VVZ antes de iniciar tratamiento con ZEPOSIA. Se recomienda un ciclo completo de vacunación contra la varicela para pacientes con anticuerpos negativos antes de comenzar el tratamiento con ZEPOSIA, después de lo cual el inicio del tratamiento con ZEPOSIA debe posponerse durante 4 semanas para permitir que se produzca el efecto completo de la vacunación.

No se dispone de datos clínicos sobre la eficacia y la seguridad de las vacunas en pacientes que toman ZEPOSIA. Las vacunas pueden ser menos efectivas si se administran durante el tratamiento con ZEPOSIA. Se debe evitar el uso de vacunas de virus vivos atenuadas durante el tratamiento con ozanimod y durante 3 meses después de terminar el mismo.

Si se requieren inmunizaciones con vacunas de virus vivos atenuados, administrar al menos 1 mes antes del inicio de ZEPOSIA. Evite el uso de vacunas de virus vivos atenuados durante el tratamiento con ZEPOSIA y durante 3 meses después de finalizado dicho tratamiento.

- **Bradiarritmia y trastornos en la conducción auriculoventricular**

Dado que el inicio de ZEPOSIA puede provocar una disminución transitoria de la frecuencia cardíaca y trastornos en la conducción auriculoventricular, se debe utilizar un esquema de titulación ascendente para alcanzar la dosis de mantenimiento de ZEPOSIA.

ZEPOSIA no se estudió en pacientes que tenían:

- Infarto de miocardio, angina inestable, accidente cerebrovascular, ataque isquémico transitorio o insuficiencia cardíaca descompensada que requirió hospitalización en los últimos 6 meses;
- Insuficiencia cardíaca Clase III / IV según la Asociación Cardiológica de Nueva York;
- Trastornos de la conducción o del ritmo cardíaco, incluyendo síndrome del nodo sinusal enfermo, prolongación significativa del intervalo QT (QTcF > 450 mseg en hombres y > 470 mseg en mujeres), factores de riesgo de prolongación del intervalo QT, u otras anomalías de la conducción o afecciones cardíacas que, en opinión del médico tratante, podrían comprometer la salud del paciente;
- Otras afecciones cardíacas estables preexistentes sin autorización del cardiólogo;
- Apnea del sueño grave no tratada;
- Una frecuencia cardíaca en reposo de menos de 55 latidos por minuto (LPM) en condición basal.

Reducción de la frecuencia cardíaca

El inicio de ZEPOSIA puede causar una disminución transitoria de la frecuencia cardíaca. Después de la dosis inicial de ZEPOSIA 0.23 mg, la mayor disminución media desde el valor basal en la frecuencia cardíaca se produjo en la Hora 5 del Día 1, (una disminución de 0.7 lpm en el Estudio 1 y el Estudio 3 de CU) volviendo casi al valor basal en la Hora 6. Con una titulación ascendente continua, el efecto máximo de ozanimod en la frecuencia cardíaca se produjo el Día 8. No está clara la utilidad de realizar un monitoreo cardíaco con la primera dosis al iniciar ZEPOSIA en pacientes con características similares a las estudiadas en los ensayos clínicos de ZEPOSIA. No se observaron frecuencias cardíacas por debajo de 40 lpm. El inicio de ZEPOSIA sin titulación puede causar una mayor disminución de la frecuencia cardíaca.

En el Estudio 1 y el Estudio 3 de CU, se notificó bradicardia el día de inicio del tratamiento en 1 paciente (0.2%) tratado con ZEPOSIA en comparación con ningún paciente que recibió placebo. Después del Día 1, se reportó bradicardia en 1 paciente (0.2%) tratado con ZEPOSIA. En el Estudio 2 de CU, no se reportó bradicardia.

Trastornos en la conducción auriculoventricular

31

Acta No. 27 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

El inicio de ZEPOSIA puede provocar trastornos transitorios de la conducción aurículoventricular. Con exposiciones a ZEPOSIA superiores a la dosis recomendada sin titulación de dosis, se observaron bloqueos aurículoventriculares tipo 1 de primer y segundo grado en voluntarios sanos; sin embargo, en los Estudios 1 y 3 de CU con titulación de dosis, no se notificaron bloqueos aurículoventriculares Mobitz tipo 2 de segundo o tercer grado en pacientes tratados con ZEPOSIA.

Monitorización tras la primera dosis en pacientes con ciertas afecciones cardíacas preexistentes

Debido al riesgo de una disminución transitoria de la frecuencia cardíaca al iniciar el tratamiento con ozanimod, se recomienda monitorizar durante 6 horas tras la primera dosis a los pacientes con una frecuencia cardíaca en reposo <55 lpm, bloqueo AV de segundo grado [tipo I de Mobitz] o antecedentes de infarto de miocardio o insuficiencia cardíaca, por si presentan signos y síntomas de bradicardia sintomática (ver sección 4.3).

Es necesario monitorizar a los pacientes con controles del pulso y de la tensión arterial cada hora durante ese periodo de 6 horas. Se recomienda realizar un ECG antes y al final del periodo de 6 horas. Se recomienda una monitorización adicional en los pacientes si a las 6 horas siguientes a la dosis presentan:

- una frecuencia cardíaca inferior a 45 lpm;
- una frecuencia cardíaca que alcanza un valor más bajo tras la administración, lo que sugiere que aún no ha alcanzado la disminución máxima;
- indicios de bloqueo AV de segundo grado o mayor de nueva aparición en el ECG a las 6 horas tras la administración;
- un intervalo QTc ≥ 500 ms.

En estos casos, se debe iniciar un tratamiento adecuado y continuar la observación hasta que los síntomas/signos hayan desaparecido. Si se necesita tratamiento médico, se debe continuar la monitorización hasta el día siguiente, y se debe repetir el periodo de monitorización de 6 horas tras la segunda dosis de ozanimod.

Se debe buscar el concepto de un cardiólogo si se considera el tratamiento con ZEPOSIA, en los pacientes para decidir si es seguro iniciar el tratamiento y determinar la estrategia de monitorización más adecuada:

- Pacientes con prolongación significativa del intervalo QT (QTcF > 450 mseg en hombres y > 470 mseg en mujeres);
- Pacientes con arritmias que requieran tratamiento con fármacos antiarrítmicos de Clase 1a o Clase III;

- Pacientes con cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, antecedentes de paro cardíaco o infarto de miocardio, enfermedad cerebrovascular e hipertensión no controlada;
- Pacientes con antecedentes de bloqueo AV de segundo grado tipo Mobitz II o superior, síndrome del nodo sinusal enfermo, o bloqueo sinoauricular.

Lesión hepática

Pueden producirse elevaciones de las aminotransferasas en pacientes que reciben ZEPOSIA.

Obtenga los niveles de enzimas hepáticas y bilirrubina, si no están disponibles recientemente (es decir, dentro de los últimos 6 meses), antes del inicio de ZEPOSIA.

En ausencia de síntomas clínicos, se deben controlar los niveles de las transaminasas hepáticas y de la bilirrubina en los meses 1, 3, 6, 9 y 12 durante el tratamiento y periódicamente a partir de entonces. Si las transaminasas hepáticas aumentan por encima de 5 veces el límite superior de la normalidad (LSN), se debe iniciar un control más frecuente. Si se confirma que las transaminasas hepáticas están por encima de 5 veces el LSN, se debe interrumpir el tratamiento con ozanimod y únicamente se reiniciará cuando las transaminasas hepáticas vuelvan a los valores normales.

Se suspendió ZEPOSIA por una elevación confirmada superior a 5 veces el ULN. En general, la tasa de discontinuación debido a elevaciones de enzimas hepáticas fue del 1.1% de los pacientes tratados con múltiple que recibieron ZEPOSIA 0.92 mg y del 0.8% de los pacientes con esclerosis múltiple que recibieron IFN beta-1a.

En el Estudio 1 de CU, se produjeron elevaciones de alanino aminotransferasa AAT hasta 5 veces el límite superior normal (LSN) o más en el 0.9% de los pacientes tratados con ZEPOSIA 0.92 mg y en el 0.5% de los pacientes que recibieron placebo. En el Estudio 2 de CU se produjeron elevaciones en el 0.9% de los pacientes y en ningún paciente, respectivamente. En el Estudio 1 de CU, se produjeron elevaciones de AAT hasta 3 veces el LSN o más en el 2.6% de los pacientes con CU tratados con ZEPOSIA 0.92 mg y en el 0.5% de los pacientes que recibieron placebo, y en el Estudio 2 de CU se produjeron elevaciones en el 2.3% de los pacientes y en ningún paciente, respectivamente. En los estudios de CU controlados y no controlados, la mayoría (96%) de los pacientes con AAT mayor a 3 veces el LSN continuaron el tratamiento con ZEPOSIA, y los valores regresaron a menos de 3 veces el LSN en aproximadamente 2 a 4 semanas. En general, la tasa de discontinuación debido a elevaciones de las enzimas hepáticas fue del 0.4% en los pacientes tratados con ZEPOSIA 0.92 mg, y del 0% en los pacientes que recibieron placebo en los estudios controlados de CU.

Las personas con valores de aspartato transaminasa (AT) AST o AAT superiores a 1.5 veces el LSN fueron excluidas de los Estudios 1 y 2 de EM, y aquellas con valores superiores a 2 veces el LSN fueron excluidas de los Estudios 1 y 3 de CU. No hay datos para establecer que los pacientes con enfermedad hepática preexistente tengan mayor riesgo de desarrollar valores elevados en las pruebas de la función hepática al recibir ZEPOSIA. No se recomienda el uso de ZEPOSIA en pacientes con insuficiencia hepática.

En los pacientes que desarrollen síntomas que sugieran disfunción hepática, como náuseas sin explicación, vómitos, dolor abdominal, fatiga, anorexia o ictericia y/u orina oscura, deben revisarse las enzimas hepáticas y debe suspenderse la administración de ZEPOSIA si se confirma un daño hepático significativo.

Riesgo fetal

No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Según los estudios realizados en animales, ZEPOSIA puede causar daño fetal. Debido a que lleva aproximadamente 3 meses la eliminación de ZEPOSIA del cuerpo, las mujeres en edad fértil deben usar un método anticonceptivo eficaz para evitar el embarazo durante el tratamiento y durante 3 meses después de suspender ZEPOSIA.

Aumento de la presión arterial

El aumento medio de la presión arterial sistólica (PAS) y la presión arterial diastólica (PAD) en pacientes con CU tratados con ZEPOSIA es similar al de los pacientes con EM. En el Estudio 1 y el Estudio 3 de CU, el aumento promedio de la PAS desde el valor basal fue de 3.7 mm Hg en los pacientes tratados con ZEPOSIA y de 2.3 mm Hg en los pacientes tratados con placebo. En el Estudio 2 de CU, el aumento promedio de la PAS desde el valor basal fue de 5.1 mm Hg en los pacientes tratados con ZEPOSIA y de 1.5 mm Hg en los pacientes tratados con placebo. No hubo ningún efecto sobre la PAD.

Se reportó hipertensión como reacción adversa en el 1.2% de los pacientes tratados con ZEPOSIA 0.92 mg y en ninguno en los pacientes tratados con placebo en el Estudio 1 y el Estudio 3 de CU, y en el 2.2% y 2.2% de los pacientes del Estudio 2 de CU, respectivamente. Se notificaron crisis hipertensivas en dos pacientes que recibieron ZEPOSIA y en un paciente que recibió placebo.

Debe controlarse la presión arterial durante el tratamiento con ZEPOSIA y tratarse adecuadamente.

Ciertos alimentos que pueden contener cantidades muy altas (es decir, más de 150 mg) de tiramina podrían causar hipertensión grave debido a la posible interacción de tiramina en pacientes que toman ZEPOSIA, incluso en las dosis recomendadas. Debido a una mayor sensibilidad a la tiramina, se debe advertir a los pacientes que eviten los alimentos que contengan una gran cantidad de tiramina mientras toman ZEPOSIA.

Efectos respiratorios

En el Estudio 1 de CU, la diferencia media en la disminución del FEV1 absoluto desde el valor basal en los pacientes tratados con ZEPOSIA en comparación con los pacientes que recibieron placebo fue de 22 ml (IC del 95%: -84, 39) a las 10 semanas. La diferencia media en el porcentual normal previsto (PNP) de FEV1 a las 10 semanas entre los pacientes tratados con ZEPOSIA y los que recibieron placebo fue del 0.8% (IC del 95%: -2.6, 1.0). La diferencia en las reducciones de la CVF (valor absoluto y % previsto) observadas en la Semana 10 en el Estudio 1 de CU, comparando los pacientes que fueron tratados con ZEPOSIA con los que recibieron placebo, fue de 44 ml, IC del 95% (-114, 26); 0.5%, IC del 95% (-2.3, 1.2), respectivamente. No hay información suficiente para determinar la reversibilidad de las disminuciones observadas en el FEV1 o la CVF después de la interrupción de ZEPOSIA, o si los cambios podrían ser progresivos con el uso continuado.

Zeposia se debe utilizar con precaución en pacientes con enfermedad respiratoria grave, fibrosis pulmonar y enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Edema macular

Los moduladores del receptor de esfingosina 1-fosfato (S1P), incluido ZEPOSIA, se han asociado con un mayor riesgo de edema macular.

Se reportó edema macular en un total de 1 (0.2%) paciente de los Estudios 1 y 3 de CU, y en 1 (0.4%) paciente del Estudio 2 de CU tratado con ZEPOSIA, y en ningún paciente que recibió placebo.

Se recomienda una evaluación oftálmica del fondo de ojo, incluida la mácula, en todos los pacientes en cualquier momento si hay algún cambio en la visión mientras toman ZEPOSIA.

No se ha evaluado la continuación del tratamiento con ZEPOSIA en pacientes con edema macular. La decisión sobre si se debe suspender o no ZEPOSIA debe tener en cuenta los posibles riesgos y beneficios para el paciente individual.

Edema macular en pacientes con antecedentes de uveítis o diabetes mellitus

Los pacientes con antecedentes de uveítis y los pacientes con antecedentes de diabetes mellitus tienen un mayor riesgo de edema macular durante el tratamiento con ZEPOSIA. La incidencia de edema macular también aumenta en pacientes con EM con antecedentes de uveítis. Además del examen de fondo de ojo, incluida la mácula, antes del tratamiento, los pacientes con EM y diabetes mellitus o antecedentes de uveítis deben someterse a exámenes de seguimiento periódicos.

- Síndrome de encefalopatía posterior reversible

Se han notificado casos raros de síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES, por sus siglas en inglés) en pacientes que recibieron un modulador del receptor de S1P. En ensayos clínicos controlados de ZEPOSIA, se informó un caso de PRES. Si un paciente tratado con ZEPOSIA desarrolla algún síntoma o signo neurológico o psiquiátrico inesperado (por ejemplo, déficit cognitivo, cambios de comportamiento, alteraciones visuales corticales, o cualquier otro síntoma o signo cortical neurológico), cualquier síntoma o signo que sugiera un aumento de la presión intracraneal, o deterioro neurológico acelerado, el médico debe programar de inmediato un examen físico y neurológico completo y debe considerar la realización de una resonancia magnética. Los síntomas de PRES suelen ser reversibles, pero pueden evolucionar hacia un accidente cerebrovascular isquémico o hemorragia cerebral. El retraso en el diagnóstico y el tratamiento puede dar lugar a secuelas neurológicas permanentes. Si se sospecha PRES, el tratamiento con ZEPOSIA debe discontinuarse.

- Efectos inmunosupresores aditivos no deseados del tratamiento previo con fármacos inmunosupresores o inmunomoduladores

Cuando se cambia de medicamentos con efectos inmunitarios prolongados, se debe considerar la vida media y el modo de acción de estos medicamentos para evitar efectos inmunosupresores aditivos no deseados y, al mismo tiempo, minimizar el riesgo de reactivación de la enfermedad al iniciar ZEPOSIA.

No se recomienda iniciar tratamiento con ZEPOSIA después del tratamiento con alemtuzumab.

- Aumento grave de la discapacidad después de suspender ZEPOSIA

En la EM, rara vez se ha informado de una exacerbación grave de la enfermedad, incluido un rebrote de la enfermedad, después de la suspensión de un modulador del receptor de S1P. Se debe considerar la posibilidad de una exacerbación grave de la enfermedad después de interrumpir el tratamiento con ZEPOSIA. Se debe observar a los pacientes para detectar un aumento severo de la discapacidad al suspender ZEPOSIA y se debe instituir el tratamiento adecuado, según sea necesario.

- Efectos sobre el sistema inmunológico después de suspender ZEPOSIA

Después de suspender ZEPOSIA, la mediana del tiempo para que los linfocitos de sangre periférica regresen al rango normal fue de aproximadamente 30 días, con aproximadamente el 80-90% de los pacientes en el rango normal dentro de los 3 meses. El uso de inmunosupresores dentro de este período puede producir un efecto aditivo en el sistema inmunológico y, por lo tanto, se debe tener precaución al iniciar otros medicamentos dentro de las 4 semanas posteriores OSIA.

Reacciones adversas:

- Infecciones
- Bradiarritmia y trastornos en la conducción aurículoventricular
- Lesión hepática
- Riesgo fetal
- Aumento de la presión arterial
- Efectos respiratorios
- Edema macular
- Síndrome de encefalopatía posterior reversible
- Efectos inmunosupresores aditivos no deseados del tratamiento previo con fármacos inmunosupresores o inmunomoduladores
- Aumento grave de la discapacidad después de suspender ZEPOSIA
- Efectos sobre el sistema inmunológico después de suspender ZEPOSIA

Experiencia en estudios clínicos

Dado que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

Reacciones adversas comunes

Colitis ulcerativa

La seguridad de ZEPOSIA se evaluó en dos estudios clínicos aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo [Estudio 1 de CU (inducción), n=429; y Estudio 2 de CU (mantenimiento), n=230] en pacientes adultos con colitis ulcerativa activa moderada a severa. Los datos adicionales del período de inducción de un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo (Estudio 3 de CU, NCT01647516) incluyeron a 67 pacientes que recibieron ZEPOSIA 0.92 mg una vez al día.

Las reacciones adversas comunes en los Estudios 1 y 3 de CU y en el Estudio 2 de CU se enumeran en las Tablas 2 y 3, respectivamente. Las reacciones adversas más frecuentes que ocurrieron en al menos el 4% de los pacientes tratados con ZEPOSIA fueron aumento de los valores en las pruebas hepáticas, infección de las vías respiratorias superiores y cefalea.

Tabla 2: Reacciones adversas con una incidencia de al menos 2% en pacientes tratados con ZEPOSIA y al menos 1% mayor que con placebo en pacientes con colitis ulcerativa (Estudio 1 y Estudio 3 de CU combinados)

Reacciones adversas	Periodos de inducción (Estudios 1 y 3 de CU)	
	Zeposia 0.92 mg una vez por día (n=496) ^{c,d} %	Placebo (n=281) % ^d
Infección de las vías respiratorias superiores ^a	5	4
Elevación en las pruebas hepáticas ^b	5	0
Cefalea	4	3
Pirexia	3	2
Náuseas	3	2
Artralgia	3	1

^a Incluye los siguientes términos: faringitis estreptocócica, faringoamigdalitis, faringitis bacteriana, nasofaringitis, infección del tracto respiratorio superior, faringitis, sinusitis, amigdalitis, infección viral del tracto respiratorio superior, laringitis, sinusitis aguda, catarro, sinusitis crónica, inflamación del tracto respiratorio superior, amigdalitis crónica, faringitis viral, sinusitis viral, sinusitis bacteriana, infección bacteriana del tracto respiratorio superior, laberintitis viral, inflamación laríngea e inflamación faríngea.

^b Incluye los siguientes términos: aumento de gamma-glutamilo transferasa, aumento de alanina aminotransferasa, aumento de aspartato aminotransferasa, aumento de enzimas hepáticas, hiperbilirrubinemia, aumento en las pruebas de la función hepática, aumento de fosfatasa alcalina en sangre y aumento de transaminasas.

^c ZEPOSIA se inició con una titulación de 7 días.

^d Los porcentajes se calcularon como la suma de cada porcentaje del estudio individual multiplicado por su ponderación de Cochran-Mantel-Haenszel.

Tabla 3: Reacciones adversas con una incidencia de al menos 4% en pacientes tratados con ZEPOSIA y al menos 1% mayor que con placebo en pacientes con colitis ulcerativa (Estudio 2 de CU)

Reacciones adversas	Periodo de mantenimiento (Estudio 2 de CU)	
	Zeposia 0.92 mg una vez por día (n=230) %	Placebo (n=227) %
Elevación en las pruebas hepáticas ^a	11	2
Cefalea	5	<1

^a Incluye los siguientes términos: aumento de gamma-glutamilo transferasa, aumento de alanina aminotransferasa, aumento de aspartato aminotransferasa, aumento de enzimas hepáticas, hiperbilirrubinemia, aumento de bilirrubina en sangre, aumento en las pruebas de la función hepática y aumento de fosfatasa alcalina en sangre.

Otras reacciones adversas

Reducción de la frecuencia cardiaca

El inicio de ZEPOSIA puede causar una disminución transitoria de la frecuencia cardíaca.

Efectos respiratorios

Se observaron reducciones dependientes de la dosis en el FEV1 absoluto y la FVC en pacientes tratados con ZEPOSIA.

Neoplasias

Se reportaron neoplasias malignas, como melanoma, carcinoma de células basales, cáncer de mama y seminoma, carcinoma cervical y adenocarcinomas, incluyendo adenocarcinoma rectal, con ZEPOSIA en los ensayos controlados de ZEPOSIA. Se ha informado de un mayor riesgo de neoplasias cutáneas malignas con otro modulador del receptor de S1P.

Hipersensibilidad

Se ha notificado hipersensibilidad, incluidas erupciones cutáneas y urticaria, con ZEPOSIA en ensayos clínicos de EM controlados con agente activo.

Edema periférico

Se observó edema periférico en el 3% de los pacientes tratados con ZEPOSIA y en el 0.4% de los pacientes que recibieron placebo en el Estudio 2 de CU.

Interacciones:

Las Tablas 4 y 5 incluyen fármacos con interacciones medicamentosas, interacciones con tiramina e interacciones con vacunas clínicamente importantes cuando se administran en forma concomitante con ZEPOSIA, e instrucciones para prevenirlas o manejarlas.

Tabla 4: Interacciones clínicamente relevantes que afectan los fármacos, la tiramina y las vacunas coadministradas con ZEPOSIA

Terapias antineoplásicas, inmunomoduladoras o inmunosupresoras sin corticosteroides	
<i>Impacto clínico:</i>	ZEPOSIA no se ha estudiado en combinación con terapias antineoplásicas, inmunomoduladoras o inmunosupresoras no corticosteroides, a excepción de ciclosporina, con la que no tuvo interacción farmacocinética.
<i>Prevención o manejo:</i>	Se debe tener precaución durante la administración concomitante debido al riesgo de efectos inmunes aditivos durante dicha terapia y en las semanas posteriores a la administración. Cuando se cambia de medicamentos con efectos inmunes prolongados, se debe considerar la vida media y el mecanismo de acción de estos medicamentos para evitar efectos inmunosupresores aditivos no deseados. <u>Alemtuzumab:</u> Debido a las características y la duración de los efectos inmunosupresores de alemtuzumab, no se recomienda iniciar tratamiento con ZEPOSIA después de alemtuzumab.

	<u>Interferón beta o acetato de glatiramer</u> : Por lo general, ZEPOSIA puede iniciarse inmediatamente después de suspender el interferón beta o el acetato de glatiramer.
Fármacos antiarrítmicos, fármacos que prolongan el intervalo QT, fármacos que pueden disminuir la frecuencia cardíaca	
<i>Impacto clínico:</i>	ZEPOSIA no se ha estudiado en pacientes que toman fármacos que prolongan el intervalo QT. Los fármacos antiarrítmicos de Clase Ia (por ejemplo, quinidina, procainamida) y Clase III (por ejemplo, amiodarona, sotalol) se han asociado con casos de <i>Torsades de Pointes</i> en pacientes con bradicardia.
<i>Prevención o manejo:</i>	Si se considera el tratamiento con ZEPOSIA en pacientes que reciben antiarrítmicos de Clase Ia o Clase III, se debe buscar el asesoramiento de un cardiólogo. Debido a los posibles efectos aditivos sobre la frecuencia cardíaca, el tratamiento con ZEPOSIA generalmente no debe iniciarse en pacientes que son tratados simultáneamente con fármacos que prolongan el intervalo QT con propiedades arritmogénicas conocidas. Si se considera el inicio del tratamiento con ZEPOSIA en pacientes que toman fármacos que prolongan el intervalo QT, se debe buscar el asesoramiento de un cardiólogo.
Fármacos adrenérgicos y serotoninérgicos	

<i>Impacto clínico:</i>	Debido a que un metabolito activo de ozanimod inhibe la MAO-B <i>in vitro</i> , existe la posibilidad de que se produzcan reacciones adversas serias, incluida una crisis hipertensiva con la coadministración de ZEPOSIA con fármacos o medicamentos de venta libre que pueden aumentar la norepinefrina o la serotonina [por ejemplo, drogas opioides, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores selectivos de la recaptación de norepinefrina (IRN), tricíclicos, tiramina]. <u>Drogas opioides</u> Se han precipitado reacciones graves, a veces mortales, con el uso concomitante de drogas opioides (por ejemplo, meperidina y sus derivados, metadona o tramadol) y inhibidores de MAO, incluidos los inhibidores selectivos de MAO-B. Aunque un pequeño número de pacientes tratados con ZEPOSIA estuvieron expuestos concomitantemente a opioides, esta exposición no fue adecuada para descartar la posibilidad de una reacción adversa a raíz de la coadministración. <u>Fármacos serotoninérgicos</u> Aunque un pequeño número de pacientes tratados con ZEPOSIA estuvieron expuestos concomitantemente a medicamentos serotoninérgicos, esta exposición no fue adecuada para descartar la posibilidad de una reacción adversa a raíz de la coadministración. <u>Medicamentos simpaticomiméticos</u> El uso concomitante de ZEPOSIA con pseudoefedrina no potenció los efectos sobre la presión arterial. Sin embargo, se ha producido crisis hipertensiva con la administración de ZEPOSIA solo y se ha informado crisis hipertensiva con la coadministración de otros inhibidores selectivos y no selectivos de MAO (por ejemplo, rasagilina) con medicamentos simpaticomiméticos.
<i>Prevención o manejo:</i>	No se recomienda la coadministración de ZEPOSIA con fármacos o medicamentos de venta libre que pueden aumentar la norepinefrina o la serotonina (por ejemplo, drogas opioides, ISRS, IRN, tricíclicos, tiramina). Monitorear a los pacientes por hipertensión con el uso concomitante.
Combinación de un betabloqueante y un bloqueador del canal de calcio	
<i>Impacto clínico:</i>	La coadministración de ZEPOSIA con un betabloqueante y un bloqueante del canal de calcio no ha sido estudiada. Sin embargo, existe la posibilidad de que se produzcan efectos aditivos sobre la frecuencia cardíaca.

<i>Prevención o manejo:</i>	Por lo general, el tratamiento con ZEPOSIA no debe iniciarse en pacientes que reciben tratamiento concomitante con un bloqueante del canal de calcio que reduce la frecuencia cardíaca (por ejemplo, verapamilo, diltiazem) y un betabloqueante. Si se considera el inicio del tratamiento con ZEPOSIA en pacientes que reciben un bloqueante del canal de calcio que disminuye la frecuencia cardíaca y un betabloqueante, se debe buscar el asesoramiento de un cardiólogo.
Tiramina	
<i>Impacto clínico:</i>	La MAO en el tracto gastrointestinal y el hígado (principalmente tipo A) brinda protección contra aminos exógenas (por ejemplo, tiramina). Si la tiramina se absorbera intacta, podría provocar hipertensión grave, incluyendo crisis hipertensiva. Los alimentos añejados, fermentados, curados, ahumados y en escabeche que contienen grandes cantidades de aminos exógenas (por ejemplo, queso curado, arenque en escabeche) pueden provocar la liberación de norepinefrina y provocar un aumento de la presión arterial (reacción de tiramina).
<i>Prevención o manejo:</i>	Se debe advertir a los pacientes que eviten los alimentos que contengan una gran cantidad de tiramina mientras toman las dosis recomendadas de Zeposia.
Vacunas	
<i>Impacto clínico:</i>	Durante el tratamiento con ZEPOSIA y hasta tres meses después de su discontinuación, las vacunas pueden ser menos efectivas. El uso de vacunas de virus vivos <i>atenuados</i> puede conllevar el riesgo de infección.
<i>Prevención o manejo:</i>	Las vacunas de virus vivos <i>atenuados</i> deben evitarse durante el tratamiento con ZEPOSIA y hasta 3 meses después de la discontinuación del tratamiento con ZEPOSIA.

Tabla 5: Interacciones clínicamente relevantes que afectan a ZEPOSIA cuando se coadministra con otros fármacos

Inhibidores de monoamino oxidasa (MAO)	
<i>Impacto clínico:</i>	La coadministración de ZEPOSIA con inhibidores de MAO-B puede disminuir la exposición de los metabolitos activos de ozanimod. Además, los metabolitos de ozanimod pueden inhibir la MAO. No se ha estudiado la posibilidad de una interacción clínica con los inhibidores de MAO; sin embargo, el mayor riesgo de inhibición no selectiva de MAO puede provocar una crisis hipertensiva.
<i>Prevención o manejo:</i>	La coadministración de ZEPOSIA con inhibidores de MAO (por ejemplo, selegilina, fenelzina, linezolid) está contraindicada. Deben transcurrir al menos 14 días entre la interrupción de ZEPOSIA y el inicio del tratamiento con inhibidores de MAO.
Inhibidores potentes de CYP2C8	
<i>Impacto clínico:</i>	La coadministración de ZEPOSIA con inhibidores potentes de CYP2C8 aumenta la exposición de los metabolitos activos de ozanimod, lo que puede aumentar el riesgo de reacciones adversas a ZEPOSIA.
<i>Prevención o manejo:</i>	No se recomienda la coadministración de ZEPOSIA con inhibidores potentes de CYP2C8 (por ejemplo, gemfibrozil).
Inductores potentes de CYP2C8	
<i>Impacto clínico:</i>	La coadministración de ZEPOSIA con inductores potentes de CYP2C8 (por ejemplo, rifampicina) reduce la exposición de los metabolitos activos principales de ozanimod, lo que puede disminuir la eficacia de ZEPOSIA.
<i>Prevención o manejo:</i>	Debe evitarse la coadministración de ZEPOSIA con inductores potentes de CYP2C8.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Posología/dosis y administración

Evaluaciones previas a la primera dosis de ZEPOSIA

Antes de iniciar el tratamiento con ZEPOSIA, evalúe lo siguiente:

Hemograma completo

Obtenga un hemograma completo (CBC, por sus siglas en inglés) reciente (es decir, dentro de los últimos 6 meses o después de la discontinuación de la terapia previa para la colitis ulcerativa), incluyendo recuento de linfocitos.

Evaluación cardíaca

Obtenga un electrocardiograma (ECG) para determinar si hay anomalías de conducción preexistentes. En pacientes con ciertas afecciones preexistentes, se debe buscar el concepto de un cardiólogo.

Pruebas de la función hepática

Obtenga niveles recientes (es decir, en los últimos 6 meses) de enzimas hepáticas y bilirrubina.

Evaluación oftalmológica

En pacientes con antecedentes de Diabetes Mellitus o uveítis se incrementa el riesgo de edema macular, obtenga una evaluación de fondo de ojo, incluida la mácula.

Medicamentos actuales o anteriores

- **Si los pacientes están recibiendo terapias antineoplásicas, inmunosupresoras o inmunomoduladoras, o si existen antecedentes de uso previo de estos medicamentos, considere la posibilidad de efectos inmunosupresores aditivos no deseados antes de iniciar tratamiento con ZEPOSIA.**
- **Identifique si los pacientes están tomando medicamentos que puedan disminuir la frecuencia cardíaca o la conducción aurículoventricular.**

Vacunas

Los pacientes sin antecedentes de varicela confirmados por un profesional de la salud o sin documentación que demuestre un ciclo completo de vacunación contra el virus de la varicela zóster (VVZ) deben someterse a pruebas de detección de anticuerpos contra el VVZ antes de iniciar ZEPOSIA; se recomienda la vacunación contra el VVZ de los pacientes con anticuerpos negativos antes de comenzar el tratamiento con ZEPOSIA.

Si se requieren inmunizaciones con vacunas de virus vivos atenuados, administrar al menos 1 mes antes del inicio de ZEPOSIA.

Dosis recomendada para Colitis ulcerativa

Iniciar ZEPOSIA con una titulación de 7 días, como se muestra en la Tabla 1. Después de la titulación inicial, la dosis recomendada de ZEPOSIA es de 0.92 mg por vía oral una vez al día a partir del Día 8.

Tragar las cápsulas duras de ZEPOSIA enteras, con o sin alimentos.

Tabla 1: Esquema de titulación de dosis

Días 1-4	0.23 mg una vez al día
Días 5-7	0.46 mg una vez al día
Día 8 en adelante	0.92 mg una vez al día

Se recomienda la misma pauta posológica de aumento escalonado de la dosis descrita en la Tabla 1 si el tratamiento se interrumpe durante:

- 1 día o más durante los primeros 14 días de tratamiento;
- más de 7 días consecutivos entre el día 15 y el día 28 de tratamiento;
- más de 14 días consecutivos después del día 28 de tratamiento.

Si el tratamiento se interrumpe durante periodos de tiempo inferiores a los anteriormente mencionados, se debe continuar el tratamiento con la siguiente dosis que estaba prevista.

Reinicio de ZEPOSIA Después de la Interrupción del Tratamiento

Si se omite una dosis de ZEPOSIA durante las primeras 2 semanas de tratamiento, reinicie el tratamiento con el esquema de titulación.

Si se omite una dosis de ZEPOSIA después de las primeras 2 semanas de tratamiento, continúe con el tratamiento según lo planeado.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 8.1.13.0.N20

ATC	PRINCIPIO ACTIVO	FORMA FARMACÉUTICA	CONCENTRACIÓN
L04AE02	OZANIMOD (COMO CLORHIDRATO) EQUIVALENTE A OZANIMOD BASE	CÁPSULA DURA	0.23 mg
L04AE02	OZANIMOD (COMO CLORHIDRATO)	CÁPSULA DURA	0.46 mg

	EQUIVALENTE A OZANIMOD BASE		
--	--------------------------------	--	--

En el inserto en el ítem “si olvida una dosis” debe incluir los siguientes textos:

Si olvidó tomar Zeposia

- **Si olvida una dosis de Zeposia, tómela en cuanto se acuerde. Sin embargo, si se olvida la dosis durante un día entero, sátese la dosis olvidada y tome la siguiente dosis a la hora habitual.**
- **No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.**
- **Si olvida una o más dosis en los primeros 14 días tras comenzar Zeposia, consulte a su médico sobre cómo reiniciar el tratamiento.**

Si interrumpe el tratamiento con Zeposia

- **No deje de tomar Zeposia sin consultarlo primero con su médico.**
- **Consulte a su médico sobre cómo reiniciar el tratamiento si ha dejado de tomar Zeposia:**
- **durante 1 día o más en los primeros 14 días de tratamiento**
- **durante más de 7 días consecutivos entre el día 15 y el día 28 de tratamiento**
- **durante más de 14 días consecutivos después del día 28 de tratamiento. Tendrá que comenzar de nuevo con el “envase de inicio del tratamiento”.**

Zeposia permanecerá en su organismo durante un máximo de 3 meses después de dejar de tomarlo. El recuento de glóbulos blancos (recuento de linfocitos) también puede mantenerse bajo durante este tiempo y todavía pueden producirse los efectos secundarios descritos en este prospecto (ver “Posibles efectos adversos” en la sección 4).

Informe a su médico de inmediato si cree que su EM empeora tras interrumpir el tratamiento con Zeposia.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

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

En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 3,0 del producto ZEPOSIA se considera que:

- Los datos y documentación entregada por el titular dan respuesta a lo solicitado en el concepto previo emitido por el grupo de farmacovigilancia del Invima. De ser

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

Finalmente, en cuanto a la declaración de nueva entidad química el interesado argumenta que retiró la solicitud de registro sanitario para la indicación en esclerosis múltiple antes de presentar esta solicitud de evaluación farmacológica y que por tanto el principio activo no debería estar incluido en las Normas Farmacológicas, adicionalmente señala diferencias con los demás del grupo de moduladores del receptor de S1P e informa del esfuerzo considerable para el desarrollo del medicamento. La Sala considera que la decisión comercial de retirar solicitud de registro sanitario no implica el retiro del principio activo de las Normas Farmacológicas, la Sala hizo la evaluación y recomendó la inclusión en la Norma Farmacológica 19.18.0.0.N100 (coadyuvante en el manejo de la esclerosis múltiple) de modo que ya no aplica declaración de nueva entidad química; adicionalmente, la Sala se pronunció en el Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB, Numeral 3.1.1.2 en el sentido de no recomendar la declaración de nueva entidad química con protección de datos a la luz del Decreto 2085 de 2002.

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

3.1.1.3 RETSEVMO® 80 MG

Expediente : 20232108
Radicado : 20221137382 / 20241103970
Fecha : 29/04/2024
Interesado : ELI LILLY AND COMPANY

Composición: Cada cápsula dura contiene 80 mg de Selpercatinib

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Indicaciones:

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

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

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

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2024002194 emitido mediante Acta No. 03 del 2023 SEMNNIMB, segunda parte; numeral 3.1.1.2., con el fin de continuar con la aprobación del producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20221137382 / 20241103970 el interesado da respuesta al auto del Acta 03 del 2023, segunda parte, numeral 2.1.1.2., para continuar el proceso de evaluación farmacológica para el producto selpercatinib cápsula dura 80 mg, para las siguientes tres indicaciones:

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

Como respuesta el interesado proporciona información actualizada del estudio clínico NCT03157128 - LIBRETTO-001 con corte mayo 2023 y datos de 2 estudios fase 3 de eficacia y seguridad calificados como confirmatorios:

El primero NCT04194944 (LIBRETTO-431) (CPCNP) - Cáncer de pulmón no microcítico metastásico con fusión del gen RET positivo, incluyó pacientes mayores de 18 años que se asignaron al azar para recibir selpercatinib (N= 159) (160 mg dos veces al día) en ciclos continuos de 21 días o pemetrexed (500 mg por metro cuadrado de superficie corporal) con suplementos vitamínicos junto con la elección del investigador de la terapia con platino (N= 102) (carboplatino o cisplatino), con o sin pembrolizumab (200 mg) cada 21 días. En el análisis de eficacia con fecha de corte de 1 de mayo de 2023, Selpercatinib mostró una mejoría estadística significativa en la SLP evaluada por el BICR tanto en el grupo ITT-Pembrolizumab y Poblaciones ITT en comparación con el control (HR en ITT-Pembrolizumab: 0.465; IC del 95%: 0,309, 0,699; p=0,0002 y la FC en el Población ITT: 0.482; IC del 95%: 0,331, 0,700; p=0,0001). Los resultados mostraron una diferencia en la mediana de SLP estadísticamente significativa: 24 meses en el grupo tratamiento versus 11 meses en el grupo control. Las curvas de Kaplan Meier muestran una separación desde etapas tempranas de estudio que se mantuvieron durante el seguimiento. Los datos de sobrevida global son inmaduros. No reporta resultado de evaluaciones de calidad de vida, sin embargo, se informa que los pacientes que recibieron selpercatinib presentaron menos eventos adversos.

Igualmente se presenta el estudio NCT05241873 (LIBRETTO-531 (MTC - Cáncer de tiroides medular con RET mutante positivo), que incluyó pacientes mayores de 18 años que se asignaron para recibir selpercatinib (N= 267) o para recibir inhibidores de la multikinasa (MKI) cabozantinib o vandetanib (N=133), que se considera como el estándar para los pacientes con CMT sintomático o metastásico progresivo. En el análisis de eficacia con fecha de corte del 22 de mayo de 2023), se cumplió el criterio de valoración primario (SLP según RECIST versión 1.1 evaluada por BICR). Los pacientes que recibieron selpercatinib tuvieron una reducción estadísticamente significativa del 72 % en el riesgo de progresión de la enfermedad o muerte. Los datos de sobrevida global son inmaduros. Adicionalmente, se observó mayor reducción del volumen tumoral con una tasa de respuestas radiológicas objetivas entre los pacientes tratados con selpercatinib del 69,4% frente al 38,8% en los pacientes tratados con cabozantinib o vandetanib. Las evaluaciones de calidad de vida muestran efecto favorable de selpercatinib.

En relación con la seguridad el estudio NCT04194944 se notificó un aumento en la frecuencia general de eventos adversos (EA), incluidos eventos adversos de especial interés y las interrupciones permanentes en pacientes tratados con selpercatinib. En general el perfil de seguridad en los pacientes que recibieron selpercatinib fue consistente entre las poblaciones de seguridad de los dos estudios NCT04194944, NCT05241873, aun cuando se identificaron como nuevos EA: infecciones del tracto urinario, y estomatitis.

Ante el cuestionamiento sobre la justificación del uso del medicamento en pacientes desde los 12 años, se plantea que la capacidad de extrapolar datos de adultos a adolescentes esta soportada en la similitud biológica de la enfermedad en cuestión. En este caso, la enfermedad se define por un hallazgo molecular en el tumor, por lo que se considera que la fisiopatología y la etiología del *CT positivo para la fusión de RET* y el MTC mutante de

RET son las mismas en adolescentes y adultos. **RET** es un impulsor oncogénico, y se espera que el beneficio terapéutico de un inhibidor selectivo de la RET sea independiente de la edad.

Los datos clínicos disponibles para adolescentes tratados con selpercatinib se basan en un número reducido de pacientes, lo cual es esperable, dada la baja incidencia de CT en niños por ser una enfermedad huérfana. Se allega información de estudio NCT03899792 - LIBRETTO-121 un ensayo en curso de selpercatinib que incluye 27 niños y adolescentes, y proporciona datos adicionales de seguridad que son consistentes con los datos de adultos.

Con base en la información anterior, la Sala recomienda que las indicaciones para el producto selpercatinib cápsula dura 80 mg, son las siguientes:

- “Tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPCNP) metastásico con fusión del gen RET positiva”.
- “Tratamiento de pacientes adultos y pediátricos de 12 años y mayores con cáncer de tiroides medular (CTM) avanzado o metastásico con RET mutante que requieren terapia sistémica”.
- En cuanto a la tercera indicación solicitada: “*“Tratamiento de pacientes adultos y pediátricos de 12 años y mayores con cáncer de tiroides avanzado o metastásico con fusión del gen RET positiva que requieren terapia sistémica y que son resistentes al tratamiento con yodo radiactivo (si el yodo radiactivo estuviese indicado)”*” la Sala considera que se requieren estudios confirmatorios, por lo que no se recomienda aprobar.

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

Composición: Cada cápsula dura contiene 80 mg de Selpercatinib

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Indicaciones:

- Cáncer de pulmón no microcítico metastásico con fusión del gen RET positiva **RETSEVMO® Selpercatinib (Retsevmo®)** está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPCNP) metastásico con fusión del gen RET positiva.
- Cáncer de tiroides medular con RET mutante

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

Contraindicaciones:

Ninguna conocida.

Precauciones y advertencias:

Hepatotoxicidad

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

Monitorear ALT y AST antes de iniciar RETSEVMO®, cada 2 semanas durante los primeros 3 meses; luego mensualmente a partir de entonces y según esté clínicamente indicado.

Suspender, reducir la dosis o discontinuar RETSEVMO® de forma permanente según la gravedad.

Enfermedad Pulmonar Intersticial / Neumonitis

La ILD / neumonitis grave, mortal y potencialmente mortal puede ocurrir en pacientes tratados con RETSEVMO®.

La ILD / neumonitis se presentó en el 2,9 % de los pacientes tratados con RETSEVMO®, incluidos los eventos de Grado 3 o 4 en 0,5% y el 0,2% con reacciones mortales.

Vigilar los síntomas pulmonares indicativos de ILD / neumonitis. Suspender RETSEVMO® e investigar de inmediato por la ILD en cualquier paciente que presente síntomas respiratorios agudos o que empeoren y que pueden ser indicativos de ILD (p. ej. disnea, tos y fiebre). Suspender, reducir la dosis o discontinuar RETSEVMO® de forma permanente según la gravedad de la ILD confirmada

Hipertensión

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

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

Prolongación del intervalo QT

RETSEVMO® puede causar prolongación del intervalo QT dependiente de la concentración [ver sección de *Farmacología Clínica*]. Se midió un aumento en el intervalo QTcF a > 500 ms en el 8 % de los pacientes y se midió un aumento en el intervalo QTcF de al menos 60 ms sobre el valor basal en el 22 % de pacientes [ver sección 6.1 de *Reacciones Adversas*]. RETSEVMO® no se ha estudiado en pacientes con enfermedad cardiovascular activa clínicamente significativa o infarto de miocardio reciente.

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

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

Eventos hemorrágicos

Se pueden producir eventos hemorrágicos serios, incluidos eventos hemorrágicos mortales con RETSEVMO®. Se produjeron eventos hemorrágicos de Grado ≥ 3 en el 3,5 % de los pacientes tratados con RETSEVMO®, incluidos 4 pacientes (0,5 %) con eventos hemorrágicos mortales, incluido hemorragia cerebral (n= 2), hemorragia en el lugar de la traqueotomía (n= 1) y hemoptisis (n= 1).

Descontinuar RETSEVMO® de forma permanente en pacientes con hemorragia grave o potencialmente mortal.

Hipersensibilidad

Se presentó hipersensibilidad en el 6 % de los pacientes que recibieron RETSEVMO®, incluida la hipersensibilidad de Grado 3 en el 1,9 %. La mediana del tiempo hasta el inicio fue de 1,9 semanas (rango: 5 días a 4 años). En un análisis integrado de pacientes con CPCNP que recibieron RETSEVMO® y que previamente fueron tratados con terapia anti-PD-1 o anti-PD-L1 basada en LIBRETTO-001 y LIBRETTO-431 (N = 205), ocurrió hipersensibilidad en el 17% de los pacientes, incluyendo hipersensibilidad de Grado 3 en el 6% de los pacientes. Los signos y síntomas de hipersensibilidad incluyeron fiebre, erupción cutánea y artralgias o mialgias con disminución concurrente de plaquetas o transaminitis.

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

Síndrome de lisis tumoral

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

Riesgo de problemas de cicatrización

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

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

Hipotiroidismo

RETSEVMO® puede causar hipotiroidismo. El hipotiroidismo se presentó en el 14 % de los pacientes tratados con RETSEVMO®; todas las reacciones fueron de Grado 1 o 2. El hipotiroidismo se presentó en el 15 % de los pacientes (57/390) con cáncer de tiroides y en el 13 % de los pacientes (60/447) con otros tumores sólidos, incluido el CPCNP

Monitorear la función tiroidea antes del tratamiento con RETSEVMO® y periódicamente durante el tratamiento. Tratar con reemplazo de hormona tiroidea según lo indicado clínicamente. Suspender RETSEVMO® hasta estabilidad clínica o discontinuar RETSEVMO® de forma permanente según la gravedad

Toxicidad embriofetal

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

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

Reacciones adversas:

Las siguientes reacciones adversas clínicamente significativas se describen en otra parte del etiquetado:

- **Hepatotoxicidad [ver sección *Advertencias y Precauciones*]**
- **Enfermedad Pulmonar Intersticial / Neumonitis [ver sección *Advertencias y Precauciones*]**
- **Hipertensión [ver sección *Advertencias y Precauciones*]**
- **Prolongación del Intervalo QT [ver sección *Advertencias y Precauciones*]**

- Eventos Hemorrágicos [ver sección *Advertencias y Precauciones*]
- Hipersensibilidad [ver sección *Advertencias y Precauciones*]
- Síndrome de Lisis Tumoral [ver sección *Advertencias y Precauciones*]
- Riesgo de Problemas de Cicatrización [ver sección *Advertencias y Precauciones*]
- Hipotiroidismo [ver sección *Advertencias y Precauciones*]

Experiencia de los estudios clínicos

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

La población de seguridad descrita en la sección de *Advertencias y Precauciones* y a continuación refleja la exposición a RETSEVMO® como un agente único administrado a 160 mg por vía oral dos veces al día evaluado en 796 pacientes con tumores sólidos avanzados en LIBRETTO-001 [ver sección *Estudios Clínicos*]. Además, ciertas subsecciones de la sección de *Advertencias y Precauciones* también describen reacciones adversas observadas con la exposición a RETSEVMO® como un agente único en un ensayo controlado aleatorio y activo (LIBRETTO-431), que inscribió 261 pacientes con CPCNP localmente avanzado o metastásico

Tumores sólidos de fusión de gen RET positiva o mutación del gen RET positiva *LIBRETTO-001*

Entre los 837 pacientes que recibieron RETSEVMO®, el 84 % estuvieron expuestos durante 6 meses o más y el 73 % estuvieron expuestos durante más de un año. Entre estos pacientes, el 96 % recibió al menos una dosis de RETSEVMO® a la dosis recomendada de 160 mg por vía oral dos veces al día.

La mediana de la edad fue de 59 años (rango: 15 a 92 años); el 0,4 % eran pacientes pediátricos de 12 a 17 años de edad; el 51 % eran hombres; el 68 % eran blancos, el 23 % eran asiáticos, el 5 % eran hispanos/latinos, y el 3 % eran negros. Los tumores más comunes fueron CPCNP (44 %), CTM (39 %) y carcinoma de tiroides no medular (8 %).

Se produjeron reacciones adversas graves en el 51 % de los pacientes que recibieron RETSEVMO®. Las reacciones adversas graves más frecuentes (en ≥ 2 % de los pacientes) fueron neumonía, derrame pleural, dolor abdominal, hemorragia, disnea, hiponatremia, sepsis y diarrea. Se produjeron reacciones adversas mortales en el 3 % de los pacientes; las reacciones adversas mortales incluyeron sepsis (n = 6), insuficiencia respiratoria (n =

5), hemorragia (n= 4), neumonía (n= 4), neumonitis (n= 2), paro cardíaco (n = 2), embolia pulmonar (n= 1), muerte súbita (n= 1) e insuficiencia cardíaca (n= 1).

Se produjeron discontinuaciones permanentes debido a una reacción adversa en el 10 % de los pacientes que recibieron RETSEVMO®. Las reacciones adversas que dieron lugar a la discontinuación permanente en el $\geq 0,5$ % de los pacientes incluyeron aumento de ALT (0,7 %), fatiga (0,6 %), sepsis (0,5 %), y aumento de AST (0,5 %).

Se produjeron interrupciones de la dosificación debido a una reacción adversa en el 68 % de los pacientes que recibieron RETSEVMO®. Las reacciones adversas que requieren la interrupción de la dosificación en el ≥ 5 % de los pacientes incluyeron aumento de ALT, aumento de AST, diarrea, hipertensión y prolongación del intervalo QT.

Se produjeron reducciones de la dosis debido a una reacción adversa en el 43 % de los pacientes que recibieron RETSEVMO®. Las reacciones adversas que requieren reducciones de la dosis en el ≥ 2 % de los pacientes incluyeron aumento de ALT, aumento de AST, prolongación del intervalo QT, fatiga, diarrea, hipersensibilidad y edema.

Las reacciones adversas más frecuentes (≥ 25 %) fueron edema, diarrea, fatiga, boca seca, hipertensión, dolor abdominal, estreñimiento, erupción cutánea, náuseas, dolor de cabeza, tos, vómitos y disnea.

Las anomalías de laboratorio de Grado 3 o 4 más frecuentes (≥ 5 %) fueron disminución de linfocitos, aumento de ALT, aumento de AST, disminución de sodio y disminución de calcio.

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

Reacción Adversa	RETSEVMO® (n = 837)	
	Grados 1-4 [#] (%)	Grados 3-4 (%)
Gastrointestinal		
Diarrea ¹	51	5,9*
Boca seca ²	44	0
Dolor abdominal ³	37	3,1*
Estreñimiento	35	0,8*
Náusea	35	1,7*
Vómito ⁴	27	2,4*
Vascular		
Hipertensión ⁵	43	20
General		
Edema ⁶	52	1,1*
Fatiga ⁷	49	3,9*
Artralgia	23	0,4*
Piel		
Erupción cutánea ⁸	38	0,7*
Sistema Nervioso		
Dolor de cabeza ⁹	29	1,8*
Mareo ¹⁰	21	0,4*
Respiratorio		
Tos ¹¹	27	0
Disnea ¹²	27	3,6
Metabolismo y Nutrición		
Disminución del apetito	22	0,8*
Investigaciones		
Intervalo QT prolongado ¹³	21	4,9*
Sistema Sanguíneo y Linfático		
Hemorragia ¹⁴	24	3,0

¹ La diarrea incluye diarrea, urgencia de defecación, deposiciones frecuentes, hipermotilidad gastrointestinal, incontinencia anal.

² La sequedad bucal incluye boca seca, sequedad de la mucosa.

³ El dolor abdominal incluye dolor abdominal, dolor abdominal superior, dolor abdominal inferior, molestias abdominales, dolor gastrointestinal.

⁴ El vómito incluye vomito, arcada, regurgitación.

⁵ La hipertensión incluye hipertensión, aumento de la presión arterial.

⁶ El edema incluye edema, edema periférico, edema facial, edema periorbital, edema ocular, edema del párpado, edema orbital, edema localizado, linfedema, edema escrotal, hinchazón periférica, hinchazón escrotal, hinchazón, hinchazón de la cara, hinchazón ocular, edema generalizado, angioedema, edema cutáneo, inflamación testicular, inflamación vulvovaginal.

⁷ La fatiga incluye fatiga, astenia, malestar general.

⁸ La erupción cutánea incluye sarpullido, erupción eritematosa, erupción macular, erupción maculopapular, exfoliación de la piel, dermatitis, urticaria, erupción morbiliforme, erupción papular, erupción pruriginosa, dermatitis alérgica, erupción de mariposa, erupción exfoliativa, erupción folicular, erupción generalizada, erupción pustulosa, erupción vesicular.

⁹ El dolor de cabeza incluye dolor de cabeza, dolor de cabeza sinusal, dolor de cabeza por tensión.

¹⁰ El mareo incluye mareo, vértigo, presíncope, mareo postural.

¹¹ La tos incluye tos, tos con expectoración.

¹² La disnea incluye disnea, disnea por esfuerzo, disnea en reposo.

¹³ El intervalo QT prolongado incluye electrocardiograma con intervalo QT prolongado, electrocardiograma con intervalo QT anormal.

¹⁴ La hemorragia incluye hemorragia, epistaxis, hematuria, hemoptisis, contusión, hemorragia rectal, hemorragia vaginal, equimosis, hematoquecia, petequias, hematoma traumático, hemorragia anal, ampolla sanguínea, presencia de sangre en la orina, hemorragia cerebral, hemorragia gástrica, hemorragia intracraneal, hemorragia subcutánea, hematoma espontáneo, hematoma de la pared abdominal, angina bullosa hemorrágica, hemorragia conjuntival, coagulación intravascular diseminada, divertículo intestinal hemorrágico, hematoma ocular, hemorragia ocular, hemorragia esofágica, hemorragia gastrointestinal, sangrado gingival, hematemesis, accidente cerebrovascular hemorrágico, hemorragia hemorroidal, hemorragia hepática, hematoma hepático, hemorragia intraabdominal, hemorragia laríngea, hemorragia gastrointestinal inferior, melena, menorragia, hemorragia bucal, sangre oculta positiva, hemorragia postprocedimiento, hemorragia posmenopáusica, hematoma pélvico, hematoma periorbital, hemorragia periorbital, hemorragia faríngea, contusión pulmonar, púrpura, hemorragia retiniana, hematoma retroperitoneal, hemorragia escleral, hemorragia cutánea, hemorragia subaracnoidea, hemorragia subdural, hemotórax traumático, hemorragia tumoral, hemorragia gastrointestinal superior, hemorragia uterina, hematoma en el lugar de la punción del vaso.

* Solo incluye una reacción adversa de Grado 3.

Clasificado según los Criterios Comunes de Terminología para Reacciones Adversas del Instituto Nacional del Cáncer (NCI CTCAE, por sus siglas en inglés) versión 4.03.

Reacciones adversas de interés clínico en ≤ 15 % de los pacientes que recibieron RETSEVMO® incluyen hipotiroidismo (14 %); neumonía (13 %), hipersensibilidad (6 %); ILD/neumonitis, quilotórax, ascitis quillosa o síndrome de lisis tumoral (todos < 3 %).

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

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

Anomalia de Laboratorio	RETSEVMO® ¹	
	Grados 1-4 [#] (%)	Grados 3-4 (%)
Química		
Aumento de AST	61	10
Disminución del calcio	61	7,4
Disminución de la albúmina	60	3,5
Aumento de ALT	57	12
Aumento de glucosa	55	3,7
Aumento de la creatinina	51	3,6
Disminución del sodio	47	13
Aumento de la fosfatasa alcalina	43	4,3
Aumento del potasio	39	3,2
Disminución de la glucosa	38	1,3
Aumento del colesterol total	37	1,7
Disminución del magnesio	36	0,6
Aumento de la bilirrubina	31	2,9
Disminución del fosfato	23	4,5
Disminución del potasio	22	2,5
Hematología		
Disminución de los linfocitos	55	22
Disminución de los leucocitos	51	2,9
Disminución de las plaquetas	40	3,8
Disminución de la hemoglobina	34	4
Disminución de los neutrófilos	26	3,6

¹ El denominador para cada parámetro de laboratorio se basa en el número de pacientes con un valor de laboratorio basal y posterior al tratamiento disponible, que osciló entre 806 y 834 pacientes.

[#] Clasificado según los Criterios Comunes de Terminología para Reacciones Adversas del Instituto Nacional del Cáncer (NCI CTCAE, por sus siglas en inglés) versión 4.03.

Cáncer de tiroides medular con RET mutante

LIBRETTO-531

La población de seguridad descrita a continuación refleja la exposición a RETSEVMO® como agente único administrado a 160 mg (adultos) o a 92 mg/m² (adolescentes, sin exceder los 160 mg) por vía oral dos veces al día, en pacientes con cáncer medular de tiroides progresivo o avanzado con RET mutante, sin tratamiento con inhibidores de quinasa en LIBRETTO-531 [ver sección 12 Estudios Clínicos]. Entre los 193 pacientes que

recibieron RETSEVMO®, la duración media observada de la exposición fue de 14,9 meses (rango: 24 días a 37 meses). El 82% estuvo expuesto durante 6 meses o más y el 61% estuvo expuesto durante un año o más.

La mediana de edad fue de 55 años (rango: 12 a 84 años, incluyendo 1 adolescente); el 63% eran hombres; el 69% eran blancos, el 28% eran asiáticos, y el 2,9% eran negros.

Se produjeron reacciones adversas graves en el 22% de los pacientes que recibieron RETSEVMO®. Las reacciones adversas graves más frecuentes fueron neumonía y fiebre (n = 3, cada una) e hipertensión e infección del tracto urinario (n = 2, cada una). Para los pacientes que recibieron RETSEVMO®, no hubo eventos fatales debido a reacciones adversas.

La discontinuación permanente debido a una reacción adversa ocurrió en el 4,7% de los pacientes que recibieron RETSEVMO®. Las reacciones adversas que resultaron en la discontinuación permanente fueron edema y aumento de AST (n = 1, cada una).

Las omisiones de dosis debido a una reacción adversa ocurrieron en el 49% de los pacientes que recibieron RETSEVMO®. Las reacciones adversas que requirieron la omisión de la dosis en $\geq 5\%$ de los pacientes incluyeron aumento de ALT (9%) e hipertensión (7%).

Las reducciones de dosis debido a una reacción adversa ocurrieron en el 39% de los pacientes que recibieron RETSEVMO®. Una reacción adversa, aumento de ALT (7%), requirió una reducción de dosis en $\geq 5\%$ de los pacientes.

Las reacciones adversas más comunes ($\geq 25\%$) en los pacientes que recibieron RETSEVMO® fueron hipertensión, edema, boca seca, fatiga y diarrea.

Las anomalías de laboratorio de Grado 3 o 4 más comunes ($\geq 5\%$) en los pacientes que recibieron RETSEVMO® fueron aumento de ALT, aumento de ALP, aumento de creatinina en sangre, disminución de calcio, aumento de AST, disminución de linfocitos y disminución de neutrófilos.

La Tabla 7 resume las reacciones adversas en LIBRETTO-531.

Tabla 7. Reacciones Adversas ($\geq 10\%$) en pacientes que recibieron RETSEVMO® en LIBRETTO- 531

Reacción Adversa	RETSEVMO® (n = 193)		Cabozantinib o Vandetanib (n = 97)	
	Grados 1-4 [#] (%)	Grados 3-4 (%)	Grados 1-4 [#] (%)	Grados 3-4 (%)
Trastornos Vasculares				
Hipertensión ¹	43	19*	41	18*
Trastornos Generales y Condición del Sitio de Administración				
Edema ²	33	0	5	0
Fatiga ³	28	4,1*	47	9,0*
Fiebre	12	1,0*	2,1*	0
Trastornos Gastrointestinales				
Boca seca ⁴	32	0,5*	10	1,0*
Diarrea ⁵	26	3,1*	61	8*
Dolor abdominal ⁶	18	0,5*	21	2,1*
Estreñimiento	16	0	12	0
Estomatitis ⁷	14	0,5*	42	13*
Nausea	10	1,0*	32	5*
Trastornos del Sistema Nervioso				
Dolor de cabeza ⁸	23	0,5*	21	0
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo				
Erupción cutánea ⁹	19	1,6*	27	4,1*
Investigaciones				
Electrocardiograma con intervalo QT prolongado ¹⁰	14	4,7*	13	2,1*
Trastornos del Metabolismo y Nutrición				
Disminución del apetito	12	0,5*	28	5
Trastornos Endocrinos				
Hipotiroidismo ¹¹	11	0	21	0

¹ La hipertensión incluye hipertensión, aumento de la presión arterial.

² El edema incluye edema periférico, edema facial, edema periorbital, hinchazón de la cara, hinchazón periférica, edema localizado, edema del párpado, edema generalizado, hinchazón ocular, linfedema, edema orbital, edema ocular, edema, edema genital, hinchazón, edema escrotal, hinchazón escrotal, angioedema, edema cutáneo, hinchazón testicular, hinchazón vulvovaginal.

³ La fatiga incluye fatiga, astenia, malestar general.

⁴ La boca seca incluye boca seca, sequedad de la mucosa.

⁵ La diarrea incluye diarrea, incontinencia anal, urgencia de defecación, deposiciones frecuentes, hipermotilidad gastrointestinal.

⁶ El dolor abdominal incluye dolor abdominal, dolor abdominal superior, malestar abdominal, dolor abdominal inferior, dolor gastrointestinal.

⁷ La estomatitis incluye estomatitis, ulcera bucal, inflamación de la mucosa.

⁸ El dolor de cabeza incluye dolor de cabeza, dolor de cabeza sinusal, dolor de cabeza por tensión.

⁹ La erupción cutánea incluye erupción cutánea, erupción maculopapular, exfoliación de la piel, erupción eritematosa, erupción macular, dermatitis, urticaria, erupción pruriginosa, erupción exfoliativa, erupción papular, dermatitis alérgica, erupción folicular, erupción generalizada, erupción pustulosa, erupción de mariposa, erupción morbiliforme, erupción vesicular.

¹⁰ El electrocardiograma con intervalo QT prolongado incluye electrocardiograma con intervalo QT prolongado, electrocardiograma con intervalo QT anormal.

¹¹ El hipotiroidismo incluye hipotiroidismo, aumento de la hormona estimulante de la tiroides en la sangre.

* Solo incluye una reacción adversa de Grado 3.

Clasificado según los Criterios Comunes de Terminología para Reacciones Adversas del Instituto Nacional del Cáncer (NCI CTCAE, por sus siglas en inglés) versión 5.0.

Las reacciones adversas clínicamente relevantes en $\leq 10\%$ de los pacientes que recibieron RETSEVMO® incluyen mareos (8%); infecciones del tracto urinario (8%); vómitos (8%); neumonía, ILD/neumonitis, ascitis quillosa e hipersensibilidad (todos $< 2\%$).

La Tabla 8 resume las anomalías de laboratorio en LIBRETTO-531.

Tabla 8: Anomalías de laboratorio seleccionadas ($\geq 5\%$) que empeoran desde la línea de base en pacientes que recibieron RETSEVMO® en LIBRETTO-531

Anomalia de Laboratorio ¹	RETSEVMO® ¹		Cabozantinib o Vandetanib ¹	
	Grados 1-4 [#] n (%)	Grados 3-4 n (%)	Grados 1-4 [#] n (%)	Grados 3-4 n (%)
Química				
Disminución del calcio	55	5	62	11
Aumento de ALT	53	16	72	7*
Aumento de AST	47	5	68	3,2*
Aumento de la fosfatasa alcalina	37	6	28	5
Aumento de la bilirrubina total	32	1,1	30	3,2*
Aumento de la creatinina en sangre	27	6	16	8
Disminución del sodio	20	3,2*	16	0
Disminución de la albumina	11	1,1	7	0
Disminución del magnesio	9	3,3	26	9
Disminución del potasio	8	0	22	4,3*
Hematología				
Disminución del recuento de linfocitos	41	18	36	13
Disminución del recuento de glóbulos blancos	40	2,1	33	5
Disminución de los neutrófilos	33	14	42	19
Disminución de las plaquetas	28	1,1	34	1,1*
Disminución de la hemoglobina	18	2,1*	23	2,1*

¹ El denominador para cada parámetro de laboratorio se basa en el número de pacientes con un valor de laboratorio basal y posterior al tratamiento disponible: RETSEVMO® (rango: 183 a 191 pacientes) y quimioterapia con o sin cabozantinib o vandetanib (rango: 91 a 94 pacientes).

* Solo incluye una reacción adversa de Grado 3.

Clasificado según los Criterios Comunes de Terminología para Reacciones Adversas del Instituto Nacional del Cáncer (NCI CTCAE, por sus siglas en inglés) versión 5.0.

CPCNP con fusión del gen RET positiva sin tratamiento previo

LIBRETTO-431

La población de seguridad descrita a continuación refleja la exposición a RETSEVMO® como un agente único administrado a 160 mg por vía oral dos veces al día evaluado en 158

pacientes con CPCNP con fusión del gen RET positiva localmente avanzado o metastásico irresecable en LIBRETTO-431 [ver sección 12 Estudios Clínicos]. Entre los 158 pacientes que recibieron RETSEVMO®, la duración media de la exposición fue de 16,7 meses (rango: 5 días a 37,9 meses). El 87% estuvo expuesto durante 6 meses o más y el 70% estuvo expuesto durante un año o más.

La mediana de la edad fue de 61 años (rango: 31 a 87 años); el 46% eran hombres; el 36% eran blancos, el 58% eran asiáticos, y el 1,3% eran negros.

Se produjeron reacciones adversas graves en el 35% de los pacientes que recibieron RETSEVMO®. Las reacciones adversas graves más frecuentes ($\geq 2\%$ de los pacientes) fueron efusión pleural y función hepática anormal. Se produjeron reacciones adversas mortales en el 4,4% de los pacientes que recibieron RETSEVMO®; las reacciones adversas mortales incluyeron infarto de miocardio ($n = 2$), insuficiencia respiratoria ($n = 2$), paro cardíaco, desnutrición y muerte súbita ($n = 1$, cada una).

La discontinuación permanente debido a una reacción adversa ocurrió en el 10% de los pacientes que recibieron RETSEVMO®. Las reacciones adversas que resultaron en la discontinuación permanente en $\geq 1\%$ de los pacientes incluyeron aumento de ALT (1,3%) e infarto de miocardio (1,3%).

Las omisiones de dosis debido a una reacción adversa ocurrieron en el 72% de los pacientes que recibieron RETSEVMO®. Las reacciones adversas que requirieron la omisión de la dosis en $\geq 5\%$ de los pacientes incluyeron aumento de ALT, hipertensión, aumento de AST, prolongación del intervalo QT y diarrea.

Las reducciones de dosis debido a una reacción adversa ocurrieron en el 51% de los pacientes que recibieron RETSEVMO®. Las reacciones adversas que requirieron reducciones de dosis en $\geq 5\%$ de los pacientes incluyeron aumento de ALT, aumento de AST y prolongación del intervalo QT.

Las reacciones adversas más comunes ($\geq 25\%$) en los pacientes que recibieron RETSEVMO® fueron hipertensión, diarrea, edema, boca seca, erupción cutánea, fatiga y dolor abdominal.

Las anomalías de laboratorio de Grado 3 o 4 más comunes ($\geq 5\%$) en los pacientes que recibieron RETSEVMO® fueron aumento de ALT, aumento de AST y disminución de linfocitos.

La Tabla 9 resume las reacciones adversas en LIBRETTO-431.

Tabla 9. Reacciones Adversas ($\geq 25\%$) en pacientes en cualquier brazo de LIBRETTO-431

Reacción Adversa	RETSEVMO® (n = 158)		Quimioterapia con o sin Keytruda (n = 98)	
	Grados 1-4 [#] (%)	Grados 3-4 (%)	Grados 1-4 [#] (%)	Grados 3-4 (%)
Trastornos Gastrointestinales				
Boca seca ¹	39	0	6	0
Diarrea ²	44	1,3*	24	2,0*
Estreñimiento	22	0	40	1,0*
Nausea	13	0	44	1,0*
Dolor abdominal ³	25	0,6*	19	2,0*
Vomito ⁴	13	0	23	1,0*
Estomatitis ⁵	18	0	16	0
Trastornos Generales y Condición del Sitio de Administración				
Fatiga ⁶	32	3,2*	50	5,0*
Edema ⁷	41	2,5*	28	0
Fiebre	13	0,6*	23	0
Investigaciones				
Electrocardiograma con intervalo QT prolongado ⁸	20	9,0*	1,0	0
Trastornos del Metabolismo y Nutrición				
Disminución del apetito	17	0	34	2,0*
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo				
Erupción de la piel ⁹	33	1,9*	30	1,0*
Trastornos Vasculares				
Hipertensión ¹⁰	48	20*	7	3,1*

¹ La boca seca incluye boca seca, sequedad de la mucosa.

² La diarrea incluye diarrea, incontinencia anal, urgencia de defecación, deposiciones frecuentes, hipermotilidad gastrointestinal.

³ El dolor abdominal incluye dolor abdominal, dolor abdominal superior, malestar abdominal, dolor abdominal inferior, dolor gastrointestinal.

⁴ El vómito incluye vomito, arcada, regurgitación.

⁵ La estomatitis incluye estomatitis, ulcera bucal, inflamación de la mucosa.

⁶ La fatiga incluye fatiga, astenia, malestar general.

⁷ El edema incluye edema periférico, edema facial, edema periorbital, hinchazón de la cara, hinchazón periférica, edema localizado, edema del párpado, edema generalizado, hinchazón ocular, linfedema, edema orbital, hinchazón escrotal, angioedema, edema cutáneo, hinchazón testicular, hinchazón vulvovaginal.

⁸ El electrocardiograma con intervalo QT prolongado incluye electrocardiograma con intervalo QT prolongado, electrocardiograma con intervalo QT anormal.

⁹ La erupción cutánea incluye erupción cutánea, erupción maculopapular, exfoliación de la piel, erupción eritematosa, erupción macular, dermatitis, urticaria, erupción pruriginosa, erupción exfoliativa, erupción papular, dermatitis alérgica, erupción folicular, erupción generalizada, erupción pustulosa, erupción de mariposa, erupción morbiliforme, erupción vesicular.

¹⁰ La hipertensión incluye hipertensión, aumento de la presión arterial.

* Solo incluye una reacción adversa de Grado 3.

Clasificado según los Criterios Comunes de Terminología para Reacciones Adversas del Instituto Nacional del Cáncer (NCI CTCAE, por sus siglas en inglés) versión 5.0.

Reacciones adversas clínicamente relevantes en < 15% de los pacientes que recibieron RETSEVMO® incluyen dolor de cabeza (14%); infecciones del tracto urinario (12%); hipotiroidismo (9%); neumonía (9%); mareos (8%); ILD/neumonitis (4,4%); hipersensibilidad, ascitis quillosa y quilotórax (todos < 2%).

La Tabla 10 resume las anomalías de laboratorio en LIBRETTO-431

Tabla 10. Anomalías de laboratorio seleccionadas (≥ 20 %) que empeoraron a partir de la visita basal en pacientes en cualquiera de los brazos en LIBRETTO-431

Anomalia de Laboratorio ¹	RETSEVMO®		Quimioterapia con o sin Keytruda	
	Grados 1-4 [#] (%)	Grados 3-4 (%)	Grados 1-4 [#] (%)	Grados 3-4 (%)
Química				
Aumento de ALT	81	21	63	4,1
Aumento de AST	77	10	46	0
Aumento de la fosfatasa alcalina	35	1,3	22	0
Aumento de la bilirrubina total	52	1,3	9	0
Aumento de la creatinina en sangre	23	0	21	0
Disminución del magnesio	16	0,6	8	0
Disminución de la albumina	25	0	5	0
Disminución del calcio	53	1,9	24	1,0
Disminución del sodio	31	3,2	41	2,1
Disminución del potasio	17	1,3	15	1,0
Hematología				
Disminución de las plaquetas	53	3,2	39	5
Disminución del recuento de linfocitos	53	8	64	15
Disminución de la hemoglobina	21	0	91	5
Disminución del recuento de glóbulos blancos	56	1,3	62	9
Disminución de los neutrófilos	53	2,0	58	11

¹ El denominador para cada parámetro de laboratorio se basa en el número de pacientes con un valor de laboratorio basal y posterior al tratamiento disponible: RETSEVMO® (rango: 154 a 157 pacientes) y quimioterapia con o sin Keytruda (rango: 96 a 97 pacientes).

[#] Clasificado según los Criterios Comunes de Terminología para Reacciones Adversas del Instituto Nacional del Cáncer (NCI CTCAE, por sus siglas en inglés) versión 5.0.

Aumento de la creatinina

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

Interacciones:

Efectos de otros medicamentos en RETSEVMO® Agentes reductores de ácidos

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

Evitar el uso concomitante de IBP, antagonistas de los receptores H2 y antiácidos de acción local con RETSEVMO®. Si no se puede evitar la administración conjunta, tomar RETSEVMO® con alimentos (con un IBP) o modificar su tiempo de administración (con un antagonista del receptor H2 o un antiácido de acción local) (ver sección 2.4 de Dosificación y Administración).

Inhibidores fuertes y moderados de CYP3A

El uso concomitante de RETSEVMO® con un inhibidor de CYP3A fuerte o moderado aumenta las concentraciones plasmáticas de selpercatinib [ver sección 10.3 de *Farmacología Clínica*], lo que puede aumentar el riesgo de reacciones adversas de RETSEVMO®, incluida la prolongación del intervalo QTc.

Evitar el uso concomitante de inhibidores de CYP3A fuertes y moderados con RETSEVMO®. Si no se puede evitar la administración conjunta con inhibidores de CYP3A fuertes y moderados, reducir la dosificación de RETSEVMO® y monitorear el intervalo QT con ECGs con mayor frecuencia Inductores de CYP3A fuertes y moderados

Inductores fuertes y moderados de CYP3A

El uso concomitante de RETSEVMO® con un inductor de CYP3A fuerte o moderado disminuye las concentraciones plasmáticas de selpercatinib [ver sección 10.3 de *Farmacología Clínica*], que puede reducir la actividad antitumoral de RETSEVMO®.

Evitar el uso concomitante de inductores de CYP3A fuertes y moderados con RETSEVMO®. **Efectos de RETSEVMO® sobre otros medicamentos** Sustratos de CYP2C8 y CYP3A

Efectos de RETSEVMO® sobre otros medicamentos

Sustratos de CYP2C8 y CYP3A RETSEVMO® es un inhibidor de CYP2C8 moderado y un inhibidor de CYP3A débil. El uso concomitante de RETSEVMO® con sustratos de CYP2C8 y CYP3A aumenta sus concentraciones plasmáticas [ver sección 10.3 de *Farmacología*

Clínica], lo que puede aumentar el riesgo de reacciones adversas relacionadas con estos sustratos. Evitar el uso concomitante de RETSEVMO® con sustratos de CYP2C8 y CYP3A donde los cambios mínimos de concentración pueden conducir a un aumento de las reacciones adversas. Si no se puede evitar el uso concomitante, seguir las recomendaciones para los sustratos de CYP2C8 y CYP3A que figuran en su etiquetado de producto aprobado.

Determinados inhibidores de la P-gp

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

Medicamentos que prolongan el intervalo QT

RETSEVMO® está asociado con la prolongación del intervalo QTc [ver secciones 5.4 de Advertencias y Precauciones y 10.2 de Farmacología Clínica]. Monitorear el intervalo QT con ECGs con mayor frecuencia en pacientes que requieren tratamiento concomitante con medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QT.

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo

Resumen de riesgos

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

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

Datos

Datos con animales

Administración de selpercatinib a ratas preñadas durante el período de organogénesis a dosis orales ≥ 100 mg/kg [aproximadamente 3,6 veces la exposición humana con base en el área bajo la curva (AUC) a la dosis clínica de 160 mg dos veces al día] dio lugar a una pérdida del 100 % posterior a la implantación.

A la dosis de 50 mg/kg [aproximadamente igual a la exposición humana (AUC) a la dosis clínica de 160 mg dos veces al día], 6 de 8 hembras tuvieron resorciones tempranas del 100 %; las 2 hembras restantes tuvieron altos niveles de resorciones tempranas con solo 3 fetos viables en las 2 camadas. Todos los fetos viables tenían disminución del peso corporal fetal y malformaciones (2 con cola corta y uno con hocico pequeño y edema localizado del cuello y el tórax).

Lactancia

Resumen de riesgos

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

Mujeres y hombres en edad reproductiva

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

Pruebas de embarazo

Verificar el estado del embarazo en mujeres en edad reproductiva antes de iniciar RETSEVMO® [ver sección *Uso en Poblaciones Específicas*].

Anticoncepción

Mujeres

Aconsejar a las mujeres en edad reproductiva que usen métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con RETSEVMO® y durante 1 semana después de la dosis final.

Hombres

Aconsejar a los hombres con parejas en edad reproductiva que usen métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con RETSEVMO® y durante 1 semana después de la dosis final.

Infertilidad

RETSEVMO® puede afectar la fertilidad en mujeres y hombres en edad reproductiva [ver secciones *Uso en Poblaciones Específicas* y *Toxicología no Clínica*].

Uso Pediátrico

Se han establecido la seguridad y la efectividad de RETSEVMO® en pacientes pediátricos de 12 años de edad y mayores para CTM que requieren terapia sistémica con fusión del gen RET positiva.

El uso de RETSEVMO® para estas indicaciones está respaldado por evidencia de estudios adecuados y bien controlados en adultos con datos farmacocinéticos y de seguridad adicionales en pacientes pediátricos de 12 años de edad y mayores [ver secciones *Reacciones Adversas, Farmacología Clínica, y Estudios Clínicos*]. No se ha establecido la seguridad y la efectividad de RETSEVMO® en estas indicaciones en pacientes menores de 12 años.

No se han establecido la seguridad y la efectividad de RETSEVMO® en pacientes pediátricos para otras indicaciones

Datos de toxicidad en animales juveniles

En un estudio de toxicidad en ratas juveniles, los animales recibieron dosis diarias de selpercatinib desde el día 21 hasta el día 70 posnatal (aproximadamente el equivalente a un niño humano hasta la adolescencia tardía). Selpercatinib aumentó el grosor fisario de múltiples huesos, extendiéndose hasta la metáfisis, y se asoció a una disminución del hueso trabecular, lo cual no fue reversible a dosis aproximadamente equivalentes o mayores que la exposición humana adulta a la dosis clínica de 160 mg dos veces al día.

Los cambios en las placas de crecimiento se asociaron a un deterioro de la modelación ósea, lo que resultó en una disminución de la longitud del fémur y a una reducción en la densidad mineral ósea.

Selpercatinib también indujo una hipocelularidad reversible de la médula ósea en machos a ≥ 30 mg/kg (aproximadamente el equivalente o mayor que la exposición humana adulta a la dosis clínica de 160 mg dos veces al día), y alteraciones reversibles de la composición de la dentina a ≥ 50 mg/kg (aproximadamente 3 veces la exposición humana adulta a la dosis clínica de 160 mg dos veces al día).

También se observó una degeneración irreversible dependiente de la dosis del epitelio germinal testicular, con vacuolización de las células de Sertoli y agotamiento correspondiente de los espermatozoides en los epidídimos a ≥ 30 mg/kg (aproximadamente el equivalente o mayor que la exposición humana adulta a la dosis clínica de 160 mg dos veces al día) y afectó el rendimiento reproductivo masculino a 50 mg/kg (aproximadamente 3 veces la exposición humana adulta a la dosis clínica de 160 mg dos veces al día).

Las hembras mostraron un retraso en la obtención de la permeabilidad vaginal, un marcador de madurez sexual, a 125 mg/kg (aproximadamente 4 veces la exposición humana adulta a la dosis clínica de 160 mg dos veces al día); este efecto se asoció con un menor peso corporal medio. Se observaron efectos similares en el engrosamiento irregular de las placas de crecimiento en ratas adultas y cerdos enanos, y displasia dental y

maloclusión, lo que resultó en la pérdida de dientes en ratas adultas en estudios de dosis repetidas de hasta 13 semanas de duración con selpercatinib.

Monitorear las placas de crecimiento en pacientes adolescentes con placas de crecimiento abiertas. Considerar la interrupción o discontinuación de la terapia en función de la gravedad de cualquier anomalía en las placas de crecimiento y en función de una evaluación individual de riesgo-beneficio.

Uso Geriátrico

De 796 pacientes que recibieron RETSEVMO®, el 34 % (268 pacientes) tenían ≥ 65 años de edad y el 9 % (74 pacientes) tenían ≥ 75 años de edad. No se observaron diferencias generales en la seguridad o la efectividad de RETSEVMO® entre pacientes de ≥ 65 años de edad y pacientes más jóvenes.

Insuficiencia Renal

No se recomienda modificar la dosificación en pacientes con insuficiencia renal leve a grave [tasa de filtración glomerular estimada (eGFR, por sus siglas en inglés) ≥ 15 a 89 mL/min, estimado por la ecuación de Modificación de la Dieta en Enfermedad Renal (MDRD, por sus siglas en inglés)]. No se ha establecido la dosificación recomendada en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal (ESRD, por sus siglas en inglés) [ver sección *Farmacología Clínica*].

Insuficiencia Hepática

Reducir la dosis al administrar RETSEVMO® a pacientes con insuficiencia hepática grave [bilirrubina total mayor que 3 a 10 veces el límite superior de la normalidad (ULN, por sus siglas en inglés) y cualquier AST] [ver sección *Dosificación y Administración*]. No se recomienda modificar la dosificación en pacientes con insuficiencia hepática leve (bilirrubina total menor o igual a ULN con AST mayor que ULN o bilirrubina total mayor que 1 a 1,5 veces ULN con cualquier AST) o moderada (bilirrubina total mayor de 1,5 a 3 veces ULN y cualquier AST).

Monitorear las reacciones adversas relacionadas con RETSEVMO® en pacientes con insuficiencia Hepática.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Mecanismo de acción

Selpercatinib es un inhibidor de la quinasa. Selpercatinib inhibió la RET de tipo natural y múltiples isoformas mutadas de RET, así como VEGFR1 y VEGFR3 con valores de IC₅₀ que van desde 0,92 nM a 67,8 nM. En otros ensayos enzimáticos, selpercatinib también inhibió FGFR 1, 2 y 3 a concentraciones más altas que aún eran clínicamente alcanzables. En ensayos celulares, selpercatinib inhibió RET a concentraciones aproximadamente 60

veces más bajas que FGFR 1 y 2, y la concentración aproximadamente 8 veces más baja que VEGFR3.

Ciertas mutaciones puntuales en RET o reordenamientos cromosómicos que involucran fusiones en marco de RET con varias contrapartes pueden dar lugar a proteínas de fusión quiméricas de RET activadas de forma constitutiva que pueden actuar como impulsores oncogénicos al promover la proliferación celular de líneas celulares tumorales. En modelos tumorales in vitro e in vivo, selpercatinib demostró actividad antitumoral en células que albergan la activación constitutiva de proteínas RET resultantes de fusiones y mutaciones genéticas, incluyendo CCDC6-RET, KIF5B-RET, RET V804M y RET M918T. Además, selpercatinib mostró actividad antitumoral en ratones implantados intracranealmente con un tumor de fusión del gen RET positiva derivado del paciente.

Farmacodinámica

Relación exposición-respuesta

La probabilidad de que un paciente con CTM con RET mutante sea un respondedor (respuesta completa o respuesta parcial) aumentó con la exposición creciente a selpercatinib cuando se evaluó con dosis entre 40 mg y 240 mg

Electrofisiología cardíaca

Se evaluó el efecto de RETSEVMO® en el intervalo QTc en un estudio exhaustivo de QT en sujetos sanos. Se predice que el mayor aumento medio en QTc será de 10,6 ms (intervalo de confianza superior del 90 %: 12,1 ms) a la concentración máxima media en estado estacionario (C_{máx}) observada en pacientes después de la administración de 160 mg dos veces al día. El aumento en QTc fue dependiente de la concentración.

Farmacocinética

Se evaluó la farmacocinética de selpercatinib en pacientes con tumores sólidos localmente avanzados o metastásicos que recibieron 160 mg dos veces al día a menos que se especifique lo contrario. La AUC y C_{máx} de selpercatinib en estado estacionario aumentaron de manera ligeramente mayor que la dosis proporcional en el rango de dosis de 20 mg una vez al día a 240 mg dos veces al día (0,06 a 1,5 veces la dosis diaria total máxima recomendada).

El estado estacionario se alcanzó aproximadamente en 7 días y la relación de la mediana de acumulación después de la administración de 160 mg dos veces al día fue de 3,4 veces. Selpercatinib en estado estacionario medio [coeficiente de variación (CV %)] C_{máx} fue de 2,980 (53 %) ng/mL y AUC_{0-24h} fue de 51,600 (58%) ng*h/mL.

Absorción

La mediana de $t_{m\acute{a}x}$ de selpercatinib es de 2 horas. La biodisponibilidad absoluta media de las cápsulas de RETSEVMO® es del 73 % (60 % al 82 %) en sujetos sanos.

No se observaron diferencias clínicamente significativas en la AUC o $C_{m\acute{a}x}$ de selpercatinib después de la administración de una comida rica en grasas (aproximadamente 900 calorías, 58 gramos de carbohidratos, 56 gramos de grasa y 43 gramos de proteína) en sujetos sanos.

Distribución

El volumen aparente de distribución (V_{ss}/F) de selpercatinib es de 203 L.

La unión a proteínas de selpercatinib es del 96 % *in vitro* y es independiente de la concentración. La relación de concentración sangre-plasma es de 0,7.

Eliminación

El aclaramiento aparente (CL/F) de selpercatinib es 6 L/h en pacientes y la semivida es de 32 horas después de la administración oral de RETSEVMO® en sujetos sanos.

Metabolismo

Selpercatinib se metaboliza predominantemente por CYP3A4. Después de la administración oral de una dosis única de selpercatinib radiomarcada de 160 mg a sujetos sanos, selpercatinib sin cambios constituyó el 86 % de los componentes del fármaco radiactivo en plasma.

Excreción

Después de la administración oral de una dosis única de selpercatinib radiomarcada de 160 mg a sujetos sanos, el 69 % de la dosis administrada se recuperó en heces (14 % sin cambios) y el 24 % en orina (12 % sin cambios).

Poblaciones específicas

El volumen aparente de distribución y el aclaramiento de selpercatinib aumentan con el incremento del peso corporal (27 kg a 179 kg).

No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de selpercatinib en función de la edad (12 años a 92 años), el sexo o la insuficiencia renal leve, moderada o grave ($eGFR \geq 15$ a 89 mL/min). No se ha estudiado el efecto de ESRD sobre la farmacocinética de selpercatinib.

Pacientes con insuficiencia hepática

Selpercatinib AUC_{0-INF} aumentó en 7 %, 32 % y 77 % en sujetos con insuficiencia hepática leve (bilirrubina total menor o igual a ULN con AST mayor que ULN o bilirrubina total mayor que 1 a 1,5 veces ULN con cualquier AST), moderada (bilirrubina total mayor de 1,5 a 3

veces ULN y cualquier AST) y grave (bilirrubina total mayor que 3 a 10 veces ULN y cualquier AST), respectivamente, en comparación con sujetos con función hepática normal.

Estudios de interacción farmacológica

Estudios clínicos y enfoques basados en modelos

Inhibidores de la bomba de protones (PPI): La administración conjunta con múltiples dosis diarias de omeprazol (PPI) disminuyó la AUC_{0-INF} y C_{máx} de selpercatinib cuando RETSEVMO® se administró en ayunas. La administración conjunta con múltiples dosis diarias de omeprazol no cambió significativamente el AUC_{0-INF} y C_{máx} de selpercatinib cuando se administró RETSEVMO® con alimentos (Tabla 11).

Tabla 11. Cambio en la exposición a selpercatinib después de la administración conjunta con PPI

	Selpercatinib AUC _{0-INF}	Selpercatinib C _{máx}
RETSEVMO® en ayunas	Referencia	Referencia
RETSEVMO® en ayunas + PPI	↓ 69 %	↓ 88 %
RETSEVMO® con una comida rica en grasas ¹ + PPI	↑ 2 %	↓ 49 %
RETSEVMO® con una comida baja en grasas ² + PPI	Sin cambios	↓ 22 %

¹ Comida rica en grasas: aproximadamente 150, 250 y 500-600 calorías de proteínas, carbohidratos y grasas, respectivamente; unas 800 a 1.000 calorías en total.

² Comida baja en grasas: aproximadamente 390 calorías y 10 g de grasa.

- **Antagonistas de los receptores H₂:** no se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de selpercatinib cuando administrado conjuntamente con múltiples dosis diarias de ranitidina (antagonista del receptor H₂) administradas 10 horas antes y 2 horas después de la dosis de RETSEVMO® (administrado en ayunas).
- **Inhibidores de CYP3A fuertes:** la administración concomitante de dosis múltiples de itraconazol (inhibidor de CYP3A fuerte) aumentó la AUC_{0-INF} de selpercatinib en un 133 % y la C_{máx} en un 30 %.
- **Inhibidores de CYP3A moderados:** se predice que la administración concomitante de dosis múltiples de diltiazem, fluconazol o verapamilo (inhibidores de CYP3A moderados) aumentará la AUC de selpercatinib en un 60-99 % y C_{máx} en un 46-76%.
- **Inductores de CYP3A fuertes:** la administración concomitante de dosis múltiples de rifampina (inductor de CYP3A fuerte) disminuyó la AUC_{0-INF} de selpercatinib en un 87 % y la C_{máx} en un 70 %.

- **Inductores de CYP3A moderados:** se predice que la administración concomitante de dosis múltiples de bosentan o efavirenz (inductores de CYP3A moderados) disminuirá la AUC de selpercatinib en un 40-70 % y la C_{máx} en un 34-57 %.
- **Inductores de CYP3A débiles:** se predice que la administración concomitante de dosis múltiples de modafil (inductor de CYP3A débil) disminuirá la AUC de selpercatinib en un 33 % y la C_{máx} en un 26 %.
- **Sustratos de CYP2C8:** la administración concomitante de RETSEVMO® con repaglinida (sustrato de CYP2C8 sensible) aumentó la AUC_{0-INF} de repaglinida en un 188 % y la C_{máx} en un 91 %.
- **Sustratos de CYP3A:** la administración concomitante de RETSEVMO® con midazolam (sustrato de CYP3A sensible) aumentó la AUC_{0-INF} de midazolam en un 54 % y la C_{máx} en un 39 %.
- **Sustratos de la glicoproteína P (P-gp):** la administración de RETSEVMO® con dabigatran (sustrato de P-gp) aumentó la AUC_{0-INF} de dabigatran en un 38 % y la C_{máx} en un 43 %.
- **Inhibidores de la glicoproteína P (P-gp):** no se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de selpercatinib cuando se administró conjuntamente con una dosis única de rifampicina (inhibidor de P-gp).
- **Sustratos de MATE1:** no se observaron diferencias clínicamente significativas en los niveles de glucosa cuando se administró conjuntamente con metformina (sustrato MATE1) con selpercatinib.
- **Enzimas CYP:** selpercatinib no inhibe ni induce CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 o CYP2D6 a concentraciones de interés clínico.
- **Sistemas transportadores:** selpercatinib inhibe MATE1 y BCRP, pero no inhibe OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, BSEP y MATE2-K a concentraciones de interés clínico. Selpercatinib puede aumentar la creatinina sérica al disminuir la secreción tubular renal de creatinina mediante la inhibición de MATE1 [ver sección *Reacciones Adversas*].

Selpercatinib es un sustrato para P-gp y BCRP, pero no para OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE1 o MATE2-K.

TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

Carcinogénesis, mutagénesis, deficiencia de fertilidad

Se evaluó la carcinogenicidad de selpercatinib en un estudio con ratas de 2 años de duración y en un estudio de ratones transgénicos RasH2 de 6 meses de duración. Se observaron tumores vaginales en el 5% de las ratas hembra a una dosis de 40 mg/kg (aproximadamente 1 vez la exposición clínica por AUC a la dosis de 160 mg dos veces al día). No se observaron cambios preneoplásicos en el tracto reproductivo de ninguna de las ratas hembra en el estudio. La relevancia clínica de estos hallazgos en ratas es incierta. Selpercatinib no fue carcinogénico en ratas macho en este estudio a una dosis de hasta 20 mg/kg.

Selpercatinib no fue carcinogénico en ratones machos y hembras a dosis de hasta 60 mg/kg. Selpercatinib no fue mutagénico en los ensayos de mutación inversa bacteriana *in vitro* (Ames), con o sin activación metabólica, ni clastogénico en el ensayo de micronúcleos *in vitro* en linfocitos periféricos humanos, con o sin activación metabólica. Selpercatinib fue positivo en el ensayo de micronúcleos *in vivo* en ratas a concentraciones > 7 veces C_{máx} a la dosis humana de 160 mg dos veces al día.

En estudios de toxicología general, ratas y cerdos enanos machos exhibieron degeneración testicular que se asoció con desechos celulares luminales y/o espermia luminal reducido en el epidídimo a exposiciones a selpercatinib aproximadamente 0,4 (rata) y 0,1 (cerdo enano) veces la exposición clínica por AUC a la dosis humana recomendada. En un estudio dedicado a la fertilidad en ratas macho, la administración de selpercatinib a dosis de hasta 30 mg/kg/día (aproximadamente el doble de la exposición clínica por AUC a la dosis de 160 dos veces al día) durante 28 días antes de la convivencia con hembras no tratadas no afectó el apareamiento o tuvo efectos claros sobre la fertilidad. Sin embargo, los machos mostraron un aumento dependiente de la dosis en el agotamiento de las células germinales testiculares y la retención espermática a dosis ≥ 3 mg/kg (~ 0,2 veces la exposición clínica por AUC a la dosis de 160 dos veces al día) acompañado de alteración de la morfología del espermia a 30 mg/kg.

En un estudio dedicado a la fertilidad en ratas hembra tratadas con selpercatinib durante 15 días antes del apareamiento hasta el día 7 de gestación, hubo disminuciones en el número de ciclos estrales a una dosis de 75 mg/kg (aproximadamente igual a la exposición humana por AUC a la dosis clínica de 160 mg dos veces al día). Si bien selpercatinib no tuvo efectos claros sobre el desempeño del apareamiento o la capacidad de quedar preñada en cualquier nivel de dosis, la mitad de las hembras en el nivel de dosis de 75 mg/kg tenían embriones 100 % no viables. Al mismo nivel de dosis en hembras con algunos embriones viables, hubo aumentos en la pérdida posterior a la implantación. En un estudio de toxicología general de 3 meses con cerdos enanos, hubo hallazgos de disminución o ausencia de cuerpos lúteos a una dosis de selpercatinib de 15 mg/kg (aproximadamente 0,3 veces a la exposición humana por AUC a la dosis clínica de 160 mg dos veces al día). Los quistes de cuerpos lúteos estaban presentes en el cerdo enano a dosis de selpercatinib ≥ 2 mg/kg (aproximadamente 0,07 veces la exposición humana por AUC a la dosis clínica de 160 mg dos veces al día).

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Selección de los pacientes

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

Instrucciones importantes de administración

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

Dosificación recomendada

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

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

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

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

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

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

Modificaciones de la dosificación para reacciones adversas

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

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

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

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

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

Reacción adversa	Gravedad	Modificación de dosis
Hepatotoxicidad [ver sección 5.1 de Advertencias y Precauciones]	Grado 3 o Grado 4	- Suspender RETSEVMO® y monitorear AST/ALT una vez por semana hasta que se resuelva a Grado 1 o valor basal. - Reanudar con una dosis reducida en 2 niveles de dosis y monitorear AST y ALT una vez por semana hasta 4 semanas después de alcanzar la dosis tomada antes del inicio del aumento de AST o ALT de Grado 3 o 4. - Aumentar la dosis en 1 nivel de dosis después de un mínimo de 2 semanas sin recurrencia y luego aumentar a la dosis tomada antes del inicio del aumento de AST o ALT de Grado 3 o 4 después de un mínimo de 4 semanas sin recurrencia.
Enfermedad Pulmonar Intersticial / Neumonitis [ver sección 5.2 de Advertencias y Precauciones]	Grado 2	- Suspender RETSEVMO® hasta la resolución. - Reanudar a una dosis reducida. - Descontinuar RETSEVMO® en caso de Enfermedad Pulmonar Intersticial (ILD, por sus siglas en inglés) / Neumonitis recurrente.
	Grado 3 o Grado 4	Descontinuar RETSEVMO® en caso de ILD / Neumonitis confirmada.
Hipertensión [ver sección 5.3 de Advertencias y Precauciones]	Grado 3	Suspender RETSEVMO® en caso de hipertensión de Grado 3 que persiste a pesar de la terapia antihipertensiva óptima. Reanudar a una dosis reducida cuando se controle la hipertensión.
	Grado 4	Descontinuar RETSEVMO®.
Prolongación del Intervalo QT [ver sección 5.4 de Advertencias y Precauciones]	Grado 3	- Suspender RETSEVMO® hasta la recuperación al valor basal o al Grado 0 o 1. - Reanudar a una dosis reducida.
	Grado 4	Descontinuar RETSEVMO®.
Eventos Hemorrágicos [ver sección 5.5 de Advertencias y Precauciones]	Grado 3 o Grado 4	- Suspender RETSEVMO® hasta la recuperación al valor basal o al Grado 0 o 1. - Descontinuar RETSEVMO® en eventos hemorrágicos graves o potencialmente mortales.
Reacciones de Hipersensibilidad [ver sección 5.6 de Advertencias y Precauciones]	Todos los Grados	- Suspender RETSEVMO® hasta la resolución del evento. Iniciar corticosteroides. - Reanudar con una dosis reducida en 3 niveles de dosis mientras se continúa con los corticosteroides. - Aumentar la dosis en 1 nivel de dosis cada semana hasta la dosis tomada antes de alcanzar el inicio de la hipersensibilidad; luego disminuir progresivamente los corticosteroides.

Hipotiroidismo [ver sección 5.9 de Advertencias Precauciones]	Grado 3 o Grado 4	- Suspender RETSEVMO® hasta que se resuelva a Grado 1 o valor basal. - Descontinuar RETSEVMO® en función de la gravedad.
Otras Reacciones Adversas [ver sección 6.1 de Reacciones Adversas]	Grado 3 o Grado 4	- Suspender RETSEVMO® hasta la recuperación al valor basal o al Grado 0 o 1. - Reanudar a una dosis reducida.

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

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

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

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

Modificación de la dosificación por insuficiencia hepática grave

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

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

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

Uso en poblaciones específicas

Embarazo

Resumen de riesgos

Según las conclusiones de los estudios en animales y su mecanismo de acción, **RETSEVMO®** puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada.

No hay datos disponibles sobre el uso de **RETSEVMO®** en mujeres embarazadas para informar cualquier riesgo asociado al medicamento. La administración de selpercatinib a ratas preñadas durante el período de organogénesis dio lugar a mortalidad embrionaria y malformaciones a exposiciones maternas que fueron aproximadamente iguales a la exposición humana a la dosis clínica de 160 mg dos veces al día. Asesorar a las mujeres embarazadas sobre el riesgo potencial para el feto.

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

Datos

Datos con animales

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

Lactancia

Resumen de riesgos

No hay datos sobre la presencia de selpercatinib o sus metabolitos en la leche humana o sobre sus efectos en el niño amamantado o en la producción de leche. Debido a la posibilidad de reacciones adversas serias en niños amamantados, aconsejar a las mujeres

que no amamanten durante el tratamiento con RETSEVMO® y durante 1 semana después de la dosis final.

Hembras y machos en capacidad reproductiva

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

Pruebas de embarazo

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

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 6.0.0.0.N10

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

En cuanto a la solicitud de evaluación del plan de gestión de riesgos-PGR, este se aclarará en el acto administrativo.

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

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

3.1.1.4 MOUNJARO® (TIRZEPATIDA) 2.5 mg - 5 mg - 7.5 mg – 10 mg – 12.5 mg - 15 mg

Expediente : 20232195 – 20232200 – 20232202 – 20232216 - 20232772 - 20232208
Radicado : 20221138249 / 20241034812 - 20221138314 / 20241133616 –
20221138360 / 20241194220 – 20221138430 / 20241200530 –

20221143939 / 20241200632 – 20221138400 / 20241035219
Fecha : 15/02/2024 - 30/05/2024 - 01/08/2024 - 08/08/2024 - 08/08/2024 –
15/02/2024
Interesado : ELI LILLY AND COMPANY

Composición:

- Cada 0.5 ml contiene 2.5 mg de Tirzepatida
- Cada 0.5 ml contiene 5 mg de Tirzepatida
- Cada 0.5 ml contiene 7.5 mg de Tirzepatida
- Cada 0.5 ml contiene 10 mg de Tirzepatida
- Cada 0.5 ml contiene 12.5 mg de Tirzepatida
- Cada 0.5 ml contiene 15 mg de Tirzepatida

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:

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

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora las respuestas al Auto No. 2023013590, 2024006020, 2024006588, 2024006589, 2024006590 y 2023014139 emitidos mediante Acta No. 03 del 2023, segunda parte SEMNNIMB, numerales 3.4.1.3; 3.4.1.4; 3.4.1.5; 3.4.1.6; 3.4.1.7; 3.4.1.8, con el fin de continuar con la aprobación del producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado presenta respuesta a los Autos No. 2023013590, 2024006020, 2024006588, 2024006589, 2024006590 y 2023014139 emitidos mediante Acta No. 03 del 2023, segunda parte SEMNNIMB, numerales 3.4.1.3; 3.4.1.4; 3.4.1.5; 3.4.1.6; 3.4.1.7; 3.4.1.8, con el fin de continuar con la aprobación del producto de la referencia.

La Sala requirió al interesado para que ajustara el inserto y la información para el prescriptor de acuerdo con el concepto emitido mediante el Acta No. 3 de 2023 Segunda Parte Numeral 3.1.1.5 (Ajuste de indicaciones, contraindicación relacionada con efectos gastrointestinales e inclusión de uso en embarazo). Asimismo, le solicitó aportar elementos para demostrar la no similaridad del principio activo tirzepatida con respecto a otros agentes agonistas GIP/GLP1, teniendo en cuenta que la no similaridad farmacológica se debe traducir en diferencias en el perfil de eficacia clínica.

La Sala encuentra que el interesado dio respuesta satisfactoria a los requerimientos y en consecuencia recomienda aprobar la evaluación farmacológica con la siguiente información así:

Composición:

- Cada 0.5 ml contiene 2.5 mg de Tirzepatida
- Cada 0.5 ml contiene 5 mg de Tirzepatida
- Cada 0.5 ml contiene 7.5 mg de Tirzepatida
- Cada 0.5 ml contiene 10 mg de Tirzepatida
- Cada 0.5 ml contiene 12.5 mg de Tirzepatida
- Cada 0.5 ml contiene 15 mg de Tirzepatida

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:

MOUNJARO® está indicado para el tratamiento de la Diabetes mellitus tipo 2 cuando la dieta y el ejercicio no proveen control glicémico adecuado:

1. **Para pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en terapia combinada, cuando metformina no logra el control glicémico bien sea sola o con otros medicamentos antidiabéticos, incluyendo insulina.**
2. **Para pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en quienes metformina está contraindicada o no se tolera.**

Limitaciones del uso:

- **MOUNJARO® no se ha estudiado en pacientes con antecedentes de pancreatitis [ver sección Advertencias y precauciones].**
- **MOUNJARO® no está indicado para el uso en pacientes con diabetes mellitus tipo 1.**

Contraindicaciones:

MOUNJARO® está contraindicado en pacientes con:

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

Precauciones y advertencias:

Riesgo de tumores de las células C tiroideas

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

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

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

Pancreatitis

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

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

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

Hipoglicemia con el uso simultáneo de secretagogos de insulina o insulina

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

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

Reacciones de hipersensibilidad

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

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

Lesión renal aguda

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

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

Uso en pacientes con enfermedad gastrointestinal grave

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

Efectos gastrointestinales

Tirzepatida se ha asociado a reacciones adversas gastrointestinales, que incluyen náuseas, vómitos y diarrea. Estas reacciones adversas pueden conducir a la

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

Complicaciones de retinopatía diabética en pacientes con antecedentes de retinopatía diabética

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

Reacciones adversas:

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

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

Experiencia en Estudios Clínicos

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

Grupo de estudios comparativos con placebo

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

de ≥ 90 mL/min/1.73 m² en el 53%, 60 a 90 mL/min/1.73 m² en el 39%, 45 a 60 mL/min/1.73 m² en el 7% y 30 a 45 mL/min/1.73 m² en el 1% de los pacientes.

Grupo de estudios clínicos

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

Reacciones adversas frecuentes

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

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

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

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

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

Reacciones adversas gastrointestinales

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

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

Otras reacciones adversas

Hipoglucemia

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

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

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

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

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

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

Aumento de la frecuencia cardíaca

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

Reacciones de hipersensibilidad

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

Reacciones en el punto de la inyección

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

Fatiga

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

Colelitiasis

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

Anomalías de laboratorio Aumento de amilasa y lipasa

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

Se desconoce la significancia clínica de las elevaciones en la lipasa o amilasa con MOUNJARO® en la ausencia de otros signos y síntomas de pancreatitis.

Inmunogenicidad

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

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

Interacciones:

Uso simultáneo con secretagogos de insulina (p. ej., sulfonilurea) o con insulina.

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

Medicamentos orales

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

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

Vía de administración: subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Dosificación

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

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

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

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

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

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

Uso en poblaciones específicas

Embarazo

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

Resumen de riesgos

Los datos disponibles con el uso de MOUNJARO® en mujeres embarazadas son insuficientes para evaluar el riesgo de anomalías congénitas importantes, abortos espontáneos u otros resultados adversos materno-fetales relacionados con el

medicamento. Hay riesgos asociados a la madre y al feto con una diabetes mal controlada durante el embarazo.

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

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

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

Consideraciones clínicas

Riesgo materno y/o embriofetal asociado con la enfermedad

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

Datos

Datos con animales

En ratas preñadas a las que se administraron dosis subcutáneas de tirzepatida de 0.02, 0.1, 7 0.5 mg/kg dos veces por semana (0.03, 0.07 y 0.45 veces la MHRD de 15 mg una vez a la semana con base en el AUC) durante la organogénesis, se aumentaron las incidencias de las malformaciones externas, viscerales y esqueléticas, las variaciones en el desarrollo visceral y esquelético y se disminuyó el peso fetal que coincidió con las reducciones mediadas farmacológicamente en el peso corporal materno y el consumo de alimentos en 0.5 mg/kg. En las conejas preñadas a las que se administraron dosis subcutáneas de tirzepatida de 0.01, 0.03 y 0.1 mg/kg (0.01-, 0.06-, y 0.23 veces la MRHD) una vez a la semana durante la organogénesis se presentaron en todos los niveles de dosis, efectos mediados farmacológicamente sobre el sistema gastrointestinal que resultó en mortalidad materna

o aborto en algunas conejas. La reducción en los pesos fetales asociada con la disminución del consumo materno de alimentos y los pesos corporales se observaron en 0.1 mg/kg. En un estudio prenatal-posnatal en F0 ratas maternas a las que se administró dosis subcutáneas de tirzepatida de 0.02, 0.10 o 0.25 mg/kg dos veces a la semana desde la implantación hasta la lactancia, F1 cachorros de F0 ratas maternas a los que se administró 0.25 mg/kg de tirzepatida tuvieron una menor media de peso corporal desde el nacimiento hasta el final del estudio para los machos y el día 56 posnatal para las hembras.

Lactancia

Resumen de riesgos

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

Uso pediátrico

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

Uso geriátrico

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

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

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática

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

SOBREDOSIS

En el evento de una sobredosis, contacte al Centro de toxicología para las recomendaciones más recientes. Debe iniciarse un tratamiento de apoyo adecuado de acuerdo con los signos y síntomas clínicos del paciente. Puede ser necesario un período de observación y tratamiento para estos síntomas, teniendo en cuenta la vida media de tirzepatida de aproximadamente 5 días.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 8.2.3.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar la información para prescribir y el inserto versión CDS20210902 Proposed Truth Copy v4.0 (24Jan2024) y el Manual de usuario CDL20230628 Proposed Truth Copy v4.0 (06Feb24).

En cuanto a la solicitud de evaluación del plan de gestión de riesgos-PGR, este se aclarará en el acto administrativo.

Con respecto a la declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el Decreto 2085 de 2002, el interesado da respuesta satisfactoria a los requerimientos. En consecuencia, la Sala recomienda declarar el principio activo tirzepatida como nueva entidad química, asimismo la protección de datos bajo el Decreto 2085 de 2002.

3.4. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES

3.4.1. Medicamentos de síntesis

3.4.1.1 CABOMETYX® 40 MG

Expediente : 20172869
Radicado : 20221195243 / 20231298614
Fecha : 24/11/2023
Interesado : Ipsen Colombia S.A.S

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 40 mg de Cabozantinib (S)-Malato 50,69 mg equivalente a Cabozantinib base

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Cabometyx está indicado para el tratamiento del carcinoma de células renales (CCR) avanzado en adultos con ECOG 0-1 después del tratamiento con una terapia previa dirigida al factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF, por sus siglas en inglés).

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto emitido mediante Acta No. 09 del 2023 primera parte SEMNNIMB, numeral 3.4.1.5., con el fin de continuar con la aprobación del producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado presenta respuesta a los requerimientos emitido mediante Acta No. 09 del 2023 primera parte SEMNNIMB, numeral 3.4.1.5., con el fin de continuar con la aprobación del medicamento Cabometyx® 40 mg, principio cabozantinib, en la nueva indicación: “Carcinoma avanzado de Células Renales: CABOMETYX®, en combinación con nivolumab, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con carcinoma de células renales avanzado (RCC, por sus siglas en inglés. Sin embargo, en las Acta No. 14 de 2023 SEMNNIMB numeral 3.4.1.1., Acta No. 21 de 2024 SEMNNIMB numeral 3.8.1., se hizo la aclaración, en el sentido de aprobar la indicación solicitada.

En consecuencia, la Sala recomienda aprobar los productos Cabometyx® 20 mg, 40 mg y 60 mg (Cabozantinib) con la siguiente información así:

Composición:

Cada tableta recubierta contiene (S)-malato de cabozantinib, equivalente a 20 mg de cabozantinib

Cada tableta recubierta contiene (S)-malato de cabozantinib, equivalente a 40 mg de cabozantinib

Cada tableta recubierta contiene: (S)-malato de cabozantinib, equivalente a 60 mg de cabozantinib

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Carcinoma de Células Renales (CCR):

- CABOMETYX® está indicado como monoterapia en el tratamiento de carcinoma de células renales (CCR) avanzado en adultos con ECOG 0-1 después del tratamiento con una terapia previa dirigida al factor de crecimiento endotelial vascular.
- CABOMETYX®, en combinación con nivolumab, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con carcinoma de células renales avanzado.

Contraindicaciones:

Pacientes con hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y Advertencias:

Advertencias especiales y precauciones de uso

Dado que la mayoría de las reacciones adversas pueden manifestarse en las fases iniciales del tratamiento, el médico debe evaluar al paciente cuidadosamente durante las primeras ocho semanas de tratamiento para determinar si está justificado modificar la dosis. Entre las reacciones que se manifiestan generalmente de forma precoz se incluyen: hipocalcemia, hipopotasemia, trombocitopenia, hipertensión, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar (epp), proteinuria, y reacciones adversas gastrointestinales (dolor abdominal, inflamación de mucosas, estreñimiento, diarrea, vómitos).

El manejo de las sospechas de reacciones adversas puede requerir de forma temporal la interrupción o reducción de la dosis de la terapia con cabozantinib (ver la sección posología y método de administración).

En el carcinoma de células renales después del tratamiento con una terapia previa dirigida al factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), las reducciones de dosis y las interrupciones de dosis a consecuencia de un acontecimiento adverso (AA) se produjeron en un 59,8% y 70%, respectivamente, de los pacientes tratados con cabozantinib en el ensayo clínico pivotal (meteor). En el 19,3% de los pacientes se precisaron dos reducciones de dosis. La mediana de tiempo hasta la primera reducción de dosis fue de 55 días, y hasta la primera interrupción de dosis fue de 38 días.

En el carcinoma de células renales sin tratamiento previo, indicación no aprobada en Colombia, las reducciones de dosis y las interrupciones de dosis se produjeron en un 46% y un 73%, respectivamente, de los pacientes tratados con cabozantinib en el ensayo clínico (CABOSUN).

Cuando cabozantinib se administra en combinación con nivolumab en el carcinoma de células renales avanzado de primera línea, la reducción de la dosis y la interrupción de la dosis de cabozantinib a consecuencia de un AA se produjo en un 54,1% y un 73,4% de pacientes en el ensayo clínico (CA2099ER). Se precisaron dos reducciones de dosis en el 9,4% de pacientes. La mediana de tiempo hasta la primera reducción de dosis fue de 106 días, y hasta la primera interrupción de dosis fue de 68 días.

Efectos hepáticos

Se han observado con frecuencia anomalías en las pruebas de función hepática (aumentos en la alanina aminotransferasa [ALT], aspartato aminotransferasa [AST] y bilirrubina) en pacientes tratados con cabozantinib. Se recomienda realizar pruebas de función hepática (ALT, AST y bilirrubina) antes del inicio del tratamiento con cabozantinib y controlarlo de cerca durante el tratamiento. Para los pacientes con desmejora de las pruebas de función hepática que se consideran relacionadas con el tratamiento con cabozantinib (es decir, donde no hay una causa alternativa), se debe seguir el consejo de modificación de la dosis en la Tabla 1 (ver “Posología/Dosificación – Modo de Administración”).

Cuando cabozantinib se administra en combinación con nivolumab, se ha notificado mayor frecuencia de elevaciones de ALT y AST de grado 3 y 4 relacionados con la monoterapia con cabozantinib en pacientes con CCR avanzado (ver la sección REACCIONES ADVERSAS). Deben controlarse las enzimas hepáticas antes del inicio del tratamiento y periódicamente a lo largo del mismo. Se deben seguir las guías de manejo

clínico para ambos medicamentos (ver sección Posología y método de administración y consultar la ficha técnica de nivolumab).

El cabozantinib se elimina principalmente por vía hepática. Se recomienda un control más estricto de la seguridad general en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (ver secciones “Posología/Dosificación – Modo de Administración y “Farmacocinética”). Una mayor proporción relativa de pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B) desarrolló encefalopatía hepática con el tratamiento con cabozantinib. Cabometyx no se recomienda para uso en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C), (ver sección Posología y método de administración)

Perforaciones y fístulas

Se han observado perforaciones y fístulas gastrointestinales (gi) graves, en ocasiones mortales, con cabozantinib. Los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (p. Ej., enfermedad de crohn, colitis ulcerosa, peritonitis, diverticulitis, o apendicitis), infiltración tumoral en el tracto gastrointestinal, o complicaciones de intervenciones gastrointestinales anteriores (especialmente si están asociadas con el retraso de la cicatrización o una cicatrización incompleta) se deben evaluar cuidadosamente antes de iniciar el tratamiento con cabozantinib y monitorizar atentamente con posterioridad para detectar la aparición de síntomas de perforaciones y fístulas, incluidos abscesos y sepsis. La incidencia de diarrea persistente o recurrente durante el tratamiento puede suponer un factor de riesgo para el desarrollo de fístula anal. La administración de cabozantinib debe interrumpirse en pacientes que sufran una perforación o fístula gastrointestinal que no pueda ser tratada de forma adecuada.

Transtornos Gastrointestinales

Algunas de las reacciones adversas gastrointestinales reportadas con más frecuencia fueron diarrea, náuseas/vómitos, disminución del apetito y estomatitis/dolor bucal (ver sección “Reacciones Adversas”). Se debe establecer un tratamiento médico inmediato, incluida la atención de apoyo con antieméticos, antidiarreicos o antiácidos, para prevenir la deshidratación, los desequilibrios electrolíticos y la pérdida de peso. Se debe considerar la interrupción o reducción de la dosis, o la suspensión permanente de cabozantinib en caso de reacciones adversas gastrointestinales significativas persistentes o recurrentes (ver Tabla 1).

Eventos Tromboembólicos

Se han observado episodios de tromboembolismo venoso, incluido tromboembolismo pulmonar, y casos de tromboembolismo arterial con cabozantinib. Cabozantinib se debe utilizar con precaución en pacientes con riesgo o con antecedentes de este tipo de acontecimientos. Cabozantinib se debe interrumpir en pacientes que desarrollen infarto de miocardio agudo o cualquier otra complicación tromboembólica arterial clínicamente significativa.

Hemorragia

Se han observado casos de hemorragia grave con la utilización de cabozantinib. Los pacientes que presenten antecedentes de sangrado considerable antes del inicio del tratamiento se deben evaluar cuidadosamente antes de iniciar el tratamiento con

cabozantinib. No se debe administrar cabozantinib a pacientes que presenten hemorragias considerables o estén en riesgo de sufrirlas.

El estudio de cabozantinib en combinación con nivolumab en primera línea en CCR avanzado (CA2099ER) excluyó pacientes con anticoagulantes a dosis terapéuticas.

Aneurismas y disecciones arteriales

El uso de inhibidores de la ruta del VEGF en pacientes con o sin hipertensión puede promover la formación de aneurismas y/o disecciones arteriales. Antes de iniciar cabozantinib, se debe considerar cuidadosamente este riesgo en pacientes con factores de riesgo como hipertensión o antecedentes de aneurisma.

Complicaciones en la Cicatrización

Se han observado complicaciones en la cicatrización con la utilización de cabozantinib. Si es posible, el tratamiento con cabozantinib se debe interrumpir como mínimo 28 días antes de la fecha de intervenciones quirúrgicas programadas, incluida cirugía dental. La decisión de reiniciar el tratamiento con cabozantinib después de la intervención, se debe basar en la evaluación clínica de que se produzca una cicatrización adecuada de la herida. La administración de cabozantinib se debe interrumpir en pacientes con complicaciones de cicatrización de las heridas que requieran intervención médica.

Hipertensión

Se han observado casos de hipertensión con la utilización de cabozantinib. La presión arterial debe estar bien controlada antes de iniciar el tratamiento con cabozantinib. Durante el tratamiento con cabozantinib, todos los pacientes deben monitorizarse para detectar la aparición de hipertensión, que se tratará si es necesario con tratamiento antihipertensivo estándar. La dosis de cabozantinib se debe reducir en caso de hipertensión persistente pese al uso de antihipertensivos. La administración de cabozantinib se debe interrumpir en caso de hipertensión grave y persistente pese al uso de tratamiento antihipertensivo y reducción de la dosis de cabozantinib. La administración de cabozantinib se debe interrumpir en caso de crisis hipertensiva.

Osteonecrosis

Se han observado casos de osteonecrosis mandibular (ONM) con la utilización de cabozantinib. Antes de iniciar el tratamiento con cabozantinib, se debe realizar un examen oral, que debe repetirse periódicamente durante el tratamiento. Se deben proporcionar instrucciones sobre higiene oral a los pacientes. Si es posible, el tratamiento con cabozantinib debe suspenderse como mínimo 28 días antes de la fecha programada para procedimientos odontológicos invasivos o cirugía odontológica. Se debe proceder con precaución en el caso de pacientes que reciban agentes asociados con la osteonecrosis mandibular, como los bisfosfonatos. La administración de cabozantinib se debe interrumpir en pacientes que experimenten ONM.

Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar (SEPP)

Se han observado casos de síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar con la utilización de cabozantinib. Si el sepp es grave, se debe considerar la interrupción del tratamiento

con cabozantinib. El tratamiento con cabozantinib debe reanudarse a la dosis más baja una vez que el *SEPP* se ha resuelto hasta grado 1.

Proteinuria

Se han observado casos de proteinuria con la utilización de cabozantinib. Los niveles de proteína en la orina se deben monitorizar con regularidad durante el tratamiento con cabozantinib. La administración de cabozantinib se debe interrumpir en pacientes que desarrollen síndrome nefrótico.

Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible

Se han observado casos de síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR), también conocido como síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR), con la utilización de cabozantinib. Este síndrome se debe considerar en cualquier paciente que presente múltiples síntomas, incluidos convulsiones, cefalea, trastornos visuales, confusión o función mental alterada. El tratamiento con cabozantinib se debe interrumpir en pacientes con SLPR.

Prolongación del intervalo QT

Cabozantinib se debe utilizar con precaución en pacientes con antecedentes de prolongación del intervalo QT, pacientes que estén tomando medicamentos antiarrítmicos, o pacientes con enfermedad cardíaca preexistente relevante, bradicardia, o trastornos electrolíticos. Cuando se utiliza cabozantinib, se debe considerar la monitorización periódica con ecg durante el tratamiento y de electrolitos (calcio, potasio y magnesio séricos).

Alteración tiroidea

En todos los pacientes se recomienda la medición inicial en laboratorio de la función tiroidea. Los pacientes con hipotiroidismo o hipertiroidismo preexistente se deben tratar según la práctica clínica estándar antes del inicio del tratamiento con cabozantinib. Todos los pacientes se deben vigilar estrechamente para detectar signos y síntomas de alteración tiroidea durante el tratamiento con cabozantinib. La función tiroidea se debe controlar periódicamente durante el tratamiento con cabozantinib. Los pacientes que desarrollan alteración tiroidea deben tratarse según práctica clínica estándar.

Anomalías en las pruebas bioquímicas de laboratorio

Cabozantinib se ha asociado con una mayor incidencia de anomalías electrolíticas (que incluyen hipo e hiperpotasemia, hipomagnesemia, hipocalcemia, hiponatremia). Se recomienda controlar los parámetros bioquímicos durante el tratamiento con cabozantinib y, si es necesario, instaurar la terapia restitutiva adecuada de acuerdo con la práctica clínica habitual. Los casos de encefalopatía hepática en pacientes con CHC se pueden atribuir al desarrollo de alteraciones electrolíticas. Se debe considerar la interrupción o reducción de dosis o la interrupción permanente de cabozantinib en caso de anomalías significativas persistentes o recurrentes (ver Tabla 1).

Inductores e inhibidores de CYP3A4

Cabozantinib es un sustrato de CYP3A4. La administración conjunta de cabozantinib con ketoconazol, un potente inhibidor de CYP3A4, dio como resultado un incremento en la exposición plasmática de cabozantinib. Se debe proceder con precaución cuando cabozantinib se administre de forma conjunta con agentes que sean inhibidores potentes de CYP3A4. La administración conjunta de cabozantinib con rifampicina, un potente inductor de CYP3A4, dio como resultado una reducción de la exposición plasmática de cabozantinib. Por consiguiente, se debe evitar la administración crónica de agentes que sean inductores potentes de CYP3A4 con cabozantinib (ver secciones “Posología/Dosificación – Modo de Administración” e “Interacciones”).

Sustratos de la glucoproteína P

Cabozantinib fue inhibidor ($IC_{50} = 7,0 \text{ nM}$), pero no sustrato, de las actividades de transporte de la glucoproteína P (PGP), en un sistema de ensayo bidireccional con células MDCK-MDR1. Por consiguiente, cabozantinib puede tener el potencial de incrementar las concentraciones plasmáticas de sustratos de PGP administrados de forma conjunta. Se debe advertir a los pacientes, acerca del uso de sustratos de PGP (p. Ej., fexofenadina, aliskiren, ambrisentan, dabigatran etexilato, digoxina, colchicina, maraviroc, posaconazol, ranolazina, saxagliptina, sitagliptina, talinolol, tolvaptán) mientras reciban cabozantinib (ver “Interacciones”).

Inhibidores de MRP2

La administración de inhibidores de MRP2 puede provocar elevaciones de las concentraciones plasmáticas de cabozantinib. Por lo tanto, se debe tener precaución en la administración concomitante de inhibidores de MRP2 (como ciclosporina, efavirenz o emtricitabina) (ver sección “Interacciones”).

Advertencias sobre excipientes

Lactosa: Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa, no deben tomar este medicamento.

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

Reacciones adversas:

Cabozantinib como monoterapia

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes graves asociadas con el medicamento en la población con CCR son: son dolor abdominal, diarrea, náuseas, hipertensión, embolismo, hiponatremia, embolismo pulmonar, vómitos, deshidratación, fatiga, astenia, apetito disminuido, trombosis venosa profunda, mareos, hipomagnesemia y síndrome de eritrodisestesia palmoplantar (SEPP).

Las reacciones adversas más frecuentes de cualquier grado (experimentadas al menos por el 25% de pacientes) en la población con CCR incluyeron: diarrea, fatiga, náuseas, apetito disminuido, SEPP, hipertensión, peso disminuido, vómitos, disgeusia, estreñimiento y AST elevada. Se observó mayor frecuencia de hipertensión en la población con CCR sin tratamiento previo (67%) comparado con los pacientes con CCR después del tratamiento previo con una terapia dirigida al VEGF (37%).

Las reacciones adversas graves más frecuentes en la población de CHC (incidencia $\geq 1\%$) son encefalopatía hepática, astenia, fatiga, SEPP, diarrea, hiponatremia, vómitos, dolor abdominal y trombocitopenia.

Las reacciones adversas más frecuentes de cualquier grado (experimentadas por al menos el 25% de los pacientes) en la población de CHC incluyeron diarrea, apetito disminuido, SEPP, fatiga, náuseas, hipertensión y vómitos.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas identificadas en los ensayos clínicos de cabozantinib o notificadas con el uso de cabozantinib tras su comercialización se listan en la Tabla 2 según la clasificación de órganos del sistema MedDRA y por frecuencias. Las frecuencias se basan en todos los grados y su definición es la siguiente: muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); desconocido (no se puede estimar a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencias, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 2: Reacciones adversas al medicamento (RAM) comunicadas en los ensayos clínicos o con el uso tras su comercialización en pacientes tratados con cabozantinib en monoterapia

Infecciones e infestaciones	
Frecuentes	absceso
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Muy frecuentes	anemia, trombocitopenia
Frecuentes	neutropenia, linfopenia
Trastornos endocrinos	
Muy frecuentes	hipotiroidismo
Trastornos del metabolismo y la nutrición	
Muy frecuentes	apetito disminuido, hipomagnesemia, hipopotasemia, hipoalbuminemia
Frecuentes	deshidratación, hipofosfatemia, hiponatremia, hipocalcemia, hiperpotasemia, hiperbilirrubinemia, hiperglucemia, hipoglucemia,
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes	disgeusia, mareos, cefalea
Frecuentes	neuropatía periférica ^a
Poco frecuentes	convulsiones, accidente cerebrovascular
No conocida	síndrome de encefalopatía reversible posterior
Trastornos del oído y del laberinto	
Frecuentes	tinnitus

Trastornos cardíacos	
No conocida	Infarto de miocardio
Trastornos vasculares	
Muy frecuentes	hipertensión, hemorragia ^{b*}
Frecuentes	trombosis venosa ^c ; trombosis arterial
Poco frecuentes	crisis hipertensiva
No conocida	aneurismas y disecciones arteriales
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	
Muy frecuentes	disfonía, disnea, tos
Frecuentes	Embolia pulmonar
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes	diarrea [*] , náuseas, vómitos, estomatitis, estreñimiento, dolor abdominal, dispepsia
Frecuentes	perforación gastrointestinal [*] , pancreatitis, fistula [*] , enfermedad por reflujo gastroesofágico, hemorroides, dolor oral, boca seca, disfagia, glosodinia
Trastornos hepatobiliares	
Frecuentes	encefalopatía hepática [*]
Poco frecuentes	hepatitis colestática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy frecuentes	síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, erupción
Frecuentes	prurito, alopecia, piel seca, dermatitis acneiforme, cambios de color del pelo, hiperqueratosis, eritema
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Muy frecuentes	dolor en extremidades
Frecuentes	espasmos musculares, artralgia
Poco frecuentes	osteonecrosis de la mandíbula
Trastornos renales y urinarios	
Frecuentes	proteinuria
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy frecuentes	fatiga, inflamación de las mucosas, astenia, edema periférico
Frecuentes	dolor, dolor torácico
Exploraciones complementarias^d	
Muy frecuentes	peso disminuido, ALT sérica elevada, AST sérica elevada
Frecuentes	ALP en sangre elevada, GGT elevada, creatinina en sangre elevada, amilasa elevada, lipasa elevada, colesterol en sangre elevado, aumento de triglicéridos en sangre
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	
Frecuentes	complicaciones en la cicatrización de las heridas ^e

* Para mayor caracterización Ver sección “Reacciones Adversas en la descripción de reacciones adversas seleccionadas”

^aIncluyendo polineuropatía; La neuropatía periférica es principalmente sensorial.

^bIncluida la epistaxis como la reacción adversa notificada con mayor frecuencia

^cToda la trombosis venosa, incluida la trombosis venosa profunda

^dBasado en las reacciones adversas notificadas

^eDeterioro de la cicatrización y complicación en el lugar de la incisión y dehiscencia de la herida.

Cabozantinib en combinación con nivolumab en CCR avanzado en primera línea

Resumen del perfil de seguridad

Cuando se administra cabozantinib en combinación con nivolumab, consultar la ficha técnica de nivolumab antes de iniciar el tratamiento. Para información adicional sobre el perfil de seguridad de nivolumab en monoterapia, consultar la ficha técnica de nivolumab. En los datos agrupados de cabozantinib 40 mg diarios en combinación con nivolumab 240 mg cada dos semanas en CCR (n =320), con un seguimiento mínimo de 16 meses, las reacciones adversas graves más frecuentes (incidencia $\geq 1\%$) son diarrea, neumonitis, embolismo pulmonar, neumonía, hiponatremia, fiebre, insuficiencia suprarrenal, vómitos, deshidratación.

Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 25\%$) son diarrea, fatiga, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, estomatitis, dolor musculoesquelético, hipertensión, erupción, hipotiroidismo, disminución del apetito, náuseas, dolor abdominal. La mayoría de las reacciones adversas fueron leves y moderadas (Grados 1 o 2).

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas identificadas en el estudio clínico de cabozantinib en combinación con nivolumab se listan en la Tabla 3, según la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA y por frecuencias. Las frecuencias se basan en todos los grados y su definición es la siguiente: muy frecuentes muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); desconocido (no se puede estimar a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencias, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 3: Reacciones adversas con cabozantinib en combinación con Nivolumab

Infecciones e infestaciones	
Muy frecuentes	infección respiratoria del tracto superior
Frecuentes	neumonía
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Frecuentes	eosinofilia
Trastornos del sistema inmunológico	
Frecuentes	hipersensibilidad (incluyendo reacción anafiláctica)
Poco frecuentes	reacción de hipersensibilidad relacionada con la perfusión
Trastornos endocrinos	
Muy frecuentes	hipotiroidismo, hipertiroidismo
Frecuentes	insuficiencia suprarrenal
Poco frecuentes	hipofisitis, tiroiditis
Trastornos del metabolismo y la nutrición	
Muy frecuentes	disminución del apetito
Frecuentes	deshidratación
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes	disgeusia, mareos, cefalea
Frecuentes	neuropatía periférica

Poco frecuentes	encefalitis autoinmune, síndrome Guillain-Barré, síndrome miasténico
Trastornos del oído y del laberinto	
Frecuentes	tinnitus
Trastornos oculares	
Frecuentes	ojo seco, visión borrosa
Poco frecuentes	uveitis
Trastornos cardíacos	
Frecuentes	fibrilación auricular, taquicardia
Poco frecuente	miocarditis
Trastornos vasculares	
Muy frecuentes	hipertensión
Frecuentes	trombosis ^a
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	
Muy frecuentes	disfonía, disnea, tos
Frecuentes	neumonitis, embolismo pulmonar, epistaxis, derrame pleural
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes	diarrea, vómitos, náuseas, estreñimiento, estomatitis, dolor abdominal, dispepsia
Frecuentes	colitis, gastritis, dolor bucal, boca seca, hemorroides
Poco frecuentes	pancreatitis, perforación del intestino delgado ^b , glosodinia
Trastornos hepato biliares	
Frecuentes	hepatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy frecuentes	síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, erupción ^c , prurito
Frecuentes	alopecia, piel seca, eritema, cambio de color del pelo
Poco frecuentes	psoriasis, urticaria
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Muy frecuentes	dolor musculoesquelético ^d , artralgia, espasmo muscular,
Frecuentes	artritis
Poco frecuentes	miopatía, osteonecrosis de la mandíbula, fistula
Trastornos renales y urinarios	
Muy frecuentes	proteinuria
Frecuentes	insuficiencia renal, lesión renal aguda
Poco frecuentes	nefritis
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy frecuentes	fatiga, fiebre, edema
Frecuentes	dolor, dolor torácico
Exploraciones complementarias^e	

Muy frecuentes	ALT elevada, AST elevada, hipofosfatemia, hipocalcemia, hipomagnesemia, hiponatremia, hiperglucemia, linfopenia, fosfatasa alcalina elevada, lipasa elevada, amilasa elevada, trombocitopenia, creatinina elevada, anemia, leucopenia, hiperpotasemia, neutropenia, hipercalcemia, hipoglucemia, hipopotasemia, bilirrubina total elevada, hipermagnesemia, hipernatremia, disminución de peso
Frecuentes	colesterol en sangre elevado, hipertrigliceridemia

Las frecuencias de reacciones adversas presentadas en la Tabla 3 pueden no ser totalmente atribuibles a cabozantinib solo, sino que pueden contener contribuciones de la enfermedad subyacente o de nivolumab utilizado en combinación.

^a Trombosis es un término compuesto que incluye trombosis venosa portal, trombosis venosa pulmonar, trombosis pulmonar, trombosis aórtica, trombosis arterial, trombosis venosa profunda, trombosis venosa pélvica, trombosis de la vena cava, trombosis venosa, trombosis venosa de las extremidades

^b Se han notificado casos mortales.

^c Erupción es un término compuesto que incluye dermatitis, dermatitis acneiforme, dermatitis bullosa, erupción exfoliativa, erupción eritematosa, erupción folicular, erupción macular, erupción máculo-papular, erupción papular, erupción prurítica y erupción medicamentosa

^d Dolor musculoesquelético es un término compuesto que incluye dolor de espalda, dolor óseo, dolor musculoesquelético torácico, malestar musculoesquelético, mialgia, dolor en el cuello, dolor en las extremidades, dolor en la columna vertebral

^e Las frecuencias de las exploraciones complementarias reflejan la proporción de pacientes que experimentaron un empeoramiento de los valores basales de laboratorio con la excepción de disminución de peso, colesterol en sangre elevado e hipertrigliceridemia

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Los datos de las siguientes reacciones se basan en los resultados de pacientes que recibieron Cabometyx 60 mg como monoterapia una vez al día por vía oral en los estudios pivotaes en CCR después del tratamiento con una terapia previa dirigida al VEGF y en CCR sin tratamiento previo y en CHC tras terapia sistémica previa, o en pacientes que recibieron Cabometyx 40 mg diarios por vía oral en combinación con nivolumab en CCR avanzado en primera línea (ver “Propiedades farmacodinámicas”).

Perforación gastrointestinal (GI) (Ver sección Advertencias especiales y precauciones de uso)

En el estudio en CCR después del tratamiento con una terapia previa dirigida al VEGF (METEOR), se notificaron perforaciones GI en un 0,9 % (3/331) de los pacientes con CCR tratados con cabozantinib. Los acontecimientos fueron de grado 2 o 3. La mediana del tiempo de aparición fue de 10,0 semanas.

En el estudio de CCR sin tratamiento previo (CABOSUN), se notificaron perforaciones GI en un 2,6% (2/78) de los pacientes tratados con cabozantinib. Los acontecimientos fueron

de grado 4 y 5. En el estudio de CHC (CELESTIAL), se notificaron perforaciones GI en el 0,9% de los pacientes tratados con cabozantinib (4/467). Todos los acontecimientos fueron de grado 3 o 4. La mediana de tiempo hasta el inicio fue de 5,9 semanas.

En combinación con nivolumab en el tratamiento del CCR avanzado en primera línea (CA2099ER) la incidencia de perforación GI fue de 1,3% (4/320) de pacientes tratados. Un caso fue de grado 3, dos de grado 4 y uno fue de grado 5 (mortal). Ha habido casos de perforaciones letales en el programa clínico de cabozantinib.

Encefalopatía hepática (ver sección “Advertencias especiales y precauciones de uso”)
En el estudio de CHC (CELESTIAL), se notificó encefalopatía hepática (encefalopatía hepática, encefalopatía, encefalopatía hiperamonémica) en el 5,6% de los pacientes tratados con cabozantinib (26/467); acontecimientos de grado 3-4 en el 2,8% y un (0,2%) acontecimiento de grado 5. La mediana del tiempo hasta el inicio fue de 5,9 semanas. No se notificaron casos de encefalopatía hepática en los estudios de CCR (METEOR y CABOSUN y CA2099ER).

Diarrea (ver sección “Advertencias especiales y precauciones de uso”)
En el estudio en CCR después de terapia dirigida con VEGF previa (METEOR), se notificó diarrea en el 74% de los pacientes con CCR tratados con cabozantinib (245/331); acontecimientos de grado 3-4 en el 11%. La mediana de tiempo hasta el inicio fue de 4,9 semanas.

En el estudio de CCR sin tratamiento previo (CABOSUN), se notificó diarrea en el 73% de los pacientes tratados con cabozantinib (57/78); acontecimientos de grado 3-4 en el 10%. En el estudio de CHC (CELESTIAL), se notificó diarrea en el 54% de los pacientes tratados con cabozantinib (251/467), acontecimientos de grado 3-4 en el 9,9%. La mediana de tiempo hasta el inicio de todos los acontecimientos fue de 4,1 semanas. La diarrea provocó modificaciones de la dosis, interrupciones y discontinuación en el 84/467 (18%), 69/467 (15%) y 5/467 (1%) de los sujetos, respectivamente.

En combinación con nivolumab en el tratamiento del CCR avanzado en primera línea (CA2099ER), la incidencia de diarrea se notificó en el 64,7% (207/320) de pacientes tratados; acontecimientos de grado 3-4 en el 8,4% (27/320). La mediana de tiempo hasta el inicio de los acontecimientos fue de 12,9 semanas. Hubo retraso y reducción de la dosis en un 26,3% (84/320) e interrupciones de dosis en un 2,2% (7/320) de pacientes con diarrea, respectivamente.

Fístulas (ver sección “Advertencias especiales y precauciones de uso”)
En el estudio en CCR después del tratamiento con una terapia previa dirigida al VEGF (METEOR), se notificaron fístulas en un 1,2% (4/331) de los pacientes tratados con cabozantinib, e incluyeron fístulas anales en un 0,6% (2/331) de estos pacientes. Uno de los acontecimientos fue de grado 3, el resto fue de grado 2. La mediana del tiempo hasta la aparición fue de 30,3 semanas.

En el estudio de CCR sin tratamiento previo (CABOSUN), no se notificaron casos de fístulas.

En el estudio de CHC (CELESTIAL), se notificaron fístulas en el 1,5% (7/467) de los pacientes con CHC. La mediana del tiempo hasta el inicio fue de 14 semanas.

En combinación con nivolumab en el tratamiento del CCR avanzado en primera línea (CA2099ER) la incidencia de fístula se notificó en 0,9% (3/320) de pacientes tratados y la intensidad fue de grado 1.

En el programa clínico con cabozantinib ha habido incidencias de fístulas letales.

Hemorragia (ver sección “Advertencias especiales y precauciones de uso”)

En el estudio en CCR después del tratamiento con una terapia previa dirigida al VEGF (METEOR), la incidencia de acontecimientos hemorrágicos graves (grado ≥ 3) fue de un 2,1% (7/331) en los pacientes con CCR tratados con cabozantinib. La mediana del tiempo hasta la aparición fue de 20,9 semanas

En el estudio de CCR sin tratamiento previo (CABOSUN), la incidencia de acontecimientos hemorrágicos graves (grado ≥ 3) fue de un 5,1% (4/78) en pacientes con CCR tratados con cabozantinib.

En el estudio de CHC (CELESTIAL), la incidencia de acontecimientos hemorrágicos graves (grado ≥ 3) fue del 7,3% en pacientes tratados con cabozantinib (34/467). La mediana del tiempo hasta el inicio fue de 9,1 semanas.

En combinación con nivolumab en el tratamiento del CCR avanzado en primera línea (CA2099ER) la incidencia de hemorragia $\geq$ grado 3 fue del 1,9% (6/320) de pacientes tratados.

Ha habido incidencias de hemorragias fatales en el programa clínico de cabozantinib.

Síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR)

No se notificaron casos de SEPR en los estudios METEOR O CABOSUN O CELESTIAL, pero se han notificado de forma rara casos de SEPR en otros estudios clínicos con cabozantinib (2/4872 sujetos: 0,04%).

Elevación de las enzimas hepáticas cuando cabozantinib se combina con nivolumab en CCR

En un ensayo clínico de pacientes con CCR previamente no tratados que recibieron cabozantinib en combinación con nivolumab, se observó una incidencia más alta de ALT elevada (10,1%) y AST elevada (8,2%) de grados 3 y 4 en relación a cabozantinib en monoterapia en pacientes con CCR avanzado (ALT elevada del 3,6% y AST elevada del 3,3% en el estudio METEOR). La mediana de tiempo hasta la aparición de ALT o AST elevadas de grado > 2 fue de 10,1 semanas (rango: 2 a 106,6 semanas, n=85). En pacientes con ALT o AST elevadas de grado > 2 las elevaciones se resolvieron hasta grado 0-1 en un 91% con una mediana de tiempo hasta la resolución de 2,29 semanas (rango: 0,4 a 108,1 semanas).

Entre los 45 pacientes con elevación de ALT o AST de grado ≥ 2 que reanudaron el tratamiento con cabozantinib (n=10) o con nivolumab (n=10) administrados en monoterapia o con ambos (n=25), se observó recurrencia de elevación de ALT o AST de grado ≥ 2 en 4 pacientes tratados con cabozantinib, en 3 pacientes tratados con nivolumab y en 8 pacientes que recibieron cabozantinib y nivolumab.

Hipotiroidismo

En el estudio en CCR tras terapia previa dirigida a VEGF (METEOR), la incidencia de hipotiroidismo fue del 21% (68/331).

En el estudio en CCR sin tratamiento previo (indicación no aprobada en Colombia, CABOSUN), la incidencia de hipotiroidismo fue del 23% (18/78) en los pacientes con CCR tratados con cabozantinib.

En el estudio en CHC (CELESTIAL), la incidencia de hipotiroidismo fue del 8,1% (38/467) en los pacientes tratados con cabozantinib y los acontecimientos de grado 3 en el 0,4% (2/467).

En combinación con nivolumab en el tratamiento de primera línea del CCR avanzado (CA2099ER) la incidencia de hipotiroidismo fue del 35,6% (114/320) de pacientes tratados.

Notificación de sospecha de reacciones adversas

El reporte de sospecha de reacciones adversas luego de la autorización del medicamento, es importante. Permite un continuo monitoreo del balance beneficio/riesgo del producto medicinal.

Los profesionales de la salud deben reportar cualquier sospecha de reacciones adversas (Ver datos correspondientes a su país, al final de este prospecto).

SOBREDOSIFICACIÓN

No existe un tratamiento específico para la sobredosis de cabozantinib. No se han establecido los posibles síntomas de sobredosis.

En caso de sospecha de sobredosis, se suspenderá la administración de cabozantinib y se instaurará tratamiento de soporte. Los parámetros metabólicos de las pruebas clínicas de laboratorio deben supervisarse con una periodicidad semanal como mínimo, o la que se considere apropiada para evaluar cualquier posible tendencia de cambio. Las reacciones adversas asociadas con la sobredosis deben tratarse sintomáticamente.

Interacciones:

Efecto de otros medicamentos sobre Cabozantinib

Inhibidores e inductores de CYP3A4

La administración de ketoconazol, inhibidor potente de CYP3A4 (400 mg diarios durante 27 días), a voluntarios sanos redujo el aclaramiento de cabozantinib (un 29%) e incrementó la exposición plasmática (AUC) de dosis únicas de cabozantinib un 38 %. Por consiguiente, la administración conjunta de inhibidores potentes de CYP3A4 (p. ej., ritonavir, itraconazol, eritromicina, claritromicina, jugo de pomelo) y cabozantinib debe hacerse con precaución. La administración de rifampicina, inductor potente de CYP3A4 (600 mg diarios durante 31 días), a voluntarios sanos incrementó el aclaramiento de cabozantinib (4,3 veces) y redujo la exposición plasmática (AUC) de dosis únicas de cabozantinib un 77%. Por consiguiente, se debe evitar la administración conjunta crónica de inductores potentes de CYP3A4 (p. ej., fenitoína, carbamazepina, rifampicina, fenobarbital o remedios naturales con hierba de San Juan [*Hypericum perforatum*]) con cabozantinib.

Agentes modificadores del pH gástrico

La administración conjunta del inhibidor de la bomba de protones (IBP) esomeprazol (40 mg diarios durante 6 días) con una dosis única de 100 mg de cabozantinib a voluntarios sanos no provocó ningún efecto clínicamente significativo sobre la exposición plasmática (AUC) de cabozantinib. No está indicado el ajuste de la dosis al administrar de forma

conjunta agentes modificadores del pH gástrico (como IBP, antagonistas de los receptores H₂, y antiácidos) con cabozantinib.

Inhibidores de MRP2

Los datos de estudios in vitro demuestran que cabozantinib es un sustrato de MRP2. Por lo tanto, la administración de inhibidores de MRP2 puede provocar elevaciones de las concentraciones plasmáticas de cabozantinib.

Quelantes de las sales biliares

Los quelantes de las sales biliares, como la colestiramina y el colesevelam, pueden interactuar con cabozantinib y afectar a la absorción (o reabsorción), ocasionando una reducción potencial de la exposición (ver “Propiedades farmacocinéticas”). Se desconoce la importancia clínica de estas interacciones potenciales.

Efecto de cabozantinib sobre otros medicamentos

No se ha investigado el efecto de cabozantinib sobre la farmacocinética de esteroides anticonceptivos. Dado que no puede garantizarse que no se produzcan cambios sobre el efecto anticonceptivo, se recomienda utilizar un método anticonceptivo adicional, como un método de barrera.

El efecto de cabozantinib en la farmacocinética de warfarina no se ha estudiado. Puede ser posible una interacción con warfarina. En caso de que se suministre dicha combinación, se deben monitorizar los valores de INR.

Sustratos de la glucoproteína P

Cabozantinib fue inhibidor (IC₅₀ = 7,0 µM), pero no sustrato, de las actividades de transporte de la glucoproteína P (Pgp) en un sistema de ensayo bidireccional con células MDCK-MDR1. Por consiguiente, cabozantinib puede tener el potencial de incrementar las concentraciones plasmáticas de sustratos de Pgp administrados de forma conjunta. Se debe prevenir a los pacientes acerca del uso de sustratos de Pgp (p. ej., fexofenadina, aliskiren, ambrisentan, dabigatran etexilato, digoxina, colchicina, maraviroc, posaconazol, ranolazina, saxagliptina, sitagliptina, talinolol, tolvaptán) mientras reciban cabozantinib.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/Anticoncepción en hombres y mujeres

Se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil que eviten quedar embarazadas durante el tratamiento con cabozantinib. Igualmente, las parejas de sexo femenino de pacientes varones que reciban cabozantinib también deben evitar quedar embarazadas. Tanto los pacientes de ambos sexos como sus parejas deben usar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y, como mínimo, hasta cuatro meses después de completar el tratamiento. Dado que los anticonceptivos orales posiblemente no pueden considerarse “métodos anticonceptivos eficaces”, deben utilizarse junto con otro método, como un método de barrera (ver “Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción”).

Embarazo

No existen estudios de administración de cabozantinib a mujeres embarazadas. Los estudios en animales han demostrado la existencia de efectos embriofetales y

teratogénicos (ver “Datos preclínicos de seguridad”). Se desconoce el riesgo en seres humanos. No se debe utilizar cabozantinib durante el embarazo a no ser que la situación clínica de la mujer requiera tratamiento con cabozantinib.

Lactancia

Se desconoce si cabozantinib y/o cualquiera de sus metabolitos se excretan en la leche materna. Debido al riesgo potencial para el lactante, las madres deben interrumpir la lactancia durante el tratamiento con cabozantinib y, como mínimo, hasta cuatro meses después de completar el tratamiento.

Fertilidad

No se dispone de datos sobre la fertilidad humana. Basándose en datos de seguridad preclínicos, el tratamiento con cabozantinib puede afectar a la fertilidad de ambos sexos (ver “Datos preclínicos de seguridad”). Se debe aconsejar a los pacientes de ambos sexos que se asesoren y consideren la adopción de medidas de preservación de la fertilidad antes de iniciar el tratamiento.

Conducción de vehículos o realización de tareas riesgosas

La influencia de cabozantinib sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es baja. Con el tratamiento con cabozantinib se han asociado reacciones adversas como fatiga y debilidad. Por consiguiente, se debe recomendar precaución al conducir o utilizar máquinas.

Dosificación y Grupo etario:

Posología

El tratamiento con CABOMETYX® se debe iniciar por un médico con experiencia en la administración de medicamentos antineoplásicos.

Cabometyx como monoterapia

La dosis recomendada de CABOMETYX® para tratamiento de carcinoma de células renales es de 60 mg una vez al día. El tratamiento se mantendrá hasta que el paciente deje de beneficiarse clínicamente del tratamiento o hasta que se produzcan niveles de toxicidad inaceptables.

Cabometyx en combinación con nivolumab en el CCR avanzado en primera línea

La dosis recomendada de CABOMETYX es 40 mg diarios en combinación con nivolumab administrado por vía intravenosa a 240 mg cada 2 semanas o 480 mg cada 4 semanas. El tratamiento debe continuar hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. El tratamiento con nivolumab debe continuar hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable, o hasta 24 meses en pacientes sin progresión de la enfermedad (para la posología, consulte la ficha técnica de nivolumab).

Modificación del tratamiento

El manejo de las sospechas de reacciones adversas puede requerir la interrupción temporal del tratamiento y/o la reducción de la dosis del tratamiento con CABOMETYX®

(ver la Tabla 1). Cuando sea necesario reducir la dosis, se recomienda hacerlo a 40 mg diarios, y después a 20 mg diarios.

Cuando Cabometyx se administra en combinación con nivolumab, se recomienda reducir la dosis a 20 mg de Cabometyx diarios, y posteriormente a 20 mg en días alternos (para la modificación del tratamiento recomendada para nivolumab, consulte la ficha técnica de nivolumab).

Se recomienda la interrupción de la administración para tratar toxicidades de grado 3 o superior, o toxicidades intolerables de grado 2, según la clasificación Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE, por sus siglas en inglés). Se recomienda reducir la dosis en caso de eventos que, de persistir, podrían volverse graves o intolerables.

Si un paciente olvida tomar una dosis, no debe tomar esa dosis olvidada si faltan menos de 12 horas antes de la siguiente dosis.

Tabla 1: Modificaciones recomendadas de la dosis de CABOMETYX® según las reacciones adversas

Reacción adversa e intensidad	Modificación del tratamiento
Reacciones adversas de grado 1 y de grado 2 que sean tolerables y se puedan manejar fácilmente.	Habitualmente no se precisa ningún ajuste de la dosis. Considerar complementar con medidas terapéuticas de apoyo según lo indicado.
Reacciones adversas de grado 2 que sean intolerables y que no se puedan tratar con una reducción de la dosis o medidas terapéuticas de apoyo	Interrumpir el tratamiento hasta que la reacción adversa se resuelva hasta considerarse de grado ≤ 1 . Complementar con medidas terapéuticas de apoyo según lo indicado. Considerar reiniciar el tratamiento con una dosis
Reacciones adversas de grado 3 (a excepción de anomalías de laboratorio sin relevancia clínica).	Interrumpir el tratamiento hasta que la reacción adversa se resuelva hasta considerarse de grado ≤ 1 . Complementar con medidas terapéuticas de apoyo según lo indicado. Reiniciar el tratamiento con una dosis reducida
Reacciones adversas de grado 4 (a excepción de anomalías de laboratorio sin relevancia clínica)	Interrumpir el tratamiento. Instaurar medidas terapéuticas adecuadas. Si la reacción adversa se resuelve hasta considerarse de grado ≤ 1 , reiniciar el tratamiento con una dosis reducida. Si la reacción adversa no se resuelve, interrumpir permanentemente la administración de CABOMETYX®.
Elevación de las enzimas hepáticas para pacientes con CCR tratados con CABOMETYX® en combinación con nivolumab	
ALT o AST > 3 veces el LSN pero ≤ 10 veces el LSN sin bilirrubina total simultánea ≥ 2 veces el LSN	Interrumpir CABOMETYX y nivolumab hasta que estas reacciones adversas se hayan resuelto a Grado ≤ 1 Se puede valorar la terapia con corticosteroides si se sospecha de reacción inmuno-relacionada (consultar la ficha técnica de nivolumab). Después de la recuperación se puede valorar reiniciar con un único medicamento o secuencialmente con ambos medicamentos. Si se reinicia con nivolumab, consultar la ficha

ALT o AST > 10 veces el LSN o > 3 veces el LSN
con bilirrubina total simultánea ≥ 2 veces el LSN

Discontinuar de forma permanente CABOMETYX
y nivolumab.
Se puede valorar la terapia con corticosteroides
si se sospecha de reacción inmuno-relacionada
(consultar la ficha técnica de nivolumab).

Nota: La clasificación de los grados de toxicidad está de conformidad con los criterios de terminología del National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Versión 4.0 (NCI-CTCAE v4)

Medicamentos concomitantes

Se deben usar con precaución los medicamentos concomitantes que sean inhibidores potentes de CYP3A4. Se debe evitar el uso crónico concomitante de inductores potentes de CYP3A4 (ver “Advertencias y Precauciones especiales de empleo” e “Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción”).

Se debe considerar la selección de un medicamento concomitante alternativo cuyo potencial de inducción o inhibición de CYP3A4 sea bajo o nulo.

Poblaciones especiales

Personas de edad avanzada

No se recomienda un ajuste específico de la dosis de cabozantinib en pacientes de edad avanzada (≥ 65 años).

Raza

Existe poca experiencia de uso en pacientes no caucásicos.

Insuficiencia renal

Cabozantinib se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Cabozantinib no está recomendado en pacientes con insuficiencia renal grave, ya que no se ha establecido su seguridad y eficacia en esta población.

Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática leve no se requiere ajuste de dosis. Dado que solo se dispone de datos limitados para pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child Plugh B), no se pueden realizar recomendaciones de dosis. En estos pacientes se recomienda una estrecha monitorización de la seguridad global (ver las secciones advertencias especiales y precauciones de uso y propiedades farmacocinéticas). No existe experiencia clínica en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child Plugh C), por lo que cabozantinib no está recomendado en estos pacientes (ver sección de propiedades farmacocinéticas).

Pacientes con insuficiencia cardíaca

Los datos disponibles en pacientes con insuficiencia cardíaca son limitados. No es posible hacer recomendaciones de dosificación específicas.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de cabozantinib en niños y adolescentes menores de 18 años. No hay datos disponibles al respecto.

Modo de administración

CABOMETYX® es para administración por vía oral. Los comprimidos se deben tragar enteros y sin triturar. Se deben dar instrucciones a los pacientes para que no ingieran ningún alimento durante al menos 2 horas antes de tomar CABOMETYX® y una hora después de hacerlo.

Por último, el interesado debe ajustar el inserto y la información para prescribir al presente concepto.

3.4.1.2 CABOMETYX® 60 MG

Expediente : 20172869
Radicado : 20221104503 / 20231233008
Fecha : 30/08/2023
Interesado : Ipsen Colombia S.A.S

Composición:

CABOMETYX 60 mg: CABOZANTINIB (S)-MALATO 76,03 mg EQUIVALENTE A CABOZANTINIB BASE 60 mg.

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Cabometyx está indicado para el tratamiento del carcinoma de células renales (CCR) avanzado en adultos con ECOG 0-1 después del tratamiento con una terapia previa dirigida al factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF, por sus siglas en inglés).

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2023004271 emitido mediante Acta No. 15 del 2022, numeral 3.4.1.5. SEMNNIMB, la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación y grupo etario
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado presenta respuesta a los requerimientos emitido mediante Acta No. 09 del 2023 primera parte SEMNNIMB, numeral 3.4.1.5., con el fin de continuar con

114

Acta No. 27 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

la aprobación del medicamento Cabometyx® 60 mg, principio cabozantinib, en la nueva indicación: “Carcinoma avanzado de Células Renales: CABOMETYX®, en combinación con nivolumab, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con carcinoma de células renales avanzado (RCC, por sus siglas en inglés. Sin embargo, en las Acta No. 14 de 2023 SEMNNIMB numeral 3.4.1.1., Acta No. 21 de 2024 SEMNNIMB numeral 3.8.1., se hizo la aclaración, en el sentido de aprobar la indicación solicitada.

En consecuencia, la Sala recomienda aprobar los productos Cabometyx® 20 mg, 40 mg y 60 mg (Cabozantinib) con la siguiente información así:

Composición:

Cada tableta recubierta contiene (S)-malato de cabozantinib, equivalente a 20 mg de cabozantinib

Cada tableta recubierta contiene (S)-malato de cabozantinib, equivalente a 40 mg de cabozantinib

Cada tableta recubierta contiene: (S)-malato de cabozantinib, equivalente a 60 mg de cabozantinib

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Carcinoma de Células Renales (CCR):

- CABOMETYX® está indicado como monoterapia en el tratamiento de carcinoma de células renales (CCR) avanzado en adultos con ECOG 0-1 después del tratamiento con una terapia previa dirigida al factor de crecimiento endotelial vascular.
- CABOMETYX®, en combinación con nivolumab, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con carcinoma de células renales avanzado.

Contraindicaciones:

Pacientes con hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y Advertencias:

Advertencias especiales y precauciones de uso

Dado que la mayoría de las reacciones adversas pueden manifestarse en las fases iniciales del tratamiento, el médico debe evaluar al paciente cuidadosamente durante las primeras ocho semanas de tratamiento para determinar si está justificado modificar la dosis. Entre las reacciones que se manifiestan generalmente de forma precoz se incluyen: hipocalcemia, hipopotasemia, trombocitopenia, hipertensión, síndrome de eritrodisestesia

115

Acta No. 27 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

palmo-plantar (epp), proteinuria, y reacciones adversas gastrointestinales (dolor abdominal, inflamación de mucosas, estreñimiento, diarrea, vómitos).

El manejo de las sospechas de reacciones adversas puede requerir de forma temporal la interrupción o reducción de la dosis de la terapia con cabozantinib (ver la sección posología y método de administración).

En el carcinoma de células renales después del tratamiento con una terapia previa dirigida al factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), las reducciones de dosis y las interrupciones de dosis a consecuencia de un acontecimiento adverso (AA) se produjeron en un 59,8% y 70%, respectivamente, de los pacientes tratados con cabozantinib en el ensayo clínico pivotal (meteor). En el 19,3% de los pacientes se precisaron dos reducciones de dosis. La mediana de tiempo hasta la primera reducción de dosis fue de 55 días, y hasta la primera interrupción de dosis fue de 38 días.

En el carcinoma de células renales sin tratamiento previo, indicación no aprobada en Colombia, las reducciones de dosis y las interrupciones de dosis se produjeron en un 46% y un 73%, respectivamente, de los pacientes tratados con cabozantinib en el ensayo clínico (CABOSUN).

Cuando cabozantinib se administra en combinación con nivolumab en el carcinoma de células renales avanzado de primera línea, la reducción de la dosis y la interrupción de la dosis de cabozantinib a consecuencia de un AA se produjo en un 54,1% y un 73,4% de pacientes en el ensayo clínico (CA2099ER). Se precisaron dos reducciones de dosis en el 9,4% de pacientes. La mediana de tiempo hasta la primera reducción de dosis fue de 106 días, y hasta la primera interrupción de dosis fue de 68 días.

Efectos hepáticos

Se han observado con frecuencia anomalías en las pruebas de función hepática (aumentos en la alanina aminotransferasa [ALT], aspartato aminotransferasa [AST] y bilirrubina) en pacientes tratados con cabozantinib. Se recomienda realizar pruebas de función hepática (ALT, AST y bilirrubina) antes del inicio del tratamiento con cabozantinib y controlarlo de cerca durante el tratamiento. Para los pacientes con desmejora de las pruebas de función hepática que se consideran relacionadas con el tratamiento con cabozantinib (es decir, donde no hay una causa alternativa), se debe seguir el consejo de modificación de la dosis en la Tabla 1 (ver “Posología/Dosificación – Modo de Administración”).

Cuando cabozantinib se administra en combinación con nivolumab, se ha notificado mayor frecuencia de elevaciones de ALT y AST de grado 3 y 4 relacionados con la monoterapia con cabozantinib en pacientes con CCR avanzado (ver la sección REACCIONES ADVERSAS). Deben controlarse las enzimas hepáticas antes del inicio del tratamiento y periódicamente a lo largo del mismo. Se deben seguir las guías de manejo clínico para ambos medicamentos (ver sección Posología y método de administración y consultar la ficha técnica de nivolumab).

El cabozantinib se elimina principalmente por vía hepática. Se recomienda un control más estricto de la seguridad general en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (ver secciones “Posología/Dosificación – Modo de Administración” y “Farmacocinética”).

Una mayor proporción relativa de pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B) desarrolló encefalopatía hepática con el tratamiento con cabozantinib. Cabometyx no se recomienda para uso en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C), (ver sección Posología y método de administración)

Perforaciones y fístulas

Se han observado perforaciones y fístulas gastrointestinales (gi) graves, en ocasiones mortales, con cabozantinib. Los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (p. Ej., enfermedad de crohn, colitis ulcerosa, peritonitis, diverticulitis, o apendicitis), infiltración tumoral en el tracto gastrointestinal, o complicaciones de intervenciones gastrointestinales anteriores (especialmente si están asociadas con el retraso de la cicatrización o una cicatrización incompleta) se deben evaluar cuidadosamente antes de iniciar el tratamiento con cabozantinib y monitorizar atentamente con posterioridad para detectar la aparición de síntomas de perforaciones y fístulas, incluidos abscesos y sepsis. La incidencia de diarrea persistente o recurrente durante el tratamiento puede suponer un factor de riesgo para el desarrollo de fístula anal. La administración de cabozantinib debe interrumpirse en pacientes que sufran una perforación o fístula gastrointestinal que no pueda ser tratada de forma adecuada.

Transtornos Gastrointestinales

Algunas de las reacciones adversas gastrointestinales reportadas con más frecuencia fueron diarrea, náuseas/vómitos, disminución del apetito y estomatitis/dolor bucal (ver sección “Reacciones Adversas”). Se debe establecer un tratamiento médico inmediato, incluida la atención de apoyo con antieméticos, antidiarreicos o antiácidos, para prevenir la deshidratación, los desequilibrios electrolíticos y la pérdida de peso. Se debe considerar la interrupción o reducción de la dosis, o la suspensión permanente de cabozantinib en caso de reacciones adversas gastrointestinales significativas persistentes o recurrentes (ver Tabla 1).

Eventos Tromboembólicos

Se han observado episodios de tromboembolismo venoso, incluido tromboembolismo pulmonar, y casos de tromboembolismo arterial con cabozantinib. Cabozantinib se debe utilizar con precaución en pacientes con riesgo o con antecedentes de este tipo de acontecimientos. Cabozantinib se debe interrumpir en pacientes que desarrollen infarto de miocardio agudo o cualquier otra complicación tromboembólica arterial clínicamente significativa.

Hemorragia

Se han observado casos de hemorragia grave con la utilización de cabozantinib. Los pacientes que presenten antecedentes de sangrado considerable antes del inicio del tratamiento se deben evaluar cuidadosamente antes de iniciar el tratamiento con cabozantinib. No se debe administrar cabozantinib a pacientes que presenten hemorragias considerables o estén en riesgo de sufrirlas.

El estudio de cabozantinib en combinación con nivolumab en primera línea en CCR avanzado (CA2099ER) excluyó pacientes con anticoagulantes a dosis terapéuticas.

Aneurismas y disecciones arteriales

El uso de inhibidores de la ruta del VEGF en pacientes con o sin hipertensión puede promover la formación de aneurismas y/o disecciones arteriales. Antes de iniciar cabozantinib, se debe considerar cuidadosamente este riesgo en pacientes con factores de riesgo como hipertensión o antecedentes de aneurisma.

Complicaciones en la Cicatrización

Se han observado complicaciones en la cicatrización con la utilización de cabozantinib. Si es posible, el tratamiento con cabozantinib se debe interrumpir como mínimo 28 días antes de la fecha de intervenciones quirúrgicas programadas, incluida cirugía dental. La decisión de reiniciar el tratamiento con cabozantinib después de la intervención, se debe basar en la evaluación clínica de que se produzca una cicatrización adecuada de la herida. La administración de cabozantinib se debe interrumpir en pacientes con complicaciones de cicatrización de las heridas que requieran intervención médica.

Hipertensión

Se han observado casos de hipertensión con la utilización de cabozantinib. La presión arterial debe estar bien controlada antes de iniciar el tratamiento con cabozantinib. Durante el tratamiento con cabozantinib, todos los pacientes deben monitorizarse para detectar la aparición de hipertensión, que se tratará si es necesario con tratamiento antihipertensivo estándar. La dosis de cabozantinib se debe reducir en caso de hipertensión persistente pese al uso de antihipertensivos. La administración de cabozantinib se debe interrumpir en caso de hipertensión grave y persistente pese al uso de tratamiento antihipertensivo y reducción de la dosis de cabozantinib. La administración de cabozantinib se debe interrumpir en caso de crisis hipertensiva.

Osteonecrosis

Se han observado casos de osteonecrosis mandibular (ONM) con la utilización de cabozantinib. Antes de iniciar el tratamiento con cabozantinib, se debe realizar un examen oral, que debe repetirse periódicamente durante el tratamiento. Se deben proporcionar instrucciones sobre higiene oral a los pacientes. Si es posible, el tratamiento con cabozantinib debe suspenderse como mínimo 28 días antes de la fecha programada para procedimientos odontológicos invasivos o cirugía odontológica. Se debe proceder con precaución en el caso de pacientes que reciban agentes asociados con la osteonecrosis mandibular, como los bisfosfonatos. La administración de cabozantinib se debe interrumpir en pacientes que experimenten ONM.

Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar (SEPP)

Se han observado casos de síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar con la utilización de cabozantinib. Si el sepp es grave, se debe considerar la interrupción del tratamiento con cabozantinib. El tratamiento con cabozantinib debe reanudarse a la dosis más baja una vez que el SEPP se ha resuelto hasta grado 1.

Proteinuria

Se han observado casos de proteinuria con la utilización de cabozantinib. Los niveles de proteína en la orina se deben monitorizar con regularidad durante el tratamiento con

cabozantinib. La administración de cabozantinib se debe interrumpir en pacientes que desarrollen síndrome nefrótico.

Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible

Se han observado casos de síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR), también conocido como síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR), con la utilización de cabozantinib. Este síndrome se debe considerar en cualquier paciente que presente múltiples síntomas, incluidos convulsiones, cefalea, trastornos visuales, confusión o función mental alterada. El tratamiento con cabozantinib se debe interrumpir en pacientes con SLPR.

Prolongación del intervalo QT

Cabozantinib se debe utilizar con precaución en pacientes con antecedentes de prolongación del intervalo QT, pacientes que estén tomando medicamentos antiarrítmicos, o pacientes con enfermedad cardíaca preexistente relevante, bradicardia, o trastornos electrolíticos. Cuando se utiliza cabozantinib, se debe considerar la monitorización periódica con ecg durante el tratamiento y de electrolitos (calcio, potasio y magnesio séricos).

Alteración tiroidea

En todos los pacientes se recomienda la medición inicial en laboratorio de la función tiroidea. Los pacientes con hipotiroidismo o hipertiroidismo preexistente se deben tratar según la práctica clínica estándar antes del inicio del tratamiento con cabozantinib. Todos los pacientes se deben vigilar estrechamente para detectar signos y síntomas de alteración tiroidea durante el tratamiento con cabozantinib. La función tiroidea se debe controlar periódicamente durante el tratamiento con cabozantinib. Los pacientes que desarrollan alteración tiroidea deben tratarse según práctica clínica estándar.

Anomalías en las pruebas bioquímicas de laboratorio

Cabozantinib se ha asociado con una mayor incidencia de anomalías electrolíticas (que incluyen hipo e hiperpotasemia, hipomagnesemia, hipocalcemia, hiponatremia). Se recomienda controlar los parámetros bioquímicos durante el tratamiento con cabozantinib y, si es necesario, instaurar la terapia restitutiva adecuada de acuerdo con la práctica clínica habitual. Los casos de encefalopatía hepática en pacientes con CHC se pueden atribuir al desarrollo de alteraciones electrolíticas. Se debe considerar la interrupción o reducción de dosis o la interrupción permanente de cabozantinib en caso de anomalías significativas persistentes o recurrentes (ver Tabla 1).

Inductores e inhibidores de CYP3A4

Cabozantinib es un sustrato de CYP3A4. La administración conjunta de cabozantinib con ketoconazol, un potente inhibidor de CYP3A4, dio como resultado un incremento en la exposición plasmática de cabozantinib. Se debe proceder con precaución cuando cabozantinib se administre de forma conjunta con agentes que sean inhibidores potentes de CYP3A4. La administración conjunta de cabozantinib con rifampicina, un potente inductor de CYP3A4, dio como resultado una reducción de la exposición plasmática de cabozantinib. Por consiguiente, se debe evitar la administración crónica de agentes que

sean inductores potentes de CYP3A4 con cabozantinib (ver secciones “Posología/Dosificación – Modo de Administración” e “Interacciones”).

Sustratos de la glucoproteína P

Cabozantinib fue inhibidor ($IC_{50} = 7,0 \text{ nM}$), pero no sustrato, de las actividades de transporte de la glucoproteína P (PGP), en un sistema de ensayo bidireccional con células MDCK-MDR1. Por consiguiente, cabozantinib puede tener el potencial de incrementar las concentraciones plasmáticas de sustratos de PGP administrados de forma conjunta. Se debe advertir a los pacientes, acerca del uso de sustratos de PGP (p. Ej., fexofenadina, aliskiren, ambrisentan, dabigatran etexilato, digoxina, colchicina, maraviroc, posaconazol, ranolazina, saxagliptina, sitagliptina, talinolol, tolvaptán) mientras reciban cabozantinib (ver “Interacciones”).

Inhibidores de MRP2

La administración de inhibidores de MRP2 puede provocar elevaciones de las concentraciones plasmáticas de cabozantinib. Por lo tanto, se debe tener precaución en la administración concomitante de inhibidores de MRP2 (como ciclosporina, efavirenz o emtricitabina) (ver sección “Interacciones”).

Advertencias sobre excipientes

Lactosa: Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa, no deben tomar este medicamento.

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

Reacciones adversas:

Cabozantinib como monoterapia

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes graves asociadas con el medicamento en la población con CCR son: son dolor abdominal, diarrea, náuseas, hipertensión, embolismo, hiponatremia, embolismo pulmonar, vómitos, deshidratación, fatiga, astenia, apetito disminuido, trombosis venosa profunda, mareos, hipomagnesemia y síndrome de eritrodisestesia palmoplantar (SEPP).

Las reacciones adversas más frecuentes de cualquier grado (experimentadas al menos por el 25% de pacientes) en la población con CCR incluyeron: diarrea, fatiga, náuseas, apetito disminuido, SEPP, hipertensión, peso disminuido, vómitos, disgeusia, estreñimiento y AST elevada. Se observó mayor frecuencia de hipertensión en la población con CCR sin tratamiento previo (67%) comparado con los pacientes con CCR después del tratamiento previo con una terapia dirigida al VEGF (37%).

Las reacciones adversas graves más frecuentes en la población de CHC (incidencia $\geq 1\%$) son encefalopatía hepática, astenia, fatiga, SEPP, diarrea, hiponatremia, vómitos, dolor abdominal y trombocitopenia.

Las reacciones adversas más frecuentes de cualquier grado (experimentadas por al menos el 25% de los pacientes) en la población de CHC incluyeron diarrea, apetito disminuido, SEPP, fatiga, náuseas, hipertensión y vómitos.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas identificadas en los ensayos clínicos de cabozantinib o notificadas con el uso de cabozantinib tras su comercialización se listan en la Tabla 2 según la clasificación de órganos del sistema MedDRA y por frecuencias. Las frecuencias se basan en todos los grados y su definición es la siguiente: muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); desconocido (no se puede estimar a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencias, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 2: Reacciones adversas al medicamento (RAM) comunicadas en los ensayos clínicos o con el uso tras su comercialización en pacientes tratados con cabozantinib en monoterapia

Infecciones e infestaciones	
Frecuentes	absceso
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Muy frecuentes	anemia, trombocitopenia
Frecuentes	neutropenia, linfopenia
Trastornos endocrinos	
Muy frecuentes	hipotiroidismo
Trastornos del metabolismo y la nutrición	
Muy frecuentes	apetito disminuido, hipomagnesemia, hipopotasemia, hipoalbuminemia
Frecuentes	deshidratación, hipofosfatemia, hiponatremia, hipocalcemia, hiperpotasemia, hiperbilirrubinemia, hiperglucemia, hipoglucemia,
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes	disgeusia, mareos, cefalea
Frecuentes	neuropatía periférica ^a
Poco frecuentes	convulsiones, accidente cerebrovascular
No conocida	síndrome de encefalopatía reversible posterior
Trastornos del oído y del laberinto	
Frecuentes	tinnitus

Trastornos cardíacos	
No conocida	Infarto de miocardio
Trastornos vasculares	
Muy frecuentes	hipertensión, hemorragia ^{b*}
Frecuentes	trombosis venosa ^c ; trombosis arterial
Poco frecuentes	crisis hipertensiva
No conocida	aneurismas y disecciones arteriales
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	
Muy frecuentes	disfonía, disnea, tos
Frecuentes	Embolia pulmonar
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes	diarrea [*] , náuseas, vómitos, estomatitis, estreñimiento, dolor abdominal, dispepsia
Frecuentes	perforación gastrointestinal [*] , pancreatitis, fistula [*] , enfermedad por reflujo gastroesofágico, hemorroides, dolor oral, boca seca, disfagia, glosodinia
Trastornos hepatobiliares	
Frecuentes	encefalopatía hepática [*]
Poco frecuentes	hepatitis colestática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy frecuentes	síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, erupción
Frecuentes	prurito, alopecia, piel seca, dermatitis acneiforme, cambios de color del pelo, hiperqueratosis, eritema
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Muy frecuentes	dolor en extremidades
Frecuentes	espasmos musculares, artralgia
Poco frecuentes	osteonecrosis de la mandíbula
Trastornos renales y urinarios	
Frecuentes	proteinuria
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy frecuentes	fatiga, inflamación de las mucosas, astenia, edema periférico
Frecuentes	dolor, dolor torácico
Exploraciones complementarias^d	
Muy frecuentes	peso disminuido, ALT sérica elevada, AST sérica elevada
Frecuentes	ALP en sangre elevada, GGT elevada, creatinina en sangre elevada, amilasa elevada, lipasa elevada, colesterol en sangre elevado, aumento de triglicéridos en sangre
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	
Frecuentes	complicaciones en la cicatrización de las heridas ^e

* Para mayor caracterización Ver sección “Reacciones Adversas en la descripción de reacciones adversas seleccionadas”

^aIncluyendo polineuropatía; La neuropatía periférica es principalmente sensorial.

^bIncluida la epistaxis como la reacción adversa notificada con mayor frecuencia

^cToda la trombosis venosa, incluida la trombosis venosa profunda

^dBasado en las reacciones adversas notificadas

^eDeterioro de la cicatrización y complicación en el lugar de la incisión y dehiscencia de la herida.

Cabozantinib en combinación con nivolumab en CCR avanzado en primera línea

Resumen del perfil de seguridad

Cuando se administra cabozantinib en combinación con nivolumab, consultar la ficha técnica de nivolumab antes de iniciar el tratamiento. Para información adicional sobre el perfil de seguridad de nivolumab en monoterapia, consultar la ficha técnica de nivolumab. En los datos agrupados de cabozantinib 40 mg diarios en combinación con nivolumab 240 mg cada dos semanas en CCR (n =320), con un seguimiento mínimo de 16 meses, las reacciones adversas graves más frecuentes (incidencia $\geq 1\%$) son diarrea, neumonitis, embolismo pulmonar, neumonía, hiponatremia, fiebre, insuficiencia suprarrenal, vómitos, deshidratación.

Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 25\%$) son diarrea, fatiga, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, estomatitis, dolor musculoesquelético, hipertensión, erupción, hipotiroidismo, disminución del apetito, náuseas, dolor abdominal. La mayoría de las reacciones adversas fueron leves y moderadas (Grados 1 o 2).

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas identificadas en el estudio clínico de cabozantinib en combinación con nivolumab se listan en la Tabla 3, según la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA y por frecuencias. Las frecuencias se basan en todos los grados y su definición es la siguiente: muy frecuentes muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); desconocido (no se puede estimar a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencias, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 3: Reacciones adversas con cabozantinib en combinación con Nivolumab

Infecciones e infestaciones	
Muy frecuentes	infección respiratoria del tracto superior
Frecuentes	neumonía
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Frecuentes	eosinofilia
Trastornos del sistema inmunológico	
Frecuentes	hipersensibilidad (incluyendo reacción anafiláctica)
Poco frecuentes	reacción de hipersensibilidad relacionada con la perfusión
Trastornos endocrinos	
Muy frecuentes	hipotiroidismo, hipertiroidismo
Frecuentes	insuficiencia suprarrenal
Poco frecuentes	hipofisitis, tiroiditis
Trastornos del metabolismo y la nutrición	
Muy frecuentes	disminución del apetito
Frecuentes	deshidratación
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes	disgeusia, mareos, cefalea
Frecuentes	neuropatía periférica

Poco frecuentes	encefalitis autoinmune, síndrome Guillain-Barré, síndrome miasténico
Trastornos del oído y del laberinto	
Frecuentes	tinnitus
Trastornos oculares	
Frecuentes	ojo seco, visión borrosa
Poco frecuentes	uveitis
Trastornos cardíacos	
Frecuentes	fibrilación auricular, taquicardia
Poco frecuente	miocarditis
Trastornos vasculares	
Muy frecuentes	hipertensión
Frecuentes	trombosis ^a
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	
Muy frecuentes	disfonía, disnea, tos
Frecuentes	neumonitis, embolismo pulmonar, epistaxis, derrame pleural
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes	diarrea, vómitos, náuseas, estreñimiento, estomatitis, dolor abdominal, dispepsia
Frecuentes	colitis, gastritis, dolor bucal, boca seca, hemorroides
Poco frecuentes	pancreatitis, perforación del intestino delgado ^b , glosodinia
Trastornos hepato biliares	
Frecuentes	hepatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy frecuentes	síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, erupción ^c , prurito
Frecuentes	alopecia, piel seca, eritema, cambio de color del pelo
Poco frecuentes	psoriasis, urticaria
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Muy frecuentes	dolor musculoesquelético ^d , artralgia, espasmo muscular,
Frecuentes	artritis
Poco frecuentes	miopatía, osteonecrosis de la mandíbula, fistula
Trastornos renales y urinarios	
Muy frecuentes	proteinuria
Frecuentes	insuficiencia renal, lesión renal aguda
Poco frecuentes	nefritis
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy frecuentes	fatiga, fiebre, edema
Frecuentes	dolor, dolor torácico
Exploraciones complementarias^e	

Muy frecuentes	ALT elevada, AST elevada, hipofosfatemia, hipocalcemia, hipomagnesemia, hiponatremia, hiperglucemia, linfopenia, fosfatasa alcalina elevada, lipasa elevada, amilasa elevada, trombocitopenia, creatinina elevada, anemia, leucopenia, hiperpotasemia, neutropenia, hipercalcemia, hipoglucemia, hipopotasemia, bilirrubina total elevada, hipermagnesemia, hipernatremia, disminución de peso
Frecuentes	colesterol en sangre elevado, hipertrigliceridemia

Las frecuencias de reacciones adversas presentadas en la Tabla 3 pueden no ser totalmente atribuibles a cabozantinib solo, sino que pueden contener contribuciones de la enfermedad subyacente o de nivolumab utilizado en combinación.

^a Trombosis es un término compuesto que incluye trombosis venosa portal, trombosis venosa pulmonar, trombosis pulmonar, trombosis aórtica, trombosis arterial, trombosis venosa profunda, trombosis venosa pélvica, trombosis de la vena cava, trombosis venosa, trombosis venosa de las extremidades

^b Se han notificado casos mortales.

^c Erupción es un término compuesto que incluye dermatitis, dermatitis acneiforme, dermatitis bullosa, erupción exfoliativa, erupción eritematosa, erupción folicular, erupción macular, erupción máculo-papular, erupción papular, erupción prurítica y erupción medicamentosa

^d Dolor musculoesquelético es un término compuesto que incluye dolor de espalda, dolor óseo, dolor musculoesquelético torácico, malestar musculoesquelético, mialgia, dolor en el cuello, dolor en las extremidades, dolor en la columna vertebral

^e Las frecuencias de las exploraciones complementarias reflejan la proporción de pacientes que experimentaron un empeoramiento de los valores basales de laboratorio con la excepción de disminución de peso, colesterol en sangre elevado e hipertrigliceridemia

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Los datos de las siguientes reacciones se basan en los resultados de pacientes que recibieron Cabometyx 60 mg como monoterapia una vez al día por vía oral en los estudios pivotaes en CCR después del tratamiento con una terapia previa dirigida al VEGF y en CCR sin tratamiento previo y en CHC tras terapia sistémica previa, o en pacientes que recibieron Cabometyx 40 mg diarios por vía oral en combinación con nivolumab en CCR avanzado en primera línea (ver “Propiedades farmacodinámicas”).

Perforación gastrointestinal (GI) (Ver sección Advertencias especiales y precauciones de uso)

En el estudio en CCR después del tratamiento con una terapia previa dirigida al VEGF (METEOR), se notificaron perforaciones GI en un 0,9 % (3/331) de los pacientes con CCR tratados con cabozantinib. Los acontecimientos fueron de grado 2 o 3. La mediana del tiempo de aparición fue de 10,0 semanas.

En el estudio de CCR sin tratamiento previo (CABOSUN), se notificaron perforaciones GI en un 2,6% (2/78) de los pacientes tratados con cabozantinib. Los acontecimientos fueron

de grado 4 y 5. En el estudio de CHC (CELESTIAL), se notificaron perforaciones GI en el 0,9% de los pacientes tratados con cabozantinib (4/467). Todos los acontecimientos fueron de grado 3 o 4. La mediana de tiempo hasta el inicio fue de 5,9 semanas.

En combinación con nivolumab en el tratamiento del CCR avanzado en primera línea (CA2099ER) la incidencia de perforación GI fue de 1,3% (4/320) de pacientes tratados. Un caso fue de grado 3, dos de grado 4 y uno fue de grado 5 (mortal). Ha habido casos de perforaciones letales en el programa clínico de cabozantinib.

Encefalopatía hepática (ver sección “Advertencias especiales y precauciones de uso”)
En el estudio de CHC (CELESTIAL), se notificó encefalopatía hepática (encefalopatía hepática, encefalopatía, encefalopatía hiperamonémica) en el 5,6% de los pacientes tratados con cabozantinib (26/467); acontecimientos de grado 3-4 en el 2,8% y un (0,2%) acontecimiento de grado 5. La mediana del tiempo hasta el inicio fue de 5,9 semanas. No se notificaron casos de encefalopatía hepática en los estudios de CCR (METEOR y CABOSUN y CA2099ER).

Diarrea (ver sección “Advertencias especiales y precauciones de uso”)
En el estudio en CCR después de terapia dirigida con VEGF previa (METEOR), se notificó diarrea en el 74% de los pacientes con CCR tratados con cabozantinib (245/331); acontecimientos de grado 3-4 en el 11%. La mediana de tiempo hasta el inicio fue de 4,9 semanas.

En el estudio de CCR sin tratamiento previo (CABOSUN), se notificó diarrea en el 73% de los pacientes tratados con cabozantinib (57/78); acontecimientos de grado 3-4 en el 10%. En el estudio de CHC (CELESTIAL), se notificó diarrea en el 54% de los pacientes tratados con cabozantinib (251/467), acontecimientos de grado 3-4 en el 9,9%. La mediana de tiempo hasta el inicio de todos los acontecimientos fue de 4,1 semanas. La diarrea provocó modificaciones de la dosis, interrupciones y discontinuación en el 84/467 (18%), 69/467 (15%) y 5/467 (1%) de los sujetos, respectivamente.

En combinación con nivolumab en el tratamiento del CCR avanzado en primera línea (CA2099ER), la incidencia de diarrea se notificó en el 64,7% (207/320) de pacientes tratados; acontecimientos de grado 3-4 en el 8,4% (27/320). La mediana de tiempo hasta el inicio de los acontecimientos fue de 12,9 semanas. Hubo retraso y reducción de la dosis en un 26,3% (84/320) e interrupciones de dosis en un 2,2% (7/320) de pacientes con diarrea, respectivamente.

Fístulas (ver sección “Advertencias especiales y precauciones de uso”)
En el estudio en CCR después del tratamiento con una terapia previa dirigida al VEGF (METEOR), se notificaron fístulas en un 1,2% (4/331) de los pacientes tratados con cabozantinib, e incluyeron fístulas anales en un 0,6% (2/331) de estos pacientes. Uno de los acontecimientos fue de grado 3, el resto fue de grado 2. La mediana del tiempo hasta la aparición fue de 30,3 semanas.

En el estudio de CCR sin tratamiento previo (CABOSUN), no se notificaron casos de fístulas.

En el estudio de CHC (CELESTIAL), se notificaron fístulas en el 1,5% (7/467) de los pacientes con CHC. La mediana del tiempo hasta el inicio fue de 14 semanas.

En combinación con nivolumab en el tratamiento del CCR avanzado en primera línea (CA2099ER) la incidencia de fístula se notificó en 0,9% (3/320) de pacientes tratados y la intensidad fue de grado 1.

En el programa clínico con cabozantinib ha habido incidencias de fístulas letales.

Hemorragia (ver sección “Advertencias especiales y precauciones de uso”)

En el estudio en CCR después del tratamiento con una terapia previa dirigida al VEGF (METEOR), la incidencia de acontecimientos hemorrágicos graves (grado ≥ 3) fue de un 2,1% (7/331) en los pacientes con CCR tratados con cabozantinib. La mediana del tiempo hasta la aparición fue de 20,9 semanas

En el estudio de CCR sin tratamiento previo (CABOSUN), la incidencia de acontecimientos hemorrágicos graves (grado ≥ 3) fue de un 5,1% (4/78) en pacientes con CCR tratados con cabozantinib.

En el estudio de CHC (CELESTIAL), la incidencia de acontecimientos hemorrágicos graves (grado ≥ 3) fue del 7,3% en pacientes tratados con cabozantinib (34/467). La mediana del tiempo hasta el inicio fue de 9,1 semanas.

En combinación con nivolumab en el tratamiento del CCR avanzado en primera línea (CA2099ER) la incidencia de hemorragia $\geq$ grado 3 fue del 1,9% (6/320) de pacientes tratados.

Ha habido incidencias de hemorragias fatales en el programa clínico de cabozantinib.

Síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR)

No se notificaron casos de SEPR en los estudios METEOR O CABOSUN O CELESTIAL, pero se han notificado de forma rara casos de SEPR en otros estudios clínicos con cabozantinib (2/4872 sujetos: 0,04%).

Elevación de las enzimas hepáticas cuando cabozantinib se combina con nivolumab en CCR

En un ensayo clínico de pacientes con CCR previamente no tratados que recibieron cabozantinib en combinación con nivolumab, se observó una incidencia más alta de ALT elevada (10,1%) y AST elevada (8,2%) de grados 3 y 4 en relación a cabozantinib en monoterapia en pacientes con CCR avanzado (ALT elevada del 3,6% y AST elevada del 3,3% en el estudio METEOR). La mediana de tiempo hasta la aparición de ALT o AST elevadas de grado > 2 fue de 10,1 semanas (rango: 2 a 106,6 semanas, n=85). En pacientes con ALT o AST elevadas de grado > 2 las elevaciones se resolvieron hasta grado 0-1 en un 91% con una mediana de tiempo hasta la resolución de 2,29 semanas (rango: 0,4 a 108,1 semanas).

Entre los 45 pacientes con elevación de ALT o AST de grado ≥ 2 que reanudaron el tratamiento con cabozantinib (n=10) o con nivolumab (n=10) administrados en monoterapia o con ambos (n=25), se observó recurrencia de elevación de ALT o AST de grado ≥ 2 en 4 pacientes tratados con cabozantinib, en 3 pacientes tratados con nivolumab y en 8 pacientes que recibieron cabozantinib y nivolumab.

Hipotiroidismo

En el estudio en CCR tras terapia previa dirigida a VEGF (METEOR), la incidencia de hipotiroidismo fue del 21% (68/331).

En el estudio en CCR sin tratamiento previo (indicación no aprobada en Colombia, CABOSUN), la incidencia de hipotiroidismo fue del 23% (18/78) en los pacientes con CCR tratados con cabozantinib.

En el estudio en CHC (CELESTIAL), la incidencia de hipotiroidismo fue del 8,1% (38/467) en los pacientes tratados con cabozantinib y los acontecimientos de grado 3 en el 0,4% (2/467).

En combinación con nivolumab en el tratamiento de primera línea del CCR avanzado (CA2099ER) la incidencia de hipotiroidismo fue del 35,6% (114/320) de pacientes tratados.

Notificación de sospecha de reacciones adversas

El reporte de sospecha de reacciones adversas luego de la autorización del medicamento, es importante. Permite un continuo monitoreo del balance beneficio/riesgo del producto medicinal.

Los profesionales de la salud deben reportar cualquier sospecha de reacciones adversas (Ver datos correspondientes a su país, al final de este prospecto).

SOBREDOSIFICACIÓN

No existe un tratamiento específico para la sobredosis de cabozantinib. No se han establecido los posibles síntomas de sobredosis.

En caso de sospecha de sobredosis, se suspenderá la administración de cabozantinib y se instaurará tratamiento de soporte. Los parámetros metabólicos de las pruebas clínicas de laboratorio deben supervisarse con una periodicidad semanal como mínimo, o la que se considere apropiada para valorar cualquier posible tendencia de cambio. Las reacciones adversas asociadas con la sobredosis deben tratarse sintomáticamente.

Interacciones:

Efecto de otros medicamentos sobre Cabozantinib

Inhibidores e inductores de CYP3A4

La administración de ketoconazol, inhibidor potente de CYP3A4 (400 mg diarios durante 27 días), a voluntarios sanos redujo el aclaramiento de cabozantinib (un 29%) e incrementó la exposición plasmática (AUC) de dosis únicas de cabozantinib un 38 %. Por consiguiente, la administración conjunta de inhibidores potentes de CYP3A4 (p. ej., ritonavir, itraconazol, eritromicina, claritromicina, jugo de pomelo) y cabozantinib debe hacerse con precaución. La administración de rifampicina, inductor potente de CYP3A4 (600 mg diarios durante 31 días), a voluntarios sanos incrementó el aclaramiento de cabozantinib (4,3 veces) y redujo la exposición plasmática (AUC) de dosis únicas de cabozantinib un 77%. Por consiguiente, se debe evitar la administración conjunta crónica de inductores potentes de CYP3A4 (p. ej., fenitoína, carbamazepina, rifampicina, fenobarbital o remedios naturales con hierba de San Juan [*Hypericum perforatum*]) con cabozantinib.

Agentes modificadores del pH gástrico

La administración conjunta del inhibidor de la bomba de protones (IBP) esomeprazol (40 mg diarios durante 6 días) con una dosis única de 100 mg de cabozantinib a voluntarios sanos no provocó ningún efecto clínicamente significativo sobre la exposición plasmática (AUC) de cabozantinib. No está indicado el ajuste de la dosis al administrar de forma

conjunta agentes modificadores del pH gástrico (como IBP, antagonistas de los receptores H₂, y antiácidos) con cabozantinib.

Inhibidores de MRP2

Los datos de estudios in vitro demuestran que cabozantinib es un sustrato de MRP2. Por lo tanto, la administración de inhibidores de MRP2 puede provocar elevaciones de las concentraciones plasmáticas de cabozantinib.

Quelantes de las sales biliares

Los quelantes de las sales biliares, como la colestiramina y el colesevelam, pueden interactuar con cabozantinib y afectar a la absorción (o reabsorción), ocasionando una reducción potencial de la exposición (ver “Propiedades farmacocinéticas”). Se desconoce la importancia clínica de estas interacciones potenciales.

Efecto de cabozantinib sobre otros medicamentos

No se ha investigado el efecto de cabozantinib sobre la farmacocinética de esteroides anticonceptivos. Dado que no puede garantizarse que no se produzcan cambios sobre el efecto anticonceptivo, se recomienda utilizar un método anticonceptivo adicional, como un método de barrera.

El efecto de cabozantinib en la farmacocinética de warfarina no se ha estudiado. Puede ser posible una interacción con warfarina. En caso de que se suministre dicha combinación, se deben monitorizar los valores de INR.

Sustratos de la glucoproteína P

Cabozantinib fue inhibidor (IC₅₀ = 7,0 µM), pero no sustrato, de las actividades de transporte de la glucoproteína P (Pgp) en un sistema de ensayo bidireccional con células MDCK-MDR1. Por consiguiente, cabozantinib puede tener el potencial de incrementar las concentraciones plasmáticas de sustratos de Pgp administrados de forma conjunta. Se debe prevenir a los pacientes acerca del uso de sustratos de Pgp (p. ej., fexofenadina, aliskiren, ambrisentan, dabigatran etexilato, digoxina, colchicina, maraviroc, posaconazol, ranolazina, saxagliptina, sitagliptina, talinolol, tolvaptán) mientras reciban cabozantinib.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/Anticoncepción en hombres y mujeres

Se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil que eviten quedar embarazadas durante el tratamiento con cabozantinib. Igualmente, las parejas de sexo femenino de pacientes varones que reciban cabozantinib también deben evitar quedar embarazadas. Tanto los pacientes de ambos sexos como sus parejas deben usar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y, como mínimo, hasta cuatro meses después de completar el tratamiento. Dado que los anticonceptivos orales posiblemente no pueden considerarse “métodos anticonceptivos eficaces”, deben utilizarse junto con otro método, como un método de barrera (ver “Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción”).

Embarazo

No existen estudios de administración de cabozantinib a mujeres embarazadas. Los estudios en animales han demostrado la existencia de efectos embriofetales y

teratogénicos (ver “Datos preclínicos de seguridad”). Se desconoce el riesgo en seres humanos. No se debe utilizar cabozantinib durante el embarazo a no ser que la situación clínica de la mujer requiera tratamiento con cabozantinib.

Lactancia

Se desconoce si cabozantinib y/o cualquiera de sus metabolitos se excretan en la leche materna. Debido al riesgo potencial para el lactante, las madres deben interrumpir la lactancia durante el tratamiento con cabozantinib y, como mínimo, hasta cuatro meses después de completar el tratamiento.

Fertilidad

No se dispone de datos sobre la fertilidad humana. Basándose en datos de seguridad preclínicos, el tratamiento con cabozantinib puede afectar a la fertilidad de ambos sexos (ver “Datos preclínicos de seguridad”). Se debe aconsejar a los pacientes de ambos sexos que se asesoren y consideren la adopción de medidas de preservación de la fertilidad antes de iniciar el tratamiento.

Conducción de vehículos o realización de tareas riesgosas

La influencia de cabozantinib sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es baja. Con el tratamiento con cabozantinib se han asociado reacciones adversas como fatiga y debilidad. Por consiguiente, se debe recomendar precaución al conducir o utilizar máquinas.

Dosificación y Grupo etario:

Posología

El tratamiento con CABOMETYX® se debe iniciar por un médico con experiencia en la administración de medicamentos antineoplásicos.

Cabometyx como monoterapia

La dosis recomendada de CABOMETYX® para tratamiento de carcinoma de células renales es de 60 mg una vez al día. El tratamiento se mantendrá hasta que el paciente deje de beneficiarse clínicamente del tratamiento o hasta que se produzcan niveles de toxicidad inaceptables.

Cabometyx en combinación con nivolumab en el CCR avanzado en primera línea

La dosis recomendada de CABOMETYX es 40 mg diarios en combinación con nivolumab administrado por vía intravenosa a 240 mg cada 2 semanas o 480 mg cada 4 semanas. El tratamiento debe continuar hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. El tratamiento con nivolumab debe continuar hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable, o hasta 24 meses en pacientes sin progresión de la enfermedad (para la posología, consulte la ficha técnica de nivolumab).

Modificación del tratamiento

El manejo de las sospechas de reacciones adversas puede requerir la interrupción temporal del tratamiento y/o la reducción de la dosis del tratamiento con CABOMETYX®

(ver la Tabla 1). Cuando sea necesario reducir la dosis, se recomienda hacerlo a 40 mg diarios, y después a 20 mg diarios.

Cuando Cabometyx se administra en combinación con nivolumab, se recomienda reducir la dosis a 20 mg de Cabometyx diarios, y posteriormente a 20 mg en días alternos (para la modificación del tratamiento recomendada para nivolumab, consulte la ficha técnica de nivolumab).

Se recomienda la interrupción de la administración para tratar toxicidades de grado 3 o superior, o toxicidades intolerables de grado 2, según la clasificación Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE, por sus siglas en inglés). Se recomienda reducir la dosis en caso de eventos que, de persistir, podrían volverse graves o intolerables.

Si un paciente olvida tomar una dosis, no debe tomar esa dosis olvidada si faltan menos de 12 horas antes de la siguiente dosis.

Tabla 1: Modificaciones recomendadas de la dosis de CABOMETYX® según las reacciones adversas

Reacción adversa e intensidad	Modificación del tratamiento
Reacciones adversas de grado 1 y de grado 2 que sean tolerables y se puedan manejar fácilmente.	Habitualmente no se precisa ningún ajuste de la dosis. Considerar complementar con medidas terapéuticas de apoyo según lo indicado.
Reacciones adversas de grado 2 que sean intolerables y que no se puedan tratar con una reducción de la dosis o medidas terapéuticas de apoyo	Interrumpir el tratamiento hasta que la reacción adversa se resuelva hasta considerarse de grado ≤ 1 . Complementar con medidas terapéuticas de apoyo según lo indicado. Considerar reiniciar el tratamiento con una dosis
Reacciones adversas de grado 3 (a excepción de anomalías de laboratorio sin relevancia clínica).	Interrumpir el tratamiento hasta que la reacción adversa se resuelva hasta considerarse de grado ≤ 1 . Complementar con medidas terapéuticas de apoyo según lo indicado. Reiniciar el tratamiento con una dosis reducida
Reacciones adversas de grado 4 (a excepción de anomalías de laboratorio sin relevancia clínica)	Interrumpir el tratamiento. Instaurar medidas terapéuticas adecuadas. Si la reacción adversa se resuelve hasta considerarse de grado ≤ 1 , reiniciar el tratamiento con una dosis reducida. Si la reacción adversa no se resuelve, interrumpir permanentemente la administración de CABOMETYX®.
Elevación de las enzimas hepáticas para pacientes con CCR tratados con CABOMETYX® en combinación con nivolumab	
ALT o AST > 3 veces el LSN pero ≤ 10 veces el LSN sin bilirrubina total simultánea ≥ 2 veces el LSN	Interrumpir CABOMETYX y nivolumab hasta que estas reacciones adversas se hayan resuelto a Grado ≤ 1 Se puede valorar la terapia con corticosteroides si se sospecha de reacción inmuno-relacionada (consultar la ficha técnica de nivolumab). Después de la recuperación se puede valorar reiniciar con un único medicamento o secuencialmente con ambos medicamentos. Si se reinicia con nivolumab, consultar la ficha

ALT o AST > 10 veces el LSN o > 3 veces el LSN
con bilirrubina total simultánea ≥ 2 veces el LSN

Discontinuar de forma permanente CABOMETYX
y nivolumab.
Se puede valorar la terapia con corticosteroides
si se sospecha de reacción inmuno-relacionada
(consultar la ficha técnica de nivolumab).

Nota: La clasificación de los grados de toxicidad está de conformidad con los criterios de terminología del National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Versión 4.0 (NCI-CTCAE v4)

Medicamentos concomitantes

Se deben usar con precaución los medicamentos concomitantes que sean inhibidores potentes de CYP3A4. Se debe evitar el uso crónico concomitante de inductores potentes de CYP3A4 (ver “Advertencias y Precauciones especiales de empleo” e “Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción”).

Se debe considerar la selección de un medicamento concomitante alternativo cuyo potencial de inducción o inhibición de CYP3A4 sea bajo o nulo.

Poblaciones especiales

Personas de edad avanzada

No se recomienda un ajuste específico de la dosis de cabozantinib en pacientes de edad avanzada (≥ 65 años).

Raza

Existe poca experiencia de uso en pacientes no caucásicos.

Insuficiencia renal

Cabozantinib se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Cabozantinib no está recomendado en pacientes con insuficiencia renal grave, ya que no se ha establecido su seguridad y eficacia en esta población.

Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática leve no se requiere ajuste de dosis. Dado que solo se dispone de datos limitados para pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child Plugh B), no se pueden realizar recomendaciones de dosis. En estos pacientes se recomienda una estrecha monitorización de la seguridad global (ver las secciones advertencias especiales y precauciones de uso y propiedades farmacocinéticas). No existe experiencia clínica en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child Plugh C), por lo que cabozantinib no está recomendado en estos pacientes (ver sección de propiedades farmacocinéticas).

Pacientes con insuficiencia cardíaca

Los datos disponibles en pacientes con insuficiencia cardíaca son limitados. No es posible hacer recomendaciones de dosificación específicas.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de cabozantinib en niños y adolescentes menores de 18 años. No hay datos disponibles al respecto.

Modo de administración

CABOMETYX® es para administración por vía oral. Los comprimidos se deben tragar enteros y sin triturar. Se deben dar instrucciones a los pacientes para que no ingieran ningún alimento durante al menos 2 horas antes de tomar CABOMETYX® y una hora después de hacerlo.

Por último, el interesado debe ajustar el inserto y la información para prescribir al presente concepto.

3.4.1.3 VOLTAREN EMULGEL

Expediente : 227297
Radicado : 20221122594 / 20231246270
Fecha : 18/09/2023
Interesado : HALEON COLOMBIA S.A.S.

Composición:

Cada 100 gramos de contiene 1 g de Diclofenaco Dietilamina 1,16 G equivalente a Diclofenaco Sódico

Forma farmacéutica: Gel tópico

Indicaciones:

Analgésico y antiinflamatorio.

Para el alivio del dolor, inflamación y edema en:

- Lesiones de tejidos blandos: trauma en tendones, ligamentos, músculos y articulaciones, por ejemplo, debido a esguinces, torceduras, contusiones y dolor de espalda (lesiones deportivas);
- Formas localizadas de reumatismo de tejidos blandos: tendinitis (por ejemplo, codo del tenista), bursitis, síndrome hombro/mano y periartropatía.

Para el alivio del dolor de artritis leve de rodilla o dedos.

Para el alivio del dolor de formas localizadas de reumatismo degenerativo, por ejemplo, osteoartritis de las articulaciones periféricas y de la columna vertebral.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2023006038 emitido mediante Acta No. 04 del 2023 SEMNNIMB, numeral 3.4.1.1., con el fin de continuar con la aprobación del producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicados 20221122594 / 20231246270 se presenta respuesta al Auto No. 2023006038 emitido mediante Acta No. 04 del 2023 SEMNNIMB, numeral 3.4.1.1, para Voltaren emulgel® 1.16% en el que se requirió soporte de las proclamas: • “Voltaren emulgel® tiene propiedades analgésicas y antiinflamatorias y, gracias a su base hidroalcohólica (agua y alcohol) tiene un efecto calmante y refrescante” • “Para el alivio del dolor de formas localizadas de reumatismo degenerativo, por ejemplo, osteoartritis de las articulaciones periféricas y de la columna vertebral”; como parte de la evaluación farmacológica y aprobación de información para el consumidor versión 05 (marzo de 2022) GDS v 5.0 diclofenaco tópico Voltaren emulgel y de la información para prescribir versión 06 (marzo de 2022) GDS v5.0 diclofenaco voltaren emulgel tópico.

La Sala requirió al interesado para que:

- (1) Justifique la proclama: “Voltaren Emulgel tiene propiedades analgésicas y antiinflamatorias y, gracias a su base hidroalcohólica (agua y alcohol), tiene un efecto calmante y refrescante”.
- (2) Presente información clínica actualizada que soporte la utilidad del diclofenaco en forma tópica: “Para el alivio del dolor de formas localizadas de reumatismo degenerativo, por ejemplo, osteoartritis de las articulaciones periféricas y de la columna vertebral.”

Como soporte del efecto "calmante, refrescante e hidratante" presenta el estudio Hug AM et al., 2012, realizado en 31 voluntarios sanos, que reporta efectos en las variables evaluadas, sin embargo, no es clara la relevancia clínica de dichos efectos.

La Sala considera que, las afirmaciones sobre propiedades "calmantes, refrescantes o hidratantes" no deben formar parte de la información farmacológica y menos de proclamas promocionales o publicitarias del medicamento, ya que no están vinculadas a sus efectos analgésicos documentados y pueden generar expectativas inapropiadas en los pacientes sobre la finalidad del producto, lo cual contraviene lo estipulado en el Artículo 3 de la Resolución 1896 de 2023, por cuanto puede inducir a confusión al consumidor en relación con las características esenciales y objetivas del producto, en relación con su eficiencia y desempeño.

En relación con la actualización del estado del arte el interesado allega diversas publicaciones de las cuales se puede concluir que diclofenac gel tiene efecto analgésico en traumas leves, esguinces, torceduras y osteoartritis de manos y rodillas. Por lo anterior, la Sala recomienda aprobar las modificaciones para el producto de la referencia con la siguiente información:

Indicaciones:

Analgésico y antiinflamatorio.

Para el alivio del dolor, inflamación y edema en:

- Lesiones de tejidos blandos: trauma en tendones, ligamentos, músculos y articulaciones, por ejemplo, debido a esguinces, torceduras, contusiones y dolor de espalda (lesiones deportivas);
- Formas localizadas de reumatismo de tejidos blandos: tendinitis (por ejemplo, codo del tenista), bursitis, síndrome hombro/mano y periartropatía.

Para el alivio del dolor de artritis leve de rodilla o dedos.

Para el alivio del dolor de formas localizadas de reumatismo degenerativo, por ejemplo, osteoartritis de las articulaciones periféricas y de la columna vertebral.

Nuevas contraindicaciones

- Hipersensibilidad conocida al diclofenaco o a cualquiera de los excipientes.
- Pacientes en quienes los ataques de asma, angioedema, urticaria o rinitis aguda son provocados por el ácido acetilsalicílico u otros medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE).
- Durante el último trimestre de embarazo.
- Cirugía de derivación arterial coronaria (bypass coronario). Nueva dosificación / grupo etario

DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

Para uso tópico únicamente.

Los pacientes deben consultar a su médico si la condición no mejora o empeora dentro de los 7 días siguientes al inicio del tratamiento para excluir una causa subyacente alternativa del dolor.

Para adultos y adolescentes de 12 años y mayores.

Este medicamento debe ser aplicado frotando suavemente sobre el área afectada 3 o 4 veces al día. La cantidad necesaria depende del tamaño del área con dolor: 2 a 4 g de Voltaren Emulgel (una cantidad equivalente al tamaño entre una cereza y una nuez) es suficiente para tratar un área de unos 400 - 800 cm².

La duración del tratamiento depende de la indicación y de la respuesta clínica. El producto no debe ser usado por más de 14 días en casos de lesiones de tejidos blandos o reumatismo de tejidos blandos, o por más de 21 días en dolor artrítico, a menos que sea indicado por un médico.

Nuevas precauciones y advertencias

Debe considerarse la posibilidad de experimentar eventos adversos sistémicos (aquellos asociados con el uso de formas sistémicas de diclofenaco) si el diclofenaco tópico se usa a una dosis más alta o durante un periodo de tiempo más prolongado del recomendado.

El diclofenaco tópico debe aplicarse solo en la piel intacta y sin enfermedad; evite la aplicación sobre lesiones cutáneas o heridas abiertas. No se debe permitir que entre en contacto con los ojos o las membranas mucosas, y no debe ingerirse.

Suspenda el tratamiento si desarrolla erupciones cutáneas luego de aplicar el producto.

Manténgase fuera de la vista y el alcance de los niños.

El diclofenaco tópico puede ser usado con vendajes no oclusivos, pero no debe usarse con vendajes oclusivos herméticos.

Contiene ésteres de propilenglicol y bencilbenzoato que pueden causar irritación cutánea leve y localizada en algunas personas.

Se debe indicar a los pacientes que tengan cuidado al fumar o estar cerca del fuego debido al riesgo de quemaduras graves. Voltaren Emulgel contiene parafina que es potencialmente inflamable cuando se acumula en la tela (ropa, ropa de cama, apósitos, etc.). Lavar la tela puede reducir la acumulación de producto, pero no eliminarlo por completo.

Nuevas reacciones adversas

Las reacciones adversas se encuentran listadas a continuación, por clase de sistema orgánico y por frecuencia. Las siguientes convenciones han sido utilizadas para la clasificación de efectos indeseados: Muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $<1/10$); poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $<1/100$); raro ($\geq 1/10.000$ a $<1/1.000$); muy raro ($<1/10.000$), no conocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas identificadas durante el uso posterior a la comercialización se informan voluntariamente de una población de tamaño incierto; se desconoce la frecuencia de estas reacciones, pero es probable que sean raras o muy raras.

Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de seriedad.

CLASIFICACIÓN DE ÓRGANOS Y SISTEMAS MedDRA SOC	REACCIÓN ADVERSA	FRECUENCIA
Infección e infestación	Rash pustular	Muy rara
Trastornos del sistema inmune	Angioedema, hipersensibilidad (incluyendo urticaria)	Muy rara
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	Asma	Muy rara
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Dermatitis (incluyendo dermatitis de contacto), rash, eritema, eczema, prurito	Frecuente
	Dermatitis ampollosa	Rara
	Reacción de fotosensibilidad	Muy rara

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

3.4.1.4 VOLTAREN EMULGEL FORTE 2.32%

Expediente : 20058288
 Radicado : 20221133782 / 20231246548
 Fecha : 18/09/2023
 Interesado : HALEON COLOMBIA S.A.S.

Composición:

Cada 100 g de gel contienen Diclofenaco Dietilamina 2,32 g equivalente a Diclofenaco Sódico 2,00 g

Forma farmacéutica: Gel tópico

Indicaciones:

Analgésico y antiinflamatorio.

Para el alivio del dolor, inflamación y edema en:

- Lesiones de tejidos blandos: trauma en tendones, ligamentos, músculos y articulaciones, por ejemplo, debido a esguinces, torceduras, contusiones y dolor de espalda (lesiones deportivas);
- Formas localizadas de reumatismo de tejidos blandos: tendinitis (por ejemplo, codo del tenista), bursitis, síndrome hombro/mano y periartropatía.

Para el alivio del dolor de artritis leve de rodilla o dedos.

Para el alivio del dolor de formas localizadas de reumatismo degenerativo, por ejemplo, osteoartritis de las articulaciones periféricas y de la columna vertebral.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2023006037 emitido mediante Acta No. 04 del 2023 SEMNNIMB, numeral 3.4.1.2., con el fin de continuar con la aprobación del producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicados 20221133782 / 20231246548 se presenta respuesta al Auto No. 2023006037 emitido mediante Acta No. 04 del 2023 SEMNNIMB, numeral 3.4.1.2, para Voltaren emulgel® 2.32% en el que se requirió soporte de las proclamas: • “Voltaren emulgel® tiene propiedades analgésicas y antiinflamatorias y, gracias a su base hidroalcohólica (agua y alcohol) tiene un efecto calmante y refrescante” • “Para el alivio del dolor de formas localizadas de reumatismo degenerativo, por ejemplo, osteoartritis de las articulaciones periféricas y de la columna vertebral”; como parte de la evaluación farmacológica y aprobación de información para el consumidor versión 05 (marzo de 2022) GDS v 5.0 diclofenaco tópico Voltaren emulgel y de la información para prescribir versión 06 (marzo de 2022) GDS v5.0 diclofenaco voltaren emulgel tópico.

La Sala requirió al interesado para que:

- (1) Justifique la proclama: “Voltaren Emulgel tiene propiedades analgésicas y antiinflamatorias y, gracias a su base hidroalcohólica (agua y alcohol), tiene un efecto calmante y refrescante”.
- (2) Presente información clínica actualizada que soporte la utilidad del diclofenaco en forma tópica: “Para el alivio del dolor de formas localizadas de reumatismo degenerativo, por ejemplo, osteoartritis de las articulaciones periféricas y de la columna vertebral”.

Como soporte del efecto "calmante, refrescante e hidratante" presenta el estudio Hug AM et al., 2012, realizado en 31 voluntarios sanos, que reporta efectos en las variables evaluadas, sin embargo, no es clara la relevancia clínica de dichos efectos.

La Sala considera que, las afirmaciones sobre propiedades "calmantes, refrescantes o hidratantes" no deben formar parte de la información farmacológica y menos de proclamas promocionales o publicitarias del medicamento, ya que no están vinculadas a sus efectos analgésicos documentados y pueden generar expectativas inapropiadas en los pacientes sobre la finalidad del producto, lo cual contraviene lo estipulado en el Artículo 3 de la Resolución 1896 de 2023, por cuanto puede inducir a confusión al consumidor en relación con las características esenciales y objetivas del producto, en relación con su eficiencia y desempeño.

En relación con la actualización del estado del arte el interesado allega diversas publicaciones de las cuales se puede concluir que diclofenac gel tiene efecto analgésico

139

Acta No. 27 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

en traumas leves, esguinces, torceduras y osteoartritis de manos y rodillas. Por lo anterior, la Sala recomienda aprobar las modificaciones para el producto de la referencia con la siguiente información así:

Indicaciones:

Analgésico y antiinflamatorio.

Para el alivio del dolor, inflamación y edema en:

- Lesiones de tejidos blandos: trauma en tendones, ligamentos, músculos y articulaciones, por ejemplo, debido a esguinces, torceduras, contusiones y dolor de espalda (lesiones deportivas);
- Formas localizadas de reumatismo de tejidos blandos: tendinitis (por ejemplo, codo del tenista), bursitis, síndrome hombro/mano y periartropatía.

Para el alivio del dolor de artritis leve de rodilla o dedos.

Para el alivio del dolor de formas localizadas de reumatismo degenerativo, por ejemplo, osteoartritis de las articulaciones periféricas y de la columna vertebral.

Nuevas contraindicaciones

- Hipersensibilidad conocida al diclofenaco o a cualquiera de los excipientes.
- Pacientes en quienes los ataques de asma, angioedema, urticaria o rinitis aguda son provocados por el ácido acetilsalicílico u otros medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE).
- Durante el último trimestre de embarazo.
- Cirugía de derivación arterial coronaria (bypass coronario). Nueva dosificación / grupo etario

DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

Para uso tópico únicamente.

Los pacientes deben consultar a su médico si la condición no mejora o empeora dentro de los 7 días siguientes al inicio del tratamiento para excluir una causa subyacente alternativa del dolor.

Para adultos y adolescentes de 12 años y mayores.

Los pacientes deben consultar a su médico si la condición no mejora o empeora dentro de los 7 días siguientes al inicio del tratamiento para excluir una causa subyacente alternativa del dolor.

Para adultos y adolescentes de 12 años y mayores.

Voltaren Emulgel Forte 2,32% provee alivio prolongado del dolor hasta por 12 horas (aplicado dos veces al día – por la mañana y por la tarde). Debe ser aplicado frotando suavemente sobre el área afectada. La cantidad necesaria depende del tamaño del área con dolor: 2 a 4 g (una cantidad equivalente al tamaño entre una cereza y una nuez) de gel es suficiente para tratar un área de unos 400 - 800 cm.

La duración del tratamiento depende de la indicación y de la respuesta clínica. El producto no debe ser usado por más de 14 días en casos de lesiones de tejidos blandos o reumatismo de tejidos blandos, o por más de 21 días en dolor artrítico, a menos que sea indicado por un médico.

Nuevas precauciones o advertencias

Debe considerarse la posibilidad de experimentar eventos adversos sistémicos (aquellos asociados con el uso de formas sistémicas de diclofenaco) si el diclofenaco tópico se usa a una dosis más alta o durante un periodo de tiempo más prolongado del recomendado.

El diclofenaco tópico debe aplicarse solo en la piel intacta y sin enfermedad; evite la aplicación sobre lesiones cutáneas o heridas abiertas. No se debe permitir que entre en contacto con los ojos o las membranas mucosas, y no debe ingerirse.

Suspenda el tratamiento si desarrolla erupciones cutáneas luego de aplicar el producto. Manténgase fuera de la vista y el alcance de los niños.

El diclofenaco tópico puede ser usado con vendajes no oclusivos, pero no debe usarse con vendajes oclusivos herméticos.

Contiene ésteres de propilenglicol y bencilbenzoato que pueden causar irritación cutánea leve y localizada en algunas personas.

Se debe indicar a los pacientes que tengan cuidado al fumar o estar cerca del fuego debido al riesgo de quemaduras graves. Voltaren Emulgel contiene parafina que es potencialmente inflamable cuando se acumula en la tela (ropa, ropa de cama, apósitos, etc.). Lavar la tela puede reducir la acumulación de producto, pero no eliminarlo por completo.

Nuevas reacciones adversas

Las reacciones adversas se encuentran listadas a continuación, por clase de sistema orgánico y por frecuencia. Las siguientes convenciones han sido utilizadas para la clasificación de efectos indeseados: Muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $<1/10$); poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $<1/100$); raro ($\geq 1/10.000$ a $<1/1.000$); muy raro ($<1/10.000$), no conocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas identificadas durante el uso posterior a la comercialización se informan voluntariamente

de una población de tamaño incierto; se desconoce la frecuencia de estas reacciones, pero es probable que sean raras o muy raras.

Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de seriedad.

CLASIFICACIÓN DE ÓRGANOS Y SISTEMAS MedDRA SOC	REACCIÓN ADVERSA	FRECUENCIA
Infección e infestación	Rash pustular	Muy rara
Trastornos del sistema inmune	Angioedema, hipersensibilidad (incluyendo urticaria)	Muy rara
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	Asma	Muy rara
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Dermatitis (incluyendo dermatitis de contacto), rash, eritema, eczema, prurito	Frecuente
	Dermatitis ampollosa	Rara
	Reacción de fotosensibilidad	Muy rara

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

3.4.1.5 TECFIDERA® 120 mg

Expediente : 20071812
Radicado : 20221146314 / 20231254398
Fecha : 27/09/2023
Interesado : Biib Colombia S.A.S.

Composición: Cada cápsula dura contiene 120 mg de Dimetilfumarato

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Indicaciones:

Tecfidera® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con esclerosis múltiple remitente recurrente.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2023007535 emitido mediante Acta No. 04 del 2023 SEMNNIMB, numeral 3.4.1.9., con el fin de continuar con la aprobación del producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada mediante Radicados 20221146314 / 20231254398, la Sala de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que se presenta respuesta al Auto No. 2023007535 emitido mediante Acta No. 04 del 2023 SEMNNIMB, numeral 3.4.1.9. para dimetilfumarato cápsula dura por 120 mg (Tecfidera®) en la indicación "... *tratamiento de*

pacientes adultos y pediátricos a partir de 13 años, con esclerosis múltiple remitente recurrente”, la cual es una ampliación del grupo etario.

En el mencionado Auto se requirió al interesado para presentar “... información clínica adicional al interesado que permita despejar la eventual incertidumbre sobre el posible efecto en el desarrollo y calidad del hueso en niños con el producto de la referencia, incluyendo el riesgo de fracturas”

En la respuesta al Auto el interesado argumenta, que por el mecanismo de acción, dimetilfumarato puede tener un papel protector de la pérdida ósea al inhibir la diferenciación de osteoclastos, y que los hallazgos en estudios en animales parecen debidos a alteraciones nutricionales secundarias a efectos gastrointestinales y fueron evidenciados con dosis superiores a las propuestas para niños. Adicionalmente, informa que en el estudio 109MS306 (incluyó 150 niños entre 10 y 18 años, la mayoría mayores de 13 años, 78 de los 150 recibieron al menos una dosis de dimetilfumarato) se evaluaron efectos sobre variables relacionadas con el crecimiento óseo y desarrollo sexual en los niños incluidos y que no se observaron alteraciones luego de 96 semanas; tampoco han surgido señales en datos de poscomercialización.

La Sala considera que evidencia presentada sugiere que el perfil de eventos adversos en niños mayores de 13 años es similar al descrito para adultos y por tanto, recomienda aprobar la ampliación del grupo etario.

La Sala recomienda aprobar las modificaciones solicitadas para el producto de la referencia con la siguiente información:

Nuevas indicaciones

TECFIDERA® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos a partir de 13 años, con esclerosis múltiple remitente recurrente.

Nueva dosificación / grupo etario.

El tratamiento se debe iniciar bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la enfermedad.

Posología

La dosis inicial es de 120 mg dos veces al día. Después de 7 días, la dosis debe ser incrementada a la recomendada de 240 mg dos veces al día.

Si un paciente pierde una dosis, no debe tomarse una dosis doble. El paciente puede tomar la dosis olvidada solo si deja 4 horas entre dosis. De lo contrario, el paciente debe esperar hasta la siguiente dosis programada.

Una reducción temporal de la dosis a 120 mg dos veces al día puede reducir la aparición de reacciones adversas gastrointestinales y de rubefacción. En el plazo de 1 mes, se debe reanudar la dosis de mantenimiento recomendada de 240 mg dos veces al día.

TECFIDERA® se debe tomar con alimentos. En pacientes que experimentan rubefacción o reacciones adversas gastrointestinales, la toma de TECFIDERA® con alimentos puede mejorar la tolerabilidad.

Poblaciones especiales:

Pacientes de edad avanzada

En los estudios clínicos con TECFIDERA® la exposición de pacientes de 55 años de edad y mayores fue limitada, y no incluyeron un número suficiente de pacientes de 65 años de edad y mayores para determinar si responden de forma diferente a los pacientes de menor edad. En base al mecanismo de acción del principio activo, en teoría no existen motivos para realizar ningún ajuste de la dosis en los pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia hepática y renal

No se ha estudiado TECFIDERA® en pacientes con insuficiencia renal o hepática. En función de los estudios de farmacología clínica, no es necesario realizar ningún ajuste de la dosis. Se debe tener precaución al tratar a pacientes con insuficiencia renal grave o hepática grave.

Población pediátrica

La posología es la misma en adultos y en pacientes pediátricos a partir de 13 años. Hay datos limitados disponibles en niños entre 10 y 12 años. Aún no se ha establecido la seguridad y eficacia de TECFIDERA® en niños menores de 10 años.

Forma de administración Vía oral.

La cápsula debe ser tragada entera. No se debe triturar, dividir, disolver, chupar ni masticar la cápsula o el contenido de la misma, ya que la película entérica de las microtabletas evita los efectos irritantes en el intestino. Nuevas precauciones o advertencias

- Pruebas de laboratorio
- Imágenes de resonancia magnética (IRM)
- Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP)
- Previo tratamiento con inmunosupresores o inmunomoduladores
- Insuficiencia renal y hepática grave
- Enfermedad gastrointestinal activa grave
- Rubefacción
- Reacciones anafilácticas
- Infecciones

- Infección de herpes zoster
- Inicio de tratamiento
- Síndrome de Fanconi

Pruebas de laboratorio/sangre

En estudios clínicos, se han observado cambios en los análisis de laboratorio de la función renal en pacientes tratados con dimetil fumarato. Se desconocen las implicaciones clínicas de estos cambios. Se recomienda realizar evaluaciones de la función renal (por ejemplo, creatinina, nitrógeno ureico en sangre y análisis de orina) antes de iniciar el tratamiento, después de 3 y 6 meses de tratamiento, cada 6 a 12 meses a partir de entonces y según esté clínicamente indicado.

El tratamiento con dimetil fumarato puede ocasionar daño hepático inducido por medicamentos, incluyendo elevación de las enzimas hepáticas (≥ 3 veces el límite normal superior (LNS) inmediato, tardar varias semanas o más. Se ha observado resolución de los eventos adversos después de la discontinuación del tratamiento. Se recomienda la evaluación de las transaminasas séricas (es decir, alanina aminotransferasas (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST)) y de la bilirrubina total antes del inicio del tratamiento y durante el mismo como esté indicado clínicamente.

Los pacientes tratados con TECFIDERA® pueden desarrollar linfopenia prolongada. Previo al inicio del tratamiento con TECFIDERA®, debe llevarse a cabo un recuento sanguíneo completo.

Si el recuento de linfocitos se encuentra más bajo respecto a los rangos normales, un análisis de posibles causas debe realizarse antes de iniciar el tratamiento con TECFIDERA®. Dimetil fumarato no se ha estudiado en pacientes con recuento de linfocitos bajos previamente y debe tenerse precaución cuando se traten a estos pacientes. TECFIDERA® no debe ser iniciado en pacientes con linfopenia severa (recuento de linfocitos $<0.5 \times 10^9/L$).

Después de iniciar el tratamiento, se debe realizar una biometría hemática completa, que incluya linfocitos, cada 3 meses.

Se recomienda una vigilancia más estrecha en pacientes con linfopenia debido a un mayor riesgo para Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP), de la siguiente manera:

TECFIDERA® debe ser discontinuado en pacientes con linfopenia severa prolongada, recuento de linfocitos $<0,5 \times 10^9/L$ que persiste por más de 6 meses.

En pacientes con reducción moderada sostenida del recuento absoluto de linfocitos $\geq 0,5 \times 10^9/L$ y $<0,8 \times 10^9/L$ por más de 6 meses, el balance beneficio/riesgo del tratamiento con TECFIDERA® debe ser re-evaluado.

En pacientes con recuento de linfocitos menor al límite normal definido por los rangos de referencia de laboratorios locales, se recomienda un monitoreo regular del recuento absoluto de linfocitos.

Los recuentos de linfocitos deben seguirse hasta la recuperación. Al recuperarse y en ausencia de otras opciones alternativas de tratamiento, la decisión de reiniciar o no el tratamiento con TECFIDERA® después de su discontinuación deberá basarse en el juicio clínico.

Imágenes de Resonancia Magnética (IRM)

Antes de iniciar el tratamiento con TECFIDERA®, debe haber disponible alguna imagen de resonancia magnética (habitualmente de los últimos 3 meses) como referencia. Se debe considerar la necesidad de tomar otra imagen de resonancia magnética conforme a las recomendaciones nacionales o locales. Se debe considerar el estudio de resonancia magnética como parte de la vigilancia estrecha en los pacientes con riesgo elevado de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP). En caso de sospecha clínica de LMP, se debe realizar una resonancia magnética inmediatamente con propósitos diagnósticos.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)

LMP ha sido reportada en pacientes tratados con TECFIDERA®. La LMP es una infección oportunista causada por el virus de John Cunningham (VJC), que puede ser fatal o resultar en discapacidad severa.

La LMP puede ocurrir solamente en presencia de una infección de VJC. Debe considerarse que no se ha estudiado la influencia de linfopenia sobre la precisión de la prueba de anticuerpos en sangre anti VJC en los pacientes tratados con dimetil fumarato. Debe aclararse que el resultado negativo de la prueba de anticuerpos anti VJC (en presencia de cuentas normales de linfocitos) no excluye la posibilidad de infección subsecuente por VJC.

Los factores adicionales podrían contribuir a un mayor riesgo para LMP en el contexto de la linfopenia son:

- Duración de la terapia con TECFIDERA®. Casos de LMP han ocurrido después de aproximadamente 1 a 5 años de tratamiento, sin embargo, la relación exacta con la duración del tratamiento es desconocida.
- Marcada disminución en el recuento de células T CD4+ y, especialmente, en CD8+, las cuales son importantes para la defensa inmunológica, y
- Terapia inmunomoduladora o inmunosupresiva previa.

Médicos deben evaluar a sus pacientes para determinar si los síntomas son indicadores de disfunción neurológica y, de ser así, si estos síntomas son típicos de EM o posiblemente sugiere LMP.

Al primer signo o síntoma sugerente de LMP, se debe interrumpir el tratamiento con TECFIDERA® y realizar las evaluaciones diagnósticas apropiadas, incluyendo determinación de ADN VJC en el fluido cerebroespinal (FCE) mediante metodología de cadena en reacción de la polimerasa cuantitativa. Los síntomas de LMP pueden ser similares a una recaída de esclerosis múltiple. Los síntomas típicos asociados con LMP son diversos, progresan durante días o semanas e incluyen debilidad progresiva en un lado del cuerpo o torpeza de los miembros, alteraciones visuales, cambios del pensamiento, de la memoria y de la orientación que producen confusión y cambios de personalidad. Se debe alertar a los médicos sobre los síntomas relacionados a LMP que el paciente no pueda notar por sí mismo. Se debe recomendar a los pacientes informar a sus acompañantes o cuidadores sobre su tratamiento, ya que ellos pueden notar síntomas que el paciente puede no percibir.

Tratamiento previo con tratamientos inmunosupresores o inmunomoduladores

No se han realizado estudios para evaluar la seguridad y eficacia de TECFIDERA® cuando los pacientes cambian de tratamiento a partir de otro tratamiento modificador de la enfermedad a TECFIDERA®. No se conoce la contribución del tratamiento inmunosupresor previo en el desarrollo de LMP en pacientes tratados con dimetil fumarato.

Casos de pacientes con LMP han ocurrido en pacientes quienes han sido tratados previamente con natalizumab, por lo que LMP es un riesgo establecido. Los médicos deben saber que los casos de LMP que ocurren después de una reciente discontinuación de natalizumab pueden no tener linfopenia.

Cuando se cambie el tratamiento a TECFIDERA®, se debe considerar la vida media y el mecanismo de acción del otro tratamiento para evitar el efecto inmune adicional mientras que de manera simultánea se reduce el riesgo de reactivación de la esclerosis múltiple. Se recomienda realizar una biometría hemática completa antes de iniciar el tratamiento con TECFIDERA® y regularmente durante el tratamiento.

Insuficiencia renal y hepática grave

No se ha estudiado el uso de TECFIDERA® en pacientes con insuficiencia renal grave o hepática grave y, por lo tanto, se debe tener precaución en estos pacientes. Enfermedad gastrointestinal activa grave.

No se ha estudiado el uso de TECFIDERA® en pacientes con enfermedad gastrointestinal activa grave y, por lo tanto, se debe tener precaución en estos pacientes.

Rubefacción

En los estudios clínicos, un 34% de los pacientes tratados con TECFIDERA® experimentó una reacción de rubefacción. En la mayoría de los pacientes esta reacción de rubefacción fue de leve a moderada severidad. Los datos de estudios realizados en voluntarios sanos sugieren que el enrojecimiento asociado con dimetil fumarato probablemente esté

mediado por la prostaglandina. Un tratamiento breve con 75 mg de ácido acetilsalicílico con recubrimiento no entérico puede ser beneficioso en pacientes afectados por enrojecimiento intolerable. En dos estudios de voluntarios sanos, se redujo la aparición y la gravedad del enrojecimiento durante el período de dosificación.

En estudios clínicos, 3 pacientes de un total de 2560 tratados con dimetil fumarato experimentaron síntomas graves de rubefacción que fueron probablemente reacciones de hipersensibilidad o anafiláctoides. Estos eventos no pusieron en peligro la vida de los pacientes, pero sí requirieron hospitalización. Tanto los médicos que prescriban este medicamento como los pacientes deben estar conscientes de esta posibilidad en caso de sufrir reacciones de rubefacción graves.

Reacciones anafilácticas

Se han notificado casos de anafilaxis / reacción anafilactoide después de la administración de TECFIDERA® con la poscomercialización. Los síntomas pueden incluir disnea, hipoxia, hipotensión, angioedema, erupción o urticaria. El mecanismo de la anafilaxis inducida por dimetil fumarato es desconocido. Las reacciones generalmente ocurren después de la primera dosis, pero también pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento y pueden ser graves y potencialmente mortales. Se debe instruir a los pacientes para que suspendan TECFIDERA® y busquen atención médica inmediata si experimentan signos o síntomas de anafilaxis. El tratamiento no debe reiniciarse.

Infecciones

En estudios de fase III, controlados con placebo, la incidencia de las infecciones (60% con TECFIDERA® vs 58% con placebo) y de las infecciones graves (2% con TECFIDERA® vs 2% con placebo) fue similar en los pacientes tratados con TECFIDERA® o placebo, respectivamente.

Sin embargo, debido a las propiedades inmunomoduladoras de TECFIDERA®, si algún paciente desarrolla una infección grave será necesario considerar la suspensión del tratamiento con TECFIDERA® y se deberán sopesar los riesgos y los beneficios antes de reiniciar el tratamiento. Es necesario instruir a los pacientes en tratamiento con TECFIDERA® para que notifiquen síntomas de infección al médico. Los pacientes con infecciones graves no deben iniciar el tratamiento con TECFIDERA® hasta que la infección o infecciones se resuelvan.

No se observó una mayor incidencia de infecciones graves en pacientes con recuentos de linfocitos $<0,8 \times 10^9 / L$ o $<0,5 \times 10^9 / L$ (consulte Reacciones adversas). Si se continúa el tratamiento en presencia de linfopenia prolongada de moderada a grave, no se puede descartar el riesgo de una infección oportunista, incluida la LMP.

Infecciones por herpes zoster

Se han producido casos de herpes zoster con Tecfidera. La mayoría de los casos no fueron graves, sin embargo, se han informado casos graves, que incluyen herpes zoster diseminado, herpes zoster oftálmico, herpes zoster oticus, infección neurológica por herpes zoster, meningoencefalitis herpética y meningomielitis por herpes zoster. Estos eventos pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento. Monitoree a los pacientes que toman Tecfidera para detectar signos y síntomas de herpes zoster, especialmente cuando se informa linfocitopenia concurrente. Si se produce herpes zoster, se debe administrar el tratamiento adecuado para el herpes zoster. Considere suspender el tratamiento con Tecfidera en pacientes con infecciones graves hasta que la infección se haya resuelto.

Inicio de tratamiento

El tratamiento con **TECFIDERA®** debe iniciarse gradualmente para reducir la aparición de enrojecimiento y reacciones adversas gastrointestinales.

Síndrome de Fanconi

Se han notificado casos de síndrome de Fanconi para un medicamento que contiene dimetilfumarato en combinación con otros ésteres de ácido fumárico. El diagnóstico precoz del síndrome de Fanconi y la interrupción del tratamiento con dimetilfumarato son importantes para prevenir la aparición de insuficiencia renal y osteomalacia, ya que el síndrome suele ser reversible. Los signos más importantes son: proteinuria, glucosuria (con niveles normales de azúcar en sangre), hiperaminoaciduria y fosfaturia (posiblemente concurrente con hipofosfatemia). La progresión puede incluir síntomas como poliuria, polidipsia y debilidad muscular proximal. En casos raros, la osteomalacia hipofosfatémica con dolor óseo no localizado puede producir fosfatasa alcalina elevada en el suero y fracturas por estrés. Es importante destacar que el síndrome de Fanconi puede ocurrir sin niveles elevados de creatinina o baja tasa de filtración glomerular. En caso de síntomas poco claros, se debe considerar el síndrome de Fanconi y se deben realizar exámenes apropiados.

Población pediátrica

El perfil de seguridad en los pacientes pediátricos es cualitativamente similar al de los adultos y, por tanto, las advertencias y precauciones también son aplicables a los pacientes pediátricos. Para las diferencias cuantitativas en el perfil de seguridad.

No se ha establecido todavía la seguridad a largo plazo de Tecfidera en la población pediátrica.

Nuevas reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes (incidencia $\geq 10\%$) en los pacientes tratados con dimetil fumarato fueron rubefacción y eventos gastrointestinales (es decir, diarrea, náuseas, dolor abdominal, dolor en la parte superior del abdomen). La rubefacción y los eventos gastrointestinales suelen manifestarse al principio del tratamiento (sobre todo durante el primer mes) y los pacientes que presentan estas reacciones pueden experimentarlas de forma intermitente durante el tratamiento con TECFIDERA®. Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia que dieron lugar a la interrupción del tratamiento (incidencia $>1\%$) en los pacientes tratados con TECFIDERA® fueron rubefacción (3%) y eventos gastrointestinales (4%).

En los estudios clínicos controlados con placebo y no controlados, un total de 2513 pacientes recibieron TECFIDERA® con un seguimiento durante periodos de hasta 12 años y una exposición total equivalente a 11318 años-persona. Un total de 1169 pacientes han recibido al menos 5 años de tratamiento con TECFIDERA® y 426 lo han recibido por al menos 10 años. La experiencia en los estudios clínicos no controlados es consistente con la experiencia de los estudios clínicos controlados con placebo.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas derivadas de los estudios clínicos, estudios de seguridad poscomercialización y reportes espontáneos se presentan en la siguiente tabla.

Las reacciones adversas se presentan conforme a los términos preferentes de MedDRA utilizando la clasificación de órganos del sistema MedDRA. Las incidencias de las siguientes reacciones adversas se expresan según las siguientes frecuencias:

- 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 ($<1/10\,000$)
- Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacción adversa	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Gastroenteritis	Frecuente
	Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)	Frecuencia no conocida
	Herpes Zoster	No Conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Linfopenia	Frecuente
	Leucopenia	Frecuente
	Trombocitopenia	Poco frecuente
Trastornos del sistema inmune	Hipersensibilidad	Poco frecuente
	Anafilaxis	No conocida
	disnea	No conocida
Trastornos del sistema nervioso	Hipoxia	No conocida
	Hipotensión	No conocida
	Angioedema	No conocida
Trastornos del sistema nervioso	Sensación de quemazón	Frecuente
Trastornos vasculares	Rubefacción	Muy frecuente
	Sofocos	Frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	Rinorrea	No conocida
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Muy frecuente
	Náusea	Muy frecuente
	Dolor en la parte superior del abdomen	Muy frecuente
	Dolor abdominal	Muy frecuente
	Vómito	Frecuente
	Dispepsia	Frecuente
	Gastritis	Frecuente
	Trastorno gastrointestinal	Frecuente
Trastornos hepatobiliares	Aspartato aminotransferasa elevada	Frecuente
	Alanino aminotransferasa elevada	Frecuente
	Daño hepático inducido por medicamentos	Frecuencia no conocida
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Prurito	Frecuente
	Exantema	Frecuente
	Eritema	Frecuente
	Alopecia	Frecuente
Trastornos renales y urinarios	Proteinuria	Frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Sensación de calor	Frecuente
Exámenes complementarios	Cetonas detectadas en orina	Muy frecuente
	Albumina presente en orina	Frecuente

Descripción de reacciones adversas seleccionadas Rubefacción

En los estudios controlados con placebo, la incidencia de rubefacción (34% frente al 4%) y sofocos (7% frente al 2%) fue mayor en los pacientes tratados con TECFIDERA® que en los tratados con placebo, respectivamente. La rubefacción normalmente se describe como rubefacción o sofocos, pero puede incluir otros acontecimientos (por ejemplo, calor, enrojecimiento, comezón y sensación de quemazón). Los eventos de rubefacción suelen manifestarse al principio del tratamiento (sobre todo durante el primer mes) y en los pacientes que experimenten rubefacción, estos acontecimientos pueden producirse de forma intermitente durante el tratamiento con TECFIDERA®. En los pacientes con rubefacción, la intensidad fue leve o moderada en la mayoría de ellos. En general, el 3% de los pacientes tratados con TECFIDERA® interrumpieron el tratamiento debido a la rubefacción. La incidencia de rubefacción grave, que puede caracterizarse por eritema generalizado, exantema y/o prurito, fue menor del 1% en los pacientes tratados con TECFIDERA®.

Gastrointestinales

La incidencia de eventos gastrointestinales (por ejemplo, diarrea [14% versus a 10%], náuseas [12% versus a 9%], dolor en la parte superior del abdomen [10% versus a 6%], dolor abdominal [9% versus a 4%], vómitos [8% versus a 5%] y dispepsia [5% versus a 3%]) fue mayor en los pacientes tratados con TECFIDERA® que con placebo, respectivamente. Los eventos gastrointestinales suelen manifestarse al principio del tratamiento (sobre todo durante el primer mes) y en los pacientes que experimenten eventos gastrointestinales, estos eventos pueden producirse de forma intermitente durante el tratamiento con TECFIDERA®. Los eventos gastrointestinales fueron de leves a moderados en la mayoría de los pacientes. El 4% de los pacientes tratados con TECFIDERA® interrumpió el tratamiento debido a los eventos gastrointestinales. La incidencia de los acontecimientos gastrointestinales graves, entre ellos la gastroenteritis y la gastritis, se observó en un 1% de los pacientes tratados con TECFIDERA®.

Función hepática

Se observó un aumento de las transaminasas hepáticas basado en los datos de los estudios controlados con placebo, en la mayoría de los pacientes que presentaron un aumento, las concentraciones de las transaminasas hepáticas fueron <3 veces el límite superior de normalidad (LSN). La mayor incidencia de aumentos de las transaminasas hepáticas en los pacientes tratados con TECFIDERA® En relación con el placebo se observó sobre todo durante los primeros 6 meses de tratamiento. Se observó un aumento de alanina-aminotransferasa (ALT) y de aspartato-aminotransferasa (AST) 3 veces el LSN, respectivamente, en el 5% y 2% de los pacientes tratados con placebo y en el 6% y 2% de los pacientes tratados con TECFIDERA®. Menos del 1% de los pacientes suspendieron el tratamiento debido al aumento de las transaminasas hepáticas, y el porcentaje fue similar en los pacientes tratados con TECFIDERA® o con placebo. No se observaron elevaciones de las transaminasas ≥ 3 veces el LNS con elevaciones concomitantes de la bilirrubina total >2 veces el LNS en los estudios clínicos controlados con placebo.

Se han reportado elevaciones de las enzimas hepáticas y casos de daño hepático inducido por medicamentos (elevaciones de las transaminasas) ≥ 3 veces el LNS con elevaciones de la bilirrubina total >2 veces el LNS) en la experiencia de postcomercialización después de la administración de TECFIDERA®, los cuales se resolvieron con la discontinuación del tratamiento.

Infecciones:

Se han informado infecciones por herpes zoster con el uso de Tecfidera. En un estudio de extensión a largo plazo en curso, en el que 1736 pacientes con EM son tratados con Tecfidera, aproximadamente el 5% experimentó uno o más eventos de herpes zoster, la mayoría de los cuales fueron de gravedad leve a moderada. La mayoría de los sujetos, incluidos aquellos que experimentaron una infección grave por herpes zoster, tenían recuentos de linfocitos por encima del límite inferior de lo normal. En la mayoría de sujetos con recuento de linfocitos menor a los rangos normales, la linfopenia fue clasificada moderada o severa. En el entorno posterior a la comercialización, la mayoría de los casos de infección por herpes zoster no fueron graves y se resolvieron con tratamiento. Se

dispone de datos limitados sobre ALC en pacientes con infección por herpes zoster en el entorno posterior a la comercialización. Sin embargo, cuando se informó, la mayoría de los pacientes experimentaron linfopenia de moderada ($<0,8 \times 10^9 / L$ a $0,5 \times 10^9 / L$) o severa ($<0,5 \times 10^9 / L$ a $0,2 \times 10^9 / L$). Linfopenia:

En los estudios controlados con placebo, la mayoría de los pacientes ($> 98\%$) tenían valores de linfocitos normales antes de iniciar el tratamiento. Al recibir tratamiento con TECFIDERA®, el número medio de linfocitos descendió durante el primer año, alcanzando posteriormente una meseta. En promedio, el número de linfocitos disminuyó aproximadamente un 30% del valor basal. La mediana y la media de número de linfocitos permanecieron dentro de los límites de la normalidad. Se observó un número de linfocitos $<0,5 \times 10^9/L$ en $<1\%$ de los pacientes tratados con placebo y en 6% de los pacientes tratados con TECFIDERA®. Se observó un número de linfocitos $<0,2 \times 10^9/L$ en un paciente tratado con TECFIDERA® con placebo.

En estudios clínicos (tanto controlados como no controlados), el 41% de los pacientes tratados con TECFIDERA® tuvo linfopenia (definido en estos estudios como $<0,9 \times 10^9/L$) linfopenia leve (recuento de linfocitos $\geq 0,5 \times 10^9/L$ $<0,8 \times 10^9/L$) persistente durante al menos seis meses se observó en 11% de los pacientes; linfopenia severa (recuento $<0,5 \times 10^9/L$) persistente durante al menos seis meses se observó en 2% de los pacientes, y en el grupo con linfopenia severa, la mayoría de los recuentos de linfocitos permanecieron $<0,5 \times 10^9/L$ con terapia continuada.

Adicionalmente, en un estudio no controlado, prospectivo post-comercialización, a la semana 48 del tratamiento con TECFIDERA® (n=185), células T CD4+ disminuyeron de forma moderada (recuento $\geq 0,2 \times 10^9/L$ a $<0,4 \times 10^9/L$) o severa ($<0,2 \times 10^9/L$) disminuyeron en hasta 37% o 6% de los pacientes, respectivamente, mientras que las células T CD8+ redujeron frecuentemente con hasta 59% de pacientes con recuentos $<0,2 \times 10^9/L$ y 25% de los pacientes con recuentos $<0,1 \times 10^9/L$. En los estudios clínicos controlados y no controlados, los pacientes que interrumpieron el tratamiento con TECFIDERA® con recuentos de linfocitos por debajo del límite inferior de la normalidad (LIN) fueron monitorizados hasta la recuperación del recuento de linfocitos al LIN.

Infecciones, incluyendo LMP e infecciones oportunistas

Se han reportado casos de infecciones con virus John Cunningham causando Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP) con TECFIDERA®. LMP puede ser fatal o resultar en discapacidad severa. En uno de los ensayos clínicos, un paciente que tomó TECFIDERA® desarrolló LMP en medio de linfopenia severa prolongada (recuento de linfocitos predominantemente $<0,5 \times 10^9/L$ por 3.5 años), con desenlaces fatales. En el contexto de post-comercialización, LMP también ha ocurrido en presencia de linfopenia moderada a leve ($>0,5 \times 10^9/L$ a valores inferiores a los de referencia, definidos por los rangos de referencia de laboratorios locales).

En varios casos de LMP con determinación de los subconjuntos de linfocitos T en el momento del diagnóstico de la LMP, se encontró que los recuentos de las células T CD8+

disminuyeron a $<0.1 \times 10^9/L$, mientras que las reducciones en los recuentos de células T CD4+ fueron variables (rango desde <0.05 a $0.5 \times 10^9/L$) y se correlacionaron más con la gravedad general de la linfopenia ($<0.5 \times 10^9/L$ a valores inferiores a los de referencia). Como consecuencia, la proporción CD4+/CD8+ incrementó en estos pacientes.

La linfopenia moderada a severa aparentemente incrementa el riesgo de LMP, sin embargo, con TECFIDERA®, la LMP también ocurre en pacientes con linfopenia leve. Adicionalmente, la mayoría de los casos de LMP en el contexto post-comercialización han ocurrido en pacientes >50 años.

Anomalías de laboratorio

En los estudios controlados con placebo, la determinación de cetonas en orina (1+ o superior) fue mayor en los pacientes tratados con TECFIDERA® (45%) en comparación con placebo (10%). No se observaron consecuencias clínicas adversas en los estudios clínicos.

Las concentraciones de 1,25-dihidroxitamina D disminuyeron en los pacientes tratados con TECFIDERA® en relación con placebo (mediana de porcentaje de disminución desde el valor basal a los 2 años del 29% frente al 15 %, respectivamente). Los valores medios de ambos parámetros permanecieron dentro de los límites de la normalidad.

Se observó un aumento transitorio en el recuento medio de eosinófilos durante los primeros 2 meses de tratamiento.

Población pediátrica

En un ensayo abierto, aleatorizado y con control activo de 96 semanas de duración realizado en pacientes pediátricos con EMRR de 10 a menos de 18 años de edad (120 mg dos veces al día durante 7 días, seguido de 240 mg dos veces al día durante el tiempo restante de tratamiento; población del estudio, $n=78$), el perfil de seguridad en los pacientes pediátricos pareció ser similar al observado previamente en los pacientes adultos.

El diseño del ensayo clínico pediátrico fue diferente al de los ensayos clínicos controlados con placebo en adultos. Por lo tanto, no se puede descartar una contribución del diseño del ensayo clínico a las diferencias numéricas en las reacciones adversas entre la población pediátrica y la adulta.

Los siguientes eventos adversos se notificaron con mayor frecuencia (10%) en la población pediátrica que en la población adulta:

-Se notificó cefalea en un 28% de los pacientes tratados con TECFIDERA® frente a un 36% en los pacientes tratados con interferón beta-1^a.

-Se notificaron trastornos gastrointestinales en un 74% de los pacientes tratados con TECFIDERA® frente a un 31% en los pacientes tratados con interferón beta-1^a. Entre

ellos el dolor abdominal y los vómitos fueron los eventos adversos notificados con mayor frecuencia con TECFIDERA®.

-Se notificaron trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos en un 32% de los pacientes tratados con TECFIDERA® frente a un 11% en los pacientes tratados con interferón beta-1^a. Entre ellos el dolor orofaríngeo y la tos fueron los eventos adversos notificados con mayor frecuencia con TECFIDERA®.

-Se notificó dismenorrea en un 17% de los pacientes tratados con TECFIDERA® frente a un 7% en los pacientes tratados con interferón beta-1^a.

En un pequeño estudio no controlado, abierto, de 24 semanas de duración realizado en pacientes pediátricos con EMRR de 13 a 17 años (120 mg dos veces al día durante 7 días, seguido de 240 mg dos veces al día durante el tiempo restante de tratamiento; población de seguridad, n=22), seguido de un estudio de extensión de 96 semanas (240 mg dos veces al día; población de seguridad, n=20), el perfil de seguridad pareció ser similar al observado en los pacientes adultos.

Los datos disponibles en niños de entre 10 y 12 años son limitados. No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de TECFIDERA® en niños menores de 10 años.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento. Esto permite una vigilancia continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los médicos notificar las sospechas de reacciones adversas al correo electrónico fvgcolombia@biogen.com

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto versión 08 de junio de 2022 y la información para prescribir versión 08 de junio de 2022 allegados mediante Radicado 20221146314.

3.4.1.6 TECFIDERA® 240mg

Expediente : 20091925
Radicado : 20221146272 / 20231254408
Fecha : 27/09/2023
Interesado : Biib Colombia S.A.S.

Composición: Cada capsula dura contiene 240 mg de Dimetilfumarato

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Indicaciones:

Tecfidera® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con esclerosis múltiple remitente recurrente.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2023007535 emitido mediante Acta No. 04 del 2023 SEMNNIMB, numeral 3.4.1.9., con el fin de continuar con la aprobación del producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20231254408 se solicita evaluación de respuesta al Auto No. 2023007535 emitido mediante Acta No. 04 del 2023 SEMNNIMB, numeral 3.4.1.9., para el principio activo dimetilfumarato en presentación capsula dura de 240mg (tecfidera®) Así mismo, solicita aprobación de inserto e ipp inserto versión 08 de junio de 2022 allegado mediante Radicado 20221146314.

En el mencionado Auto se requirió al interesado para presentar “... información clínica adicional al interesado que permita despejar la eventual incertidumbre sobre el posible efecto en el desarrollo y calidad del hueso en niños con el producto de la referencia, incluyendo el riesgo de fracturas”

En la respuesta al Auto el interesado argumenta, que por el mecanismo de acción, dimetilfumarato puede tener un papel protector de la pérdida ósea al inhibir la diferenciación de osteoclastos, y que los hallazgos en estudios en animales parecen debidos a alteraciones nutricionales secundarias a efectos gastrointestinales y fueron evidenciados con dosis superiores a las propuestas para niños. Adicionalmente, informa que en el estudio 109MS306 (incluyó 150 niños entre 10 y 18 años, la mayoría mayores de 13 años, 78 de los 150 recibieron al menos una dosis de dimetilfumarato) se evaluaron efectos sobre variables relacionadas con el crecimiento óseo y desarrollo sexual en los niños incluidos y que no se observaron alteraciones luego de 96 semanas; tampoco han surgido señales en datos de poscomercialización.

La Sala considera que evidencia presentada sugiere que el perfil de eventos adversos en niños mayores de 13 años es similar al descrito para adultos y por tanto, recomienda aprobar la ampliación del grupo etario.

La Sala recomienda aprobar las modificaciones solicitadas para el producto de la referencia con la siguiente información:

Nuevas indicaciones

TECFIDERA® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos a partir de 13 años, con esclerosis múltiple remitente recurrente.

Nueva dosificación / grupo etario.

El tratamiento se debe iniciar bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la enfermedad.

Posología

La dosis inicial es de 120 mg dos veces al día. Después de 7 días, la dosis debe ser incrementada a la recomendada de 240 mg dos veces al día.

Si un paciente pierde una dosis, no debe tomarse una dosis doble. El paciente puede tomar la dosis olvidada solo si deja 4 horas entre dosis. De lo contrario, el paciente debe esperar hasta la siguiente dosis programada.

Una reducción temporal de la dosis a 120 mg dos veces al día puede reducir la aparición de reacciones adversas gastrointestinales y de rubefacción. En el plazo de 1 mes, se debe reanudar la dosis de mantenimiento recomendada de 240 mg dos veces al día.

TECFIDERA® se debe tomar con alimentos. En pacientes que experimentan rubefacción o reacciones adversas gastrointestinales, la toma de TECFIDERA® con alimentos puede mejorar la tolerabilidad.

Poblaciones especiales:

Pacientes de edad avanzada

En los estudios clínicos con TECFIDERA® la exposición de pacientes de 55 años de edad y mayores fue limitada, y no incluyeron un número suficiente de pacientes de 65 años de edad y mayores para determinar si responden de forma diferente a los pacientes de menor edad. En base al mecanismo de acción del principio activo, en teoría no existen motivos para realizar ningún ajuste de la dosis en los pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia hepática y renal

No se ha estudiado TECFIDERA® en pacientes con insuficiencia renal o hepática. En función de los estudios de farmacología clínica, no es necesario realizar ningún ajuste de la dosis. Se debe tener precaución al tratar a pacientes con insuficiencia renal grave o hepática grave.

Población pediátrica

La posología es la misma en adultos y en pacientes pediátricos a partir de 13 años. Hay datos limitados disponibles en niños entre 10 y 12 años. Aún no se ha establecido la seguridad y eficacia de TECFIDERA® en niños menores de 10 años.

Forma de administración Vía oral.

La cápsula debe ser tragada entera. No se debe triturar, dividir, disolver, chupar ni masticar la cápsula o el contenido de la misma, ya que la película entérica de las microtabletas evita los efectos irritantes en el intestino.

Nuevas precauciones y advertencias

- Pruebas de laboratorio
- Imágenes de resonancia magnética (IRM)
- Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP)
- Previo tratamiento con inmunosupresores o inmunomoduladores
- Insuficiencia renal y hepática grave
- Enfermedad gastrointestinal activa grave
- Rubefacción
- Reacciones anafilácticas
- Infecciones
- Infección de herpes zoster
- Inicio de tratamiento
- Síndrome de Fanconi

Pruebas de laboratorio/sangre

En estudios clínicos, se han observado cambios en los análisis de laboratorio de la función renal en pacientes tratados con dimetil fumarato. Se desconocen las implicaciones clínicas de estos cambios. Se recomienda realizar evaluaciones de la función renal (por ejemplo, creatinina, nitrógeno ureico en sangre y análisis de orina) antes de iniciar el tratamiento, después de 3 y 6 meses de tratamiento, cada 6 a 12 meses a partir de entonces y según esté clínicamente indicado.

El tratamiento con dimetil fumarato puede ocasionar daño hepático inducido por medicamentos, incluyendo elevación de las enzimas hepáticas (≥ 3 veces el límite normal superior (LNS) inmediato, tardar varias semanas o más. Se ha observado resolución de los eventos adversos después de la discontinuación del tratamiento. Se recomienda la evaluación de las transaminasas séricas (es decir, alanina aminotransferasas (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST)) y de la bilirrubina total antes del inicio del tratamiento y durante el mismo como esté indicado clínicamente.

Los pacientes tratados con TECFIDERA® pueden desarrollar linfopenia prolongada. Previo al inicio del tratamiento con TECFIDERA®, debe llevarse a cabo un recuento sanguíneo completo.

Si el recuento de linfocitos se encuentra más bajo respecto a los rangos normales, un análisis de posibles causas debe realizarse antes de iniciar el tratamiento con TECFIDERA®. Dimetil fumarato no se ha estudiado en pacientes con recuento de linfocitos bajos previamente y debe tenerse precaución cuando se traten a estos pacientes. TECFIDERA® no debe ser iniciado en pacientes con linfopenia severa (recuento de linfocitos $<0.5 \times 10^9/L$).

Después de iniciar el tratamiento, se debe realizar una biometría hemática completa, que incluya linfocitos, cada 3 meses.

Se recomienda una vigilancia más estrecha en pacientes con linfopenia debido a un mayor riesgo para Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP), de la siguiente manera:

TECFIDERA® debe ser discontinuado en pacientes con linfopenia severa prolongada, recuento de linfocitos $<0,5 \times 10^9/L$ que persiste por más de 6 meses.

En pacientes con reducción moderada sostenida del recuento absoluto de linfocitos $\geq 0,5 \times 10^9/L$ y $<0,8 \times 10^9/L$ por más de 6 meses, el balance beneficio/riesgo del tratamiento con TECFIDERA® debe ser re-evaluado.

En pacientes con recuento de linfocitos menor al límite normal definido por los rangos de referencia de laboratorios locales, se recomienda un monitoreo regular del recuento absoluto de linfocitos.

Los recuentos de linfocitos deben seguirse hasta la recuperación. Al recuperarse y en ausencia de otras opciones alternativas de tratamiento, la decisión de reiniciar o no el tratamiento con TECFIDERA® después de su discontinuación deberá basarse en el juicio clínico.

Imágenes de Resonancia Magnética (IRM)

Antes de iniciar el tratamiento con TECFIDERA®, debe haber disponible alguna imagen de resonancia magnética (habitualmente de los últimos 3 meses) como referencia. Se debe considerar la necesidad de tomar otra imagen de resonancia magnética conforme a las recomendaciones nacionales o locales. Se debe considerar el estudio de resonancia magnética como parte de la vigilancia estrecha en los pacientes con riesgo elevado de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP). En caso de sospecha clínica de LMP, se debe realizar una resonancia magnética inmediatamente con propósitos diagnósticos.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)

LMP ha sido reportada en pacientes tratados con TECFIDERA®. La LMP es una infección oportunista causada por el virus de John Cunningham (VJC), que puede ser fatal o resultar en discapacidad severa.

La LMP puede ocurrir solamente en presencia de una infección de VJC. Debe considerarse que no se ha estudiado la influencia de linfopenia sobre la precisión de la prueba de anticuerpos en sangre anti VJC en los pacientes tratados con dimetil fumarato. Debe aclararse que el resultado negativo de la prueba de anticuerpos anti VJC (en presencia de cuentas normales de linfocitos) no excluye la posibilidad de infección subsecuente por VJC.

Los factores adicionales podrían contribuir a un mayor riesgo para LMP en el contexto de la linfopenia son:

- Duración de la terapia con TECFIDERA®. Casos de LMP han ocurrido después de aproximadamente 1 a 5 años de tratamiento, sin embargo, la relación exacta con la duración del tratamiento es desconocida.
- Marcada disminución en el recuento de células T CD4+ y, especialmente, en CD8+, las cuales son importantes para la defensa inmunológica, y
- Terapia inmunomoduladora o inmunosupresiva previa.

Médicos deben evaluar a sus pacientes para determinar si los síntomas son indicadores de disfunción neurológica y, de ser así, si estos síntomas son típicos de EM o posiblemente sugiere LMP.

Al primer signo o síntoma sugerente de LMP, se debe interrumpir el tratamiento con TECFIDERA® y realizar las evaluaciones diagnósticas apropiadas, incluyendo determinación de ADN VJC en el fluido cerebroespinal (FCE) mediante metodología de cadena en reacción de la polimerasa cuantitativa. Los síntomas de LMP pueden ser similares a una recaída de esclerosis múltiple. Los síntomas típicos asociados con LMP son diversos, progresan durante días o semanas e incluyen debilidad progresiva en un lado del cuerpo o torpeza de los miembros, alteraciones visuales, cambios del pensamiento, de la memoria y de la orientación que producen confusión y cambios de personalidad. Se debe alertar a los médicos sobre los síntomas relacionados a LMP que el paciente no pueda notar por sí mismo. Se debe recomendar a los pacientes informar a sus acompañantes o cuidadores sobre su tratamiento, ya que ellos pueden notar síntomas que el paciente puede no percibir.

Tratamiento previo con tratamientos inmunosupresores o inmunomoduladores

No se han realizado estudios para evaluar la seguridad y eficacia de TECFIDERA® cuando los pacientes cambian de tratamiento a partir de otro tratamiento modificador de la enfermedad a TECFIDERA®. No se conoce la contribución del tratamiento inmunosupresor previo en el desarrollo de LMP en pacientes tratados con dimetil fumarato.

Casos de pacientes con LMP han ocurrido en pacientes quienes han sido tratados previamente con natalizumab, por lo que LMP es un riesgo establecido. Los médicos deben saber que los casos de LMP que ocurren después de una reciente discontinuación de natalizumab pueden no tener linfopenia.

Cuando se cambie el tratamiento a TECFIDERA®, se debe considerar la vida media y el mecanismo de acción del otro tratamiento para evitar el efecto inmune adicional mientras que de manera simultánea se reduce el riesgo de reactivación de la esclerosis múltiple. Se recomienda realizar una biometría hemática completa antes de iniciar el tratamiento con TECFIDERA® y regularmente durante el tratamiento.

Insuficiencia renal y hepática grave

No se ha estudiado el uso de **TECFIDERA®** en pacientes con insuficiencia renal grave o hepática grave y, por lo tanto, se debe tener precaución en estos pacientes Enfermedad gastrointestinal activa grave.

No se ha estudiado el uso de **TECFIDERA®** en pacientes con enfermedad gastrointestinal activa grave y, por lo tanto, se debe tener precaución en estos pacientes.

Rubefacción

En los estudios clínicos, un 34% de los pacientes tratados con **TECFIDERA®** experimentó una reacción de rubefacción. En la mayoría de los pacientes esta reacción de rubefacción fue de leve a moderada severidad. Los datos de estudios realizados en voluntarios sanos sugieren que el enrojecimiento asociado con dimetil fumarato probablemente esté mediado por la prostaglandina. Un tratamiento breve con 75 mg de ácido acetilsalicílico con recubrimiento no entérico puede ser beneficioso en pacientes afectados por enrojecimiento intolerable. En dos estudios de voluntarios sanos, se redujo la aparición y la gravedad del enrojecimiento durante el período de dosificación.

En estudios clínicos, 3 pacientes de un total de 2560 tratados con dimetil fumarato experimentaron síntomas graves de rubefacción que fueron probablemente reacciones de hipersensibilidad o anafiláctoides. Estos eventos no pusieron en peligro la vida de los pacientes, pero sí requirieron hospitalización. Tanto los médicos que prescriban este medicamento como los pacientes deben estar conscientes de esta posibilidad en caso de sufrir reacciones de rubefacción graves.

Reacciones anafilácticas

Se han notificado casos de anafilaxis / reacción anafilactoide después de la administración de **TECFIDERA®** con la poscomercialización. Los síntomas pueden incluir disnea, hipoxia, hipotensión, angioedema, erupción o urticaria. El mecanismo de la anafilaxis inducida por dimetil fumarato es desconocido. Las reacciones generalmente ocurren después de la primera dosis, pero también pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento y pueden ser graves y potencialmente mortales. Se debe instruir a los pacientes para que suspendan **TECFIDERA®** y busquen atención médica inmediata si experimentan signos o síntomas de anafilaxis. El tratamiento no debe reiniciarse.

Infecciones

En estudios de fase III, controlados con placebo, la incidencia de las infecciones (60% con **TECFIDERA®** vs 58% con placebo) y de las infecciones graves (2% con **TECFIDERA®** vs 2% con placebo) fue similar en los pacientes tratados con **TECFIDERA®** o placebo, respectivamente.

Sin embargo, debido a las propiedades inmunomoduladoras de **TECFIDERA®**, si algún paciente desarrolla una infección grave será necesario considerar la suspensión del tratamiento con **TECFIDERA®** y se deberán sopesar los riesgos y los beneficios antes de

reiniciar el tratamiento. Es necesario instruir a los pacientes en tratamiento con **TECFIDERA®** para que notifiquen síntomas de infección al médico. Los pacientes con infecciones graves no deben iniciar el tratamiento con **TECFIDERA®** hasta que la infección o infecciones se resuelvan.

No se observó una mayor incidencia de infecciones graves en pacientes con recuentos de linfocitos $<0,8 \times 10^9 / L$ o $<0,5 \times 10^9 / L$ (consulte Reacciones adversas). Si se continúa el tratamiento en presencia de linfopenia prolongada de moderada a grave, no se puede descartar el riesgo de una infección oportunista, incluida la LMP.

Infecciones por herpes zoster

Se han producido casos de herpes zoster con Tecfidera. La mayoría de los casos no fueron graves, sin embargo, se han informado casos graves, que incluyen herpes zoster diseminado, herpes zoster oftálmico, herpes zoster oticus, infección neurológica por herpes zoster, meningoencefalitis herpética y meningomielitis por herpes zoster. Estos eventos pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento. Monitoree a los pacientes que toman Tecfidera para detectar signos y síntomas de herpes zoster, especialmente cuando se informa linfocitopenia concurrente. Si se produce herpes zoster, se debe administrar el tratamiento adecuado para el herpes zoster. Considere suspender el tratamiento con Tecfidera en pacientes con infecciones graves hasta que la infección se haya resuelto.

Inicio de tratamiento

El tratamiento con **TECFIDERA®** debe iniciarse gradualmente para reducir la aparición de enrojecimiento y reacciones adversas gastrointestinales.

Síndrome de Fanconi

Se han notificado casos de síndrome de Fanconi para un medicamento que contiene dimetilfumarato en combinación con otros ésteres de ácido fumárico. El diagnóstico precoz del síndrome de Fanconi y la interrupción del tratamiento con dimetilfumarato son importantes para prevenir la aparición de insuficiencia renal y osteomalacia, ya que el síndrome suele ser reversible. Los signos más importantes son: proteinuria, glucosuria (con niveles normales de azúcar en sangre), hiperaminoaciduria y fosfaturia (posiblemente concurrente con hipofosfatemia). La progresión puede incluir síntomas como poliuria, polidipsia y debilidad muscular proximal. En casos raros, la osteomalacia hipofosfática con dolor óseo no localizado puede producir fosfatasa alcalina elevada en el suero y fracturas por estrés. Es importante destacar que el síndrome de Fanconi puede ocurrir sin niveles elevados de creatinina o baja tasa de filtración glomerular. En caso de síntomas poco claros, se debe considerar el síndrome de Fanconi y se deben realizar exámenes apropiados.

Población pediátrica

El perfil de seguridad en los pacientes pediátricos es cualitativamente similar al de los adultos y, por tanto, las advertencias y precauciones también son aplicables a los pacientes pediátricos. Para las diferencias cuantitativas en el perfil de seguridad.

No se ha establecido todavía la seguridad a largo plazo de Tecfidera en la población pediátrica.

Nuevas reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes (incidencia $\geq 10\%$) en los pacientes tratados con dimetil fumarato fueron rubefacción y eventos gastrointestinales (es decir, diarrea, náuseas, dolor abdominal, dolor en la parte superior del abdomen). La rubefacción y los eventos gastrointestinales suelen manifestarse al principio del tratamiento (sobre todo durante el primer mes) y los pacientes que presentan estas reacciones pueden experimentarlas de forma intermitente durante el tratamiento con TECFIDERA®. Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia que dieron lugar a la interrupción del tratamiento (incidencia $>1\%$) en los pacientes tratados con TECFIDERA® fueron rubefacción (3%) y eventos gastrointestinales (4%).

En los estudios clínicos controlados con placebo y no controlados, un total de 2513 pacientes recibieron TECFIDERA® con un seguimiento durante periodos de hasta 12 años y una exposición total equivalente a 11318 años-persona. Un total de 1169 pacientes han recibido al menos 5 años de tratamiento con TECFIDERA® y 426 lo han recibido por al menos 10 años. La experiencia en los estudios clínicos no controlados es consistente con la experiencia de los estudios clínicos controlados con placebo.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas derivadas de los estudios clínicos, estudios de seguridad poscomercialización y reportes espontáneos se presentan en la siguiente tabla.

Las reacciones adversas se presentan conforme a los términos preferentes de MedDRA utilizando la clasificación de órganos del sistema MedDRA. Las incidencias de las siguientes reacciones adversas se expresan según las siguientes frecuencias:

- 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 ($<1/10\,000$)
- Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacción adversa	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Gastroenteritis	Frecuente
	Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)	Frecuencia no conocida
	Herpes Zoster	No Conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Linfopenia	Frecuente
	Leucopenia	Frecuente
	Trombocitopenia	Poco frecuente
Trastornos del sistema inmune	Hipersensibilidad	Poco frecuente
	Anafilaxis	No conocida
	disnea	No conocida
Trastornos del sistema nervioso	Hipoxia	No conocida
	Hipotensión	No conocida
	Angioedema	No conocida
Trastornos del sistema nervioso	Sensación de quemazón	Frecuente
Trastornos vasculares	Rubefacción	Muy frecuente
	Sofocos	Frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	Rinorrea	No conocida
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Muy frecuente
	Náusea	Muy frecuente
	Dolor en la parte superior del abdomen	Muy frecuente
	Dolor abdominal	Muy frecuente
	Vómito	Frecuente
	Dispepsia	Frecuente
	Gastritis	Frecuente
	Trastorno gastrointestinal	Frecuente
Trastornos hepatobiliares	Aspartato aminotransferasa elevada	Frecuente
	Alanino aminotransferasa elevada	Frecuente
	Daño hepático inducido por medicamentos	Frecuencia no conocida
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Prurito	Frecuente
	Exantema	Frecuente
	Eritema	Frecuente
	Alopecia	Frecuente
Trastornos renales y urinarios	Proteinuria	Frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Sensación de calor	Frecuente
Exámenes complementarios	Cetonas detectadas en orina	Muy frecuente
	Albumina presente en orina	Frecuente

Descripción de reacciones adversas seleccionadas Rubefacción

En los estudios controlados con placebo, la incidencia de rubefacción (34% frente al 4%) y sofocos (7% frente al 2%) fue mayor en los pacientes tratados con TECFIDERA® que en los tratados con placebo, respectivamente. La rubefacción normalmente se describe como rubefacción o sofocos, pero puede incluir otros acontecimientos (por ejemplo, calor, enrojecimiento, comezón y sensación de quemazón). Los eventos de rubefacción suelen manifestarse al principio del tratamiento (sobre todo durante el primer mes) y en los pacientes que experimenten rubefacción, estos acontecimientos pueden producirse de forma intermitente durante el tratamiento con TECFIDERA®. En los pacientes con rubefacción, la intensidad fue leve o moderada en la mayoría de ellos. En general, el 3% de los pacientes tratados con TECFIDERA® interrumpieron el tratamiento debido a la rubefacción. La incidencia de rubefacción grave, que puede caracterizarse por eritema generalizado, exantema y/o prurito, fue menor del 1% en los pacientes tratados con TECFIDERA®.

Gastrointestinales

La incidencia de eventos gastrointestinales (por ejemplo, diarrea [14% versus a 10%], náuseas [12% versus a 9%], dolor en la parte superior del abdomen [10% versus a 6%], dolor abdominal [9% versus a 4%], vómitos [8% versus a 5%] y dispepsia [5% versus a 3%]) fue mayor en los pacientes tratados con TECFIDERA® que con placebo, respectivamente. Los eventos gastrointestinales suelen manifestarse al principio del tratamiento (sobre todo durante el primer mes) y en los pacientes que experimenten eventos gastrointestinales, estos eventos pueden producirse de forma intermitente durante el tratamiento con TECFIDERA®. Los eventos gastrointestinales fueron de leves a moderados en la mayoría de los pacientes. El 4% de los pacientes tratados con TECFIDERA® interrumpió el tratamiento debido a los eventos gastrointestinales. La incidencia de los acontecimientos gastrointestinales graves, entre ellos la gastroenteritis y la gastritis, se observó en un 1% de los pacientes tratados con TECFIDERA®.

Función hepática

Se observó un aumento de las transaminasas hepáticas basado en los datos de los estudios controlados con placebo, en la mayoría de los pacientes que presentaron un aumento, las concentraciones de las transaminasas hepáticas fueron <3 veces el límite superior de normalidad (LSN). La mayor incidencia de aumentos de las transaminasas hepáticas en los pacientes tratados con TECFIDERA® En relación con el placebo se observó sobre todo durante los primeros 6 meses de tratamiento. Se observó un aumento de alanina-aminotransferasa (ALT) y de aspartato-aminotransferasa (AST) 3 veces el LSN, respectivamente, en el 5% y 2% de los pacientes tratados con placebo y en el 6% y 2% de los pacientes tratados con TECFIDERA®. Menos del 1% de los pacientes suspendieron el tratamiento debido al aumento de las transaminasas hepáticas, y el porcentaje fue similar en los pacientes tratados con TECFIDERA® o con placebo. No se observaron elevaciones de las transaminasas ≥ 3 veces el LNS con elevaciones concomitantes de la bilirrubina total >2 veces el LNS en los estudios clínicos controlados con placebo.

Se han reportado elevaciones de las enzimas hepáticas y casos de daño hepático inducido por medicamentos (elevaciones de las transaminasas) ≥ 3 veces el LNS con elevaciones de la bilirrubina total >2 veces el LNS) en la experiencia de postcomercialización después de la administración de TECFIDERA®, los cuales se resolvieron con la discontinuación del tratamiento.

Infecciones:

Se han informado infecciones por herpes zoster con el uso de Tecfidera. En un estudio de extensión a largo plazo en curso, en el que 1736 pacientes con EM son tratados con Tecfidera, aproximadamente el 5% experimentó uno o más eventos de herpes zoster, la mayoría de los cuales fueron de gravedad leve a moderada. La mayoría de los sujetos, incluidos aquellos que experimentaron una infección grave por herpes zoster, tenían recuentos de linfocitos por encima del límite inferior de lo normal. En la mayoría de sujetos con recuento de linfocitos menor a los rangos normales, la linfopenia fue clasificada moderada o severa. En el entorno posterior a la comercialización, la mayoría de los casos de infección por herpes zoster no fueron graves y se resolvieron con tratamiento. Se

dispone de datos limitados sobre ALC en pacientes con infección por herpes zoster en el entorno posterior a la comercialización. Sin embargo, cuando se informó, la mayoría de los pacientes experimentaron linfopenia de moderada ($<0,8 \times 10^9 / L$ a $0,5 \times 10^9 / L$) o severa ($<0,5 \times 10^9 / L$ a $0,2 \times 10^9 / L$). Linfopenia:

En los estudios controlados con placebo, la mayoría de los pacientes ($> 98\%$) tenían valores de linfocitos normales antes de iniciar el tratamiento. Al recibir tratamiento con TECFIDERA®, el número medio de linfocitos descendió durante el primer año, alcanzando posteriormente una meseta. En promedio, el número de linfocitos disminuyó aproximadamente un 30% del valor basal. La mediana y la media de número de linfocitos permanecieron dentro de los límites de la normalidad. Se observó un número de linfocitos $<0,5 \times 10^9/L$ en $<1\%$ de los pacientes tratados con placebo y en 6% de los pacientes tratados con TECFIDERA®. Se observó un número de linfocitos $<0,2 \times 10^9/L$ en un paciente tratado con TECFIDERA® con placebo.

En estudios clínicos (tanto controlados como no controlados), el 41% de los pacientes tratados con TECFIDERA® tuvo linfopenia (definido en estos estudios como $<0,9 \times 10^9/L$) linfopenia leve (recuento de linfocitos $\geq 0,5 \times 10^9/L$ $<0,8 \times 10^9/L$) persistente durante al menos seis meses se observó en 11% de los pacientes; linfopenia severa (recuento $<0,5 \times 10^9/L$) persistente durante al menos seis meses se observó en 2% de los pacientes, y en el grupo con linfopenia severa, la mayoría de los recuentos de linfocitos permanecieron $<0,5 \times 10^9/L$ con terapia continuada.

Adicionalmente, en un estudio no controlado, prospectivo post-comercialización, a la semana 48 del tratamiento con TECFIDERA® (n=185), células T CD4+ disminuyeron de forma moderada (recuento $\geq 0,2 \times 10^9/L$ a $<0,4 \times 10^9/L$) o severa ($<0,2 \times 10^9/L$) disminuyeron en hasta 37% o 6% de los pacientes, respectivamente, mientras que las células T CD8+ redujeron frecuentemente con hasta 59% de pacientes con recuentos $<0,2 \times 10^9/L$ y 25% de los pacientes con recuentos $<0,1 \times 10^9/L$. En los estudios clínicos controlados y no controlados, los pacientes que interrumpieron el tratamiento con TECFIDERA® con recuentos de linfocitos por debajo del límite inferior de la normalidad (LIN) fueron monitorizados hasta la recuperación del recuento de linfocitos al LIN.

Infecciones, incluyendo LMP e infecciones oportunistas

Se han reportado casos de infecciones con virus John Cunningham causando Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP) con TECFIDERA®. LMP puede ser fatal o resultar en discapacidad severa. En uno de los ensayos clínicos, un paciente que tomó TECFIDERA® desarrolló LMP en medio de linfopenia severa prolongada (recuento de linfocitos predominantemente $<0,5 \times 10^9/L$ por 3.5 años), con desenlaces fatales. En el contexto de post-comercialización, LMP también ha ocurrido en presencia de linfopenia moderada a leve ($>0,5 \times 10^9/L$ a valores inferiores a los de referencia, definidos por los rangos de referencia de laboratorios locales).

En varios casos de LMP con determinación de los subconjuntos de linfocitos T en el momento del diagnóstico de la LMP, se encontró que los recuentos de las células T CD8+

disminuyeron a $<0.1 \times 10^9/L$, mientras que las reducciones en los recuentos de células T CD4+ fueron variables (rango desde <0.05 a $0.5 \times 10^9/L$) y se correlacionaron más con la gravedad general de la linfopenia ($<0.5 \times 10^9/L$ a valores inferiores a los de referencia). Como consecuencia, la proporción CD4+/CD8+ incrementó en estos pacientes.

La linfopenia moderada a severa aparentemente incrementa el riesgo de LMP, sin embargo, con TECFIDERA®, la LMP también ocurre en pacientes con linfopenia leve. Adicionalmente, la mayoría de los casos de LMP en el contexto post-comercialización han ocurrido en pacientes >50 años.

Anomalías de laboratorio

En los estudios controlados con placebo, la determinación de cetonas en orina (1+ o superior) fue mayor en los pacientes tratados con TECFIDERA® (45%) en comparación con placebo (10%). No se observaron consecuencias clínicas adversas en los estudios clínicos.

Las concentraciones de 1,25-dihidroxitamina D disminuyeron en los pacientes tratados con TECFIDERA® en relación con placebo (mediana de porcentaje de disminución desde el valor basal a los 2 años del 29% frente al 15 %, respectivamente). Los valores medios de ambos parámetros permanecieron dentro de los límites de la normalidad.

Se observó un aumento transitorio en el recuento medio de eosinófilos durante los primeros 2 meses de tratamiento.

Población pediátrica

En un ensayo abierto, aleatorizado y con control activo de 96 semanas de duración realizado en pacientes pediátricos con EMRR de 10 a menos de 18 años de edad (120 mg dos veces al día durante 7 días, seguido de 240 mg dos veces al día durante el tiempo restante de tratamiento; población del estudio, $n=78$), el perfil de seguridad en los pacientes pediátricos pareció ser similar al observado previamente en los pacientes adultos.

El diseño del ensayo clínico pediátrico fue diferente al de los ensayos clínicos controlados con placebo en adultos. Por lo tanto, no se puede descartar una contribución del diseño del ensayo clínico a las diferencias numéricas en las reacciones adversas entre la población pediátrica y la adulta.

Los siguientes eventos adversos se notificaron con mayor frecuencia (10%) en la población pediátrica que en la población adulta:

-Se notificó cefalea en un 28% de los pacientes tratados con TECFIDERA® frente a un 36% en los pacientes tratados con interferón beta-1^a.

-Se notificaron trastornos gastrointestinales en un 74% de los pacientes tratados con TECFIDERA® frente a un 31% en los pacientes tratados con interferón beta-1^a. Entre

ellos el dolor abdominal y los vómitos fueron los eventos adversos notificados con mayor frecuencia con TECFIDERA®.

-Se notificaron trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos en un 32% de los pacientes tratados con TECFIDERA® frente a un 11% en los pacientes tratados con interferón beta-1^a. Entre ellos el dolor orofaríngeo y la tos fueron los eventos adversos notificados con mayor frecuencia con TECFIDERA®.

-Se notificó dismenorrea en un 17% de los pacientes tratados con TECFIDERA® frente a un 7% en los pacientes tratados con interferón beta-1^a.

En un pequeño estudio no controlado, abierto, de 24 semanas de duración realizado en pacientes pediátricos con EMRR de 13 a 17 años (120 mg dos veces al día durante 7 días, seguido de 240 mg dos veces al día durante el tiempo restante de tratamiento; población de seguridad, n=22), seguido de un estudio de extensión de 96 semanas (240 mg dos veces al día; población de seguridad, n=20), el perfil de seguridad pareció ser similar al observado en los pacientes adultos.

Los datos disponibles en niños de entre 10 y 12 años son limitados. No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de TECFIDERA® en niños menores de 10 años.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento. Esto permite una vigilancia continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los médicos notificar las sospechas de reacciones adversas al correo electrónico fvgcolombia@biogen.com

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto versión 08 de junio de 2022 y la información para prescribir versión 08 de junio de 2022 allegados mediante Radicado 20221146314.

3.4.1.7 LYNPARZA® 100 mg

Expediente : 20142204
Radicado : 20221133444 / 20231244082
Fecha : 14/09/2023
Interesado : AstraZeneca Colombia S.A.S.

Composición: Cada tableta recubierta contiene 100 mg de Olaparib

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: (Del Registro)

Lynparza está indicado como monoterapia para:

Cáncer de ovario

- El tratamiento de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer avanzado de ovario epitelial de alto grado, de trompa de Falopio, o peritoneal primario, con mutación BRCA, recientemente diagnosticado, que están en respuesta (respuesta completa o respuesta parcial) a quimioterapia de primera línea basada en platino.
- El tratamiento de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer ovárico de alto grado en recaída platino-sensible con mutación BRCA (incluyendo trompa de Falopio o primario peritoneal) quienes están respondiendo (respuesta completa o parcial) a quimioterapia basada en platino.

Cáncer de seno

- El tratamiento de pacientes adultas con cáncer metastásico de seno con mutación de la línea germinal BRCA 1/2 HER2-negativo con ecog0-1 que hayan sido tratadas previamente con antraciclina y taxano.

Cáncer de próstata

- El tratamiento de pacientes adultos con cáncer de próstata metastásico, resistente a castración y mutaciones en los genes de reparación de recombinación homóloga (línea germinal y/osomática) quienes han progresado después del tratamiento con agentes hormonales de nueva generación.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2023007911 emitido mediante Acta No. 04 del 2023 SEMNNIMB, numeral 3.4.1.3., con el fin de continuar con 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
- Inserto Doc ID-005043640 v3.0 allegado mediante radicado 20231244082
- IPP Clave 2-2023 allegado mediante radicado 20231244082

CONCEPTO: Revisada la información allegada por el interesado mediante Radicados 20221133444 / 20231244082 en respuesta al Auto No. 2023007911 emitido mediante Acta No. 04 del 2023 SEMNNIMB, numeral 3.4.1.3., para Lynparza® (olaparib) 100 mg, en la indicación ***“El tratamiento adyuvante de pacientes adultas con cáncer de mama temprano de alto riesgo HER2 negativo con mutación BRCA que hayan sido tratadas previamente con quimioterapia neoadyuvante o adyuvante”***. La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora

169

Acta No. 27 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

encuentra que el interesado argumenta en favor del estudio OlimpiA y los desenlaces analizados: riesgo de recurrencia de enfermedad invasiva (IDFS), riesgo de recurrencia de enfermedad metastásica (DDFS) y supervivencia global (SG). La Sala considera que persiste la incertidumbre en el balance de eficacia y seguridad del producto olaparib en la indicación propuesta, dado que si bien se alcanza diferencia estadística en el desenlace de sobrevida global la magnitud de este efecto es pequeño (apenas 3.4%) y por consiguiente, considera prudente esperar a mayor tiempo de evolución del estudio en mención que permita despejar esta incertidumbre. En consecuencia, recomienda negar la solicitud.

3.4.1.8 LYNPARZA® 150 mg

Expediente : 20124752
Radicado : 20221133435 / 20231298288
Fecha : 24/11/2023
Interesado : AstraZeneca Colombia S.A.S.

Composición: Cada tableta recubierta contiene 150 mg de Olaparib

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: (Del Registro)

Lynparza está indicado como monoterapia para:

Cáncer de ovario

- El tratamiento de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer avanzado de ovario epitelial de alto grado, de trompa de Falopio, o peritoneal primario, con mutación BRCA, recientemente diagnosticado, que están en respuesta (respuesta completa o respuesta parcial) a quimioterapia de primera línea basada en platino.
- El tratamiento de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer ovárico de alto grado en recaída platino-sensible con mutación BRCA (incluyendo trompa de Falopio o primario peritoneal) quienes están respondiendo (respuesta completa o parcial) a quimioterapia basada en platino.

Cáncer de seno

- El tratamiento de pacientes adultas con cáncer metastásico de seno con mutación de la línea germinal BRCA 1/2 HER2-negativo con ecog0-1 que hayan sido tratadas previamente con antraciclina y taxano.

Cáncer de próstata

- El tratamiento de pacientes adultos con cáncer de próstata metastásico, resistente a castración y mutaciones en los genes de reparación de recombinación homóloga (línea germinal y/osomática) quienes han progresado después del tratamiento con agentes hormonales de nueva generación.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2023011148 emitido mediante Acta No. 09 del 2023 SEMNNIMB, primera parte, numeral 3.4.1.1., con el fin de continuar con 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
- Inserto Doc ID-005043640 v3.0 allegado mediante radicado 20231298288
- IPP Clave 2-2023 allegado mediante radicado 20231298288

CONCEPTO: Revisada la información allegada por el interesado mediante Radicados 20221133435 / 20231298288 en respuesta al Auto No. 2023011148 emitido mediante Acta No. 09 del 2023 SEMNNIMB, numeral 3.4.1.1., para Lynparza® (olaparib) 150 mg, en la indicación *“El tratamiento adyuvante de pacientes adultas con cáncer de mama temprano de alto riesgo HER2 negativo con mutación BRCA que hayan sido tratadas previamente con quimioterapia neoadyuvante o adyuvante”*. La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado argumenta en favor del estudio OlmpiA y los desenlaces analizados: riesgo de recurrencia de enfermedad invasiva (IDFS), riesgo de recurrencia de enfermedad metastásica (DDFS) y supervivencia global (SG). La Sala considera que persiste la incertidumbre en el balance de eficacia y seguridad del producto olaparib en la indicación propuesta, dado que si bien se alcanza diferencia estadística en el desenlace de sobrevida global la magnitud de este efecto es pequeño (apenas 3.4%) y por consiguiente, considera prudente esperar a mayor tiempo de evolución del estudio en mención que permita despejar esta incertidumbre. En consecuencia, recomienda negar la solicitud.

3.4.1.9 PIFELTRO 100MG TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20178856
Radicado : 20221137161 / 20231265911
Fecha : 11/10/2023
Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 100 mg de Doravirina

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Pifeltro está indicado, en combinación con otros medicamentos antirretrovirales, para el tratamiento de adultos infectados con VIH-1 sin evidencia pasada o presente de resistencia viral a doravirina.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2023007533 emitido mediante Acta No. 04 del 2023 SEMNNIMB, numeral 3.4.1.5., con el fin de continuar con la aprobación del producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la información presentada en los radicados 20221137161 / 20231265911, referente al producto Pifeltro 100 mg tabletas recubiertas, principio activo doravirina, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado da respuesta al Auto No. 2023007533 emitido mediante Acta No. 04 del 2023 SEMNNIMB, numeral 3.4.1.5, donde se le solicitó que justificara el uso del medicamento en niños desde los 35 Kg para el “tratamiento de la infección con VIH-1 en adultos y pacientes pediátricos que pesen al menos 35 Kg sin evidencia pasada o presente de resistencia viral a doravirina”.

El interesado argumenta que, debido a que en el estudio clínico P027 (MK-143) para doravirina y doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil fumarato solo un participante inscrito tenía un peso entre 35 y <45 kg, y todos los participantes eran mayores o iguales a 12 años de edad, las exposiciones a doravirina (DOR) en estado estacionario, tras la administración de 100 mg una vez al día en la población pediátrica con peso ≥ 35 kg, independientemente de la edad, fueron proyectadas utilizando covariables obtenidas de la Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición de Estados Unidos (NHANES). Se informa que la población pediátrica simulada de NHANES incluyó 1000 individuos con una mediana de edad de 13.2 años (rango: 6.2 a 17.9 años) y una mediana de peso de 53.6 kg (rango: 35.0 a 159 kg). Las proyecciones indicaron que la farmacocinética de doravirina (DOR) en estado estacionario en pediatría (≥ 35 kg) fue consistente con la observada en adultos con VIH-1 tratados con 100 mg una vez al día.

Adicionalmente, la cohorte 2 del estudio clínico P027 evaluó la eficacia y seguridad de la combinación de dosis fija de doravirina + lamivudina + tenofovir disoproxil fumarato (DOR/3TC/TDF), donde todos los 45 participantes de esta cohorte pesaban ≥ 45 kg.

Analizada la información aportada, la Sala considera que la información disponible del uso de doravirina en niños mayores de 12 años con un peso inferior a 45 kg, es insuficiente para establecer un balance beneficio-riesgo favorable en ellos. La Sala recomienda ampliar el grupo etario para doravirina para incluir a adolescentes de 12 años o más con un peso igual o superior a 45 kg.

La Sala recomienda aprobar las modificaciones solicitadas para el producto de la referencia con la siguiente información así:

Indicaciones:

Doravirina (Pifeltro®) está indicado, en combinación con otros medicamentos antirretrovirales, para el tratamiento de adultos y adolescentes de 12 años o más con un peso igual o superior a 45 kg, infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1), sin evidencia pasada o presente de resistencia a la clase de inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (NNRTI).

DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

General

- PIFELTRO® es una tableta que contiene 100 mg de doravirina.
- Administre con o sin alimentos
- Dosis omitida: Si un paciente olvida una dosis de PIFELTRO, el paciente debe tomar PIFELTRO tan pronto como sea posible, a menos de que sea casi la hora para la siguiente dosis. El paciente no debe tomar 2 dosis al mismo tiempo y en cambio debe tomar la siguiente dosis a la hora programada regularmente.

Pacientes Adultos

El régimen de dosificación recomendado de PIFELTRO® en adultos es una tableta de 100 mg tomada por vía oral una vez al día.

Pacientes Pediátricos

El régimen de dosis recomendada de PIFELTRO en pacientes pediátricos que pesen al menos 45Kg es una tableta tomada oralmente una vez al día.

No se han establecido la seguridad y eficacia de PIFELTRO® en pacientes menores de 18 años de edad que pesen menos de 45Kg.

Pacientes de Edad Avanzada

Existe información limitada disponible sobre el uso de doravirina en pacientes de 65 años y mayores. No hay evidencia de que los pacientes de edad avanzada requieran una dosis diferente a la de los pacientes adultos más jóvenes. No es necesario ajustar la dosis de PIFELTRO® en pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia Renal

No es necesario ajustar la dosis de la PIFELTRO® en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave. No se ha estudiado adecuadamente a PIFELTRO® en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal y no se ha estudiado en pacientes con diálisis.

Insuficiencia Hepática

No se requiere ajustar la dosis de PIFELTRO® en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh Clase A) o moderada (Child-Pugh Clase B). No se ha estudiado a PIFELTRO® en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh Clase C) [ver Uso en Poblaciones Específicas].

Co-administración con Rifabutina

Si PIFELTRO® se co-administra con rifabutina, se debe tomar una tableta de PIFELTRO® dos veces al día (aproximadamente con 12 horas de diferencia).

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo

Registro de Antirretrovirales en el Embarazo

A fin de monitorear los desenlaces materno-fetales de pacientes embarazadas expuestas a PIFELTRO®, se estableció un Registro Internacional de Antirretrovirales en el Embarazo.

Resumen de Riesgos

No hay información adecuada en humanos disponible para establecer si PIFELTRO® representa un riesgo para el desenlace del embarazo. No se ha evaluado el uso de doravirina en mujeres durante el embarazo.

Los estudios de reproducción realizados en ratas y conejos a exposiciones altas hasta aproximadamente 9 veces (ratas) y 8 veces (conejos) la dosis recomendada en humanos (RHD, por las siglas en inglés para Recommended Human Dose), no indicaron efectos dañinos de doravirina respecto al desarrollo embrionario o embriofetal

Madres en Periodo de Lactancia

Resumen de Riesgos

Se desconoce si doravirina se excreta por la leche materna. Debido al potencial de transmisión del VIH-1 y al potencial de reacciones adversas graves en lactantes, se debe instruir a las madres para que no amamenten si están recibiendo PIFELTRO®.

Información en animales

La doravirina se excretó en la leche de ratas lactantes después de la administración oral (450 mg/kg/día) desde el día 6 de gestación hasta el día 14 de lactancia, con concentraciones en la leche aproximadamente 1.5 veces mayores que las concentraciones plasmáticas maternas observadas 2 horas después de la dosis en el día 14 de lactancia.

Uso Pediátrico

La seguridad y eficacia de PIFELTRO para el tratamiento de la infección por VIH-1 se han establecido en pacientes pediátricos que pesan al menos 45 kg.

El uso de PIFELTRO en pacientes pediátricos que pesan al menos 45 kg está respaldado por evidencia de ensayos adecuados y bien controlados en adultos y un ensayo abierto en sujetos pediátricos con supresión virológica o sin tratamiento previo. La seguridad, eficacia y exposición de doravirina en estos sujetos pediátricos fue similar a la de los adultos.

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de la PIFELTRO® en pacientes menores de 18 años de edad que pesen menos de 45Kg.

Uso en Pacientes de Edad Avanzada

Existe información limitada disponible sobre el uso de doravirina en pacientes de 65 años y mayores. No hay evidencia de que los pacientes de edad avanzada requieran una dosis diferente a la de pacientes adultos más jóvenes. No es necesario ajustar la dosis de PIFELTRO® en pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia Renal

No es necesario ajustar la dosis de PIFELTRO® en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave. No se ha estudiado adecuadamente a PIFELTRO® en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal y no se ha estudiado en pacientes con diálisis

Insuficiencia hepática

No se requiere ajuste de la dosis de PIFELTRO® en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh Clase A) o moderada (Child-Pugh Clase B). No se ha estudiado a PIFELTRO® en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh Clase C)

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

3.4.1.10 DUOPETSA® TABLETA RECUBIERTA

Expediente : 20140868
Radicado : 20221125959 / 20231149764
Fecha : 6/06/2023

Interesado : THE LABS S.A.S.

Composición:

Cada Tableta recubierta contiene EMTRICITABINA 200 mg; TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO 300 mg.

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Se indica en combinación con otros agentes antirretrovirales (como los inhibidores de la transcriptasa reversa no nucleósidos o los inhibidores de proteasas) para el tratamiento de la infección por VIH-1 en pacientes adultos y pediátricos a partir de los 12 años.

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 a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra solicitud de Modificación de indicaciones allegada por el interesado mediante radicados 20221125959 / 20231149764; Para la combinación Emtricitabina 200 mg + Tenofovir disoproxil fumarato 300 mg en tabletas recubiertas en las indicaciones: 1) Se indica en combinación con otros agentes antirretrovirales (como los inhibidores de la transcriptasa reversa no nucleósidos o los inhibidores de proteasas) para el tratamiento de la Infección por VIH-1 en pacientes adultos y pediátricos a partir de los 12 años, 2) Profilaxis pre exposición (PREP): Pacientes de alto riesgo de contagio con el virus de la inmunodeficiencia humana tipo (HIV-1), para disminuir la probabilidad de adquisición del mismo, adicional al uso adecuado del condón y demás medidas de protección, el uso del medicamento no debe conducir a descuidar las medidas de prevención de transmisión de la enfermedad y 3) Profilaxis post exposición (PEP): Está indicado en pacientes adultos con exposición de riesgo al VIH asociado con otros antirretrovirales. Debe emplearse solamente en situaciones de emergencia. Adicional al uso adecuado del condón y demás medidas de protección, el uso del medicamento no debe conducir a descuidar las medidas de prevención de transmisión de la enfermedad.

El interesado allega cuatro estudios Fase IV;

1. Estudio NCT00458393 (iPrEx): “Patterns and Correlates of PrEP Drug Detection among MSM and Transgender Women in the Global iPrEx Study” Fase IV Evaluó las concentraciones de antirretrovirales en 470 hombres que tienen sexo con hombres (HSH)

176

Acta No. 27 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

y mujeres transgénero en 6 países. A las 8 semanas, el 55% mostró detección de fármacos. Al seguimiento de 72 semanas, el 31% nunca tuvo detección, el 30% siempre y el 39% mostró patrones inconsistentes. Las tasas de detección disminuyeron con el tiempo, influenciadas por la edad y prácticas de riesgo.

2. Estudio NCT02065986 (PROUD) “Pre-exposure prophylaxis to prevent the acquisition of HIV-1infection): effectiveness results from the pilot pase of a pragmatic open-label randomised trial “ Incluyó a 544 participantes (275 grupo inmediato, 269 grupo diferido). Tres infecciones ocurrieron en el grupo inmediato (1,2/100 personas-año) frente a 20 en el grupo diferido (9,0/100 personas-año), lo que representa una reducción relativa del 86% (IC 90%: 64-96, $p=0.0001$). Se registraron 28 eventos adversos, pero no hubo diferencias significativas en infecciones de transmisión sexual entre grupos.

3. Estudio NCT00557245 (PARTNERS PrEP):” “Antiretroviral Prophylaxis for HIV Prevention in Heterosexual Men and Women “En parejas heterosexuales serodiscordantes en Kenia y Uganda, se asignaron al azar a regímenes de tenofovir (TDF), TDF-FTC o placebo. Se inscribieron 4758 parejas, de las cuales 4747 fueron seguidas: 1584 asignados a TDF, 1579 a TDF-FTC y 1584 a placebo. En el 62% de las parejas, el compañero seronegativo era masculino. El conteo mediano de CD4 entre los seropositivos fue de 495 células/mm³ (rango intercuartílico, 375 a 662). Durante el estudio, ocurrieron 82 infecciones por VIH-1 en participantes seronegativos: 17 en el grupo TDF (incidencia de 0,65 por 100 personas-año), 13 en el grupo TDF-FTC (0,50 por 100 personas-año) y 52 en el grupo placebo (1,99 por 100 personas-año). Esto indica una reducción relativa del 67% en la incidencia de VIH-1 con TDF (IC 95%, 44 a 81; $P<0,001$) y del 75% con TDF-FTC (IC 95%, 55 a 87; $P<0,001$). No hubo diferencias significativas en la eficacia entre TDF y TDF-FTC ($P = 0.23$), y ambos tratamientos redujeron significativamente la incidencia de VIH-1 en hombres y mujeres. La tasa de eventos adversos graves fue similar entre los grupos. Ocho participantes en tratamiento activo fueron infectados con VIH-1 en el inicio, y dos de ellos desarrollaron resistencia a los antirretrovirales durante el estudio.

4. Estudio NCT00448669 -TDF2: “Antiretroviral Preexposure Prophylaxis for Heterosexual HIV Transmission in Botswana” Participaron 1219 hombres y mujeres, con seguimiento de 1563 personas-año. Se concluyó anticipadamente debido a baja retención. El grupo TDF-FTC presentó más náuseas (18,5% vs. 7,1%, $P<0,001$) y vómitos (11,3% vs. 7,1%, $P=0,008$). La eficacia de TDF-FTC fue del 62,2% (IC 95%: 21,5 a 83,4; $P=0,03$).

5. Documento “PROTOCOLO PARA LA ATENCIÓN POR EXPOSICIÓN DE RIESGO BIOLÓGICO LABORAL O NO LABORAL, ANTE LAS INFECCIONES DE TRANSMISIÓN SEXUAL, EL VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA, EL VIRUS DE LA HEPATITIS B Y EL VIRUS DE LA HEPATITIS C MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL Dirección de Promoción y Prevención Grupo de Sexualidad y Derechos Sexuales y Reproductivos-2017

Con base en lo anterior, la Sala recomienda aprobar las modificaciones de indicaciones solicitadas para el producto de la referencia con la siguiente información así:

Indicaciones:

- Se indica en combinación con otros agentes antirretrovirales (como los inhibidores de la transcriptasa reversa no nucleósidos o los inhibidores de proteasas) para el tratamiento de la Infección por VIH-1 en pacientes adultos y pediátricos a partir de los 12 años.
- Profilaxis pre exposición (PREP): Pacientes de alto riesgo de contagio con el virus de la inmunodeficiencia humana tipo (HIV-1), para disminuir la probabilidad de adquisición del mismo, adicional al uso adecuado del condón y demás medidas de protección, el uso del medicamento no debe conducir a descuidar las medidas de prevención de transmisión de la enfermedad.
- Profilaxis post exposición (PEP): Está indicado en pacientes mayores de 12 años con exposición de riesgo al VIH asociado con otros antirretrovirales. Debe emplearse solamente en situaciones de emergencia. Adicional al uso adecuado del condón y demás medidas de protección, el uso del medicamento no debe conducir a descuidar las medidas de prevención de transmisión de la enfermedad.

3.4.1.11 DIPHERELINE® 3.75 MG

Expediente : 19931457
 Radicado : 20231085515 / 20231254731
 Fecha : 04/04/2023
 Interesado : IPSEN PHARMA

Composición: Cada vial contiene Triptorelina Acetato equivalente Triptorelina base 3,75 mg

Forma farmacéutica: Polvo para suspensión inyectable de liberación prolongada.

Indicaciones:

•Cáncer de Próstata

Tratamiento del cáncer de próstata de alto riesgo o localmente avanzado en combinación con radioterapia

Tratamiento del cáncer de Próstata localmente avanzado o metastásico.

Un efecto favorable del tratamiento es aún más pronunciado y más frecuente si el paciente no ha recibido ningún otro tratamiento hormonal previo.

•Pubertad precoz (antes de 8 años en niñas y 10 años en niños)

•Endometriosis Genital y extragenital (Etapa I a IV)

178

Acta No. 27 de 2024 SEMNMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

El tratamiento no debe ser administrado por más de 6 meses (Vea sección 4.8) No se recomienda someter a un segundo tratamiento de triptorelina o de otro análogo de GnRH,

• Tratamiento de los fibromiomas uterinos previos a la cirugía

- Asociados con anemia (hemoglobina igual que o menor a 8g/dL)

- Cuando se requiere de una reducción en el tamaño del fibromioma para facilitar o modificar la técnica quirúrgica: cirugía endoscópica, cirugía transvaginal.

La duración del tratamiento se reduce a 3 meses.

• Cáncer de mama

Como coadyuvante en el tratamiento en combinación con tamoxifeno o un inhibidor de la aromatasas, cáncer de mama de etapa temprana, con respuesta endocrina en mujeres con alto riesgo de recurrencia que se confirma como pre menopáusicas después de haber terminado la quimioterapia.

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
- Inserto Versión 3; allegado mediante radicado 20231254731
- Información para Prescribir Versión 3; allegado mediante radicado 20231254731

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita modificación de indicaciones, dosificación/grupo etario, precauciones o advertencias y aprobación de información de inserto e información para prescribir Versión 3; allegados mediante Radicado 20231254731, para el medicamento Diphereline® 3.75 mg, principio activo triptorelina acetato, en la nueva indicación: *“Infertilidad femenina: Tratamiento complementario en asociación con las gonadotropinas (hMG, FSH, hCG) en el curso de la inducción de la ovulación con vistas a la fecundación in vitro y transferencia embrionaria (I.V.F.E.T.)”*.

No se incluye información clínica que sustente esta indicación, no obstante, para el principio activo la indicación está aceptada. Por lo tanto, la Sala recomienda aceptar la solicitud del interesado, con la siguiente información, que aplica para todos los productos con el principio activo triptorelina 3.75 mg.

Nuevas indicaciones:

- **Cáncer de próstata**

Tratamiento del cáncer de próstata localizado o localmente avanzado de alto riesgo en combinación con radioterapia.

Tratamiento del cáncer de próstata localmente avanzado o metastásico.

El efecto favorable del tratamiento es más pronunciado y más frecuente en aquellos pacientes que no ha recibido previamente ningún otro tratamiento hormonal.

- Pubertad precoz central (antes de los 8 años en niñas y 10 años en niños).
- Endometriosis genital y extragenital (estadio I a IV)
El tratamiento no debe administrarse durante más de 6 meses. No se recomienda realizar un segundo ciclo de tratamiento con triptorelina u otro análogo de la GnRH.
- Infertilidad femenina
Tratamiento complementario en asociación con las gonadotropinas (hMG, FSH, hCG) en el curso de la inducción de la ovulación con vistas a la fecundación in vitro y transferencia embrionaria (I.V.F.E.T.).
- Tratamiento de fibromiomas uterinos antes de la cirugía:
 - asociado con anemia (hemoglobina menor o igual a 8 g/dl),
 - cuando sea necesaria una reducción del tamaño del fibromioma para facilitar o modificar la técnica quirúrgica: cirugía endoscópica, cirugía transvaginal.

La duración del tratamiento está restringida a 3 meses.

- **Cáncer de mama**
Como tratamiento adyuvante en combinación con tamoxifeno o un inhibidor de la aromatasas, del cáncer de mama en estadio temprano con respuesta endocrina en mujeres con alto riesgo de recurrencia que se confirma que son premenopáusicas después de completar la quimioterapia.

Nueva Dosificación/grupo etario:

Posología

Una inyección cada 4 semanas.

La duración del tratamiento deberá ser ajustada individualmente.

En todos los casos, siga exactamente la prescripción de su médico.

Cáncer de Próstata

La dosis usual de Diphereline 3.75mg es 1vial inyectado por vía intramuscular (en el músculo), una vez al mes (cada 4 semanas - 28 días).

Endometriosis y fibromiomas uterinos

El tratamiento debe comenzar durante los primeros cinco días del ciclo. La dosis recomendada es de 1 vial inyectado en el músculo (intramuscular) una vez al mes (cada 4 semanas-28 días).

Infertilidad femenina

La dosis recomendada es una inyección intramuscular en el segundo día del ciclo (inicio de la fase folicular).

Cáncer de mama

La dosis recomendada de DIPHERELINE 3,75 mg es una inyección en un músculo, cada 4 semanas (28 días). El tratamiento puede durar hasta cinco años.

DIPHERELINE 3,75 mg se utiliza junto con un medicamento denominado “tamoxifeno” o un “inhibidor de la aromatasa”, como el “exemestano”. Si necesita tomar un “inhibidor de la aromatasa”, recibirá tratamiento con DIPHERELINE 3,75 mg durante al menos 6 a 8 semanas antes de comenzar a tomarlo. Recibirá al menos 2 inyecciones de DIPHERELINE 3,75 mg (con un intervalo de 4 semanas entre inyecciones) antes de empezar a tomarlo.

En niños:

La dosis se ajusta según el peso corporal.

- Niños menores de 20 kg de peso corporal: media dosis por vía intramuscular, cada 4 semanas (28 días), es decir, administrar la mitad del volumen de la suspensión reconstituida.
- Niños entre 20 y 30 kg de peso corporal: dos tercios de la dosis por vía intramuscular, cada 4 semanas (28 días), es decir, administrar dos tercios del volumen de la suspensión reconstituida.
- Niños de más de 30 kg de peso corporal: una inyección intramuscular cada 4 semanas (28 días).

Método y vía de administración

Vía intramuscular.

El polvo debe reconstituirse con la solución suministrada inmediatamente antes de la inyección. La suspensión obtenida no debe mezclarse con otros medicamentos.

N.B.: La inyección debe prepararse siguiendo estrictamente las instrucciones que se indican a continuación. Debe informarse cualquier inyección incompleta que resulte en la pérdida de volúmenes de suspensión superiores al volumen que generalmente queda en la jeringa de inyección.

Si toma más Diphereline 3.75mg, polvo y disolvente para suspensión inyectable (IM), forma de liberación prolongada de 28 días del que debe:

Pregunte inmediatamente a su médico o farmacéutico.

Si olvidó tomar DIPHERELINE 3,75 mg, polvo y disolvente para suspensión inyectable (I.M.), formato de liberación prolongada de 28 días:

Pregúntele a su médico.

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas

Si deja de usar Diphereline 3.75mg, polvo y disolvente para suspensión inyectable (I.M.), forma de liberación prolongada de 28 días.

o No interrumpa el tratamiento con DIPHERELINE 3.75 mg sin consultar antes con su médico. Esto es especialmente importante si está usando Diphereline 3.75mg con un inhibidor de la aromatasa. Esto se debe a que suspender el tratamiento podría causar un aumento en los niveles de estrógeno. Su médico controlará sus niveles de estrógeno durante su tratamiento con Diphereline 3.75mg.

- Si deja de usar Diphereline 3.75mg, también debe dejar de usar el tratamiento de inhibidores de la aromatasa dentro de 1 mes de suspender su tratamiento.
- En mujeres, recuperación de la actividad ovárica (posibilidad de ovulación, menstruación).

Si tiene alguna duda en el uso de este producto, consulte a su médico o farmacéutico.

Nuevas Precauciones y advertencias:

En adultos, el uso de agonistas de la GnRH puede provocar una reducción de la densidad mineral ósea, lo que aumenta el riesgo de osteoporosis. En los hombres, los datos preliminares sugieren que el uso de un bisfosfonato en combinación con un agonista de la GnRH puede reducir la pérdida de mineral óseo. Es necesaria una precaución especial en pacientes con factores de riesgo adicionales para la osteoporosis (p. ej., abuso crónico de alcohol, fumadores, terapia a largo plazo con medicamentos que reducen la densidad mineral ósea, p. ej., anticonvulsivos o corticoides, antecedentes familiares de osteoporosis, desnutrición).

En raras ocasiones, el tratamiento con agonistas de GnRH puede revelar la presencia de un adenoma hipofisario de células gonadotropas previamente desconocido. Estos pacientes pueden presentar una apoplejía pituitaria caracterizada por dolor de cabeza repentino, vómitos, discapacidad visual y oftalmoplejía.

Existe un mayor riesgo de depresión (que puede ser grave) en pacientes que reciben tratamiento con agonistas de la GnRH, como la triptorelina. Los pacientes deben ser informados en consecuencia y recibir el tratamiento adecuado si se presentan síntomas. Los pacientes con depresión conocida deben ser monitoreados de cerca durante la terapia.

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

Se debe tener precaución con los pacientes tratados con anticoagulantes, ya que puede aparecer un hematoma en el lugar de la inyección.

En hombres

Inicialmente, la triptorelina, al igual que otros agonistas de la GnRH, provoca un aumento transitorio de los niveles séricos de testosterona. Como consecuencia, ocasionalmente pueden desarrollarse casos aislados de empeoramiento transitorio de los signos y síntomas del cáncer de próstata durante las primeras semanas de tratamiento. Durante la fase inicial del tratamiento, se debe considerar la administración adicional de un antiandrógeno adecuado para contrarrestar el aumento inicial de los niveles séricos de testosterona y el empeoramiento de los síntomas clínicos.

Un pequeño número de pacientes puede experimentar un empeoramiento temporal de los signos y síntomas de su cáncer de próstata (exacerbación del tumor) y un aumento temporal del dolor relacionado con el cáncer (dolor metastásico), que puede controlarse sintomáticamente.

Al igual que con otros agonistas de la GnRH, se han observado casos aislados de compresión de la médula espinal u obstrucción de la uretra. Si se desarrolla compresión de la médula espinal o insuficiencia renal, se debe instituir el tratamiento estándar de estas complicaciones y, en casos extremos, se debe considerar una orquiectomía inmediata (castración quirúrgica). Está indicada una monitorización cuidadosa durante las primeras semanas de tratamiento, particularmente en pacientes que sufren metástasis vertebrales, con riesgo de compresión de la médula espinal y en pacientes con obstrucción del tracto urinario. Por la misma razón, se debe tener especial cuidado al iniciar el tratamiento en pacientes con signos premonitorios de compresión de la médula espinal.

Después de la castración quirúrgica, la triptorelina no induce ninguna disminución adicional de los niveles séricos de testosterona.

La privación de andrógenos a largo plazo, ya sea por orquiectomía bilateral o por la administración de análogos de GnRH, se asocia con un mayor riesgo de pérdida ósea y puede provocar osteoporosis y un mayor riesgo de fractura ósea.

La terapia de privación de andrógenos puede prolongar el intervalo QT.

En pacientes con antecedentes o factores de riesgo de prolongación del intervalo QT y en pacientes que reciben medicamentos concomitantes que pueden prolongar el intervalo QT (ver sección 4.5), los médicos deben evaluar la relación riesgo-beneficio, incluida la posibilidad de Torsade de pointes, antes de iniciar el tratamiento con Diphereline 3.75mg.

Además, a partir de datos epidemiológicos, se ha observado que los pacientes pueden experimentar cambios metabólicos (por ejemplo, intolerancia a la glucosa) o un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular durante la terapia de privación de andrógenos. Sin embargo, los datos prospectivos no confirmaron la relación entre el tratamiento con análogos de GnRH y un aumento de la mortalidad cardiovascular. Los pacientes con alto riesgo de enfermedades metabólicas o cardiovasculares deben ser evaluados cuidadosamente antes de comenzar el tratamiento y monitoreados adecuadamente durante la terapia de privación de andrógenos.

Debido a la privación de andrógenos, el tratamiento con análogos de la GnRH puede aumentar el riesgo de anemia. Este riesgo debe evaluarse en los pacientes tratados y controlarse adecuadamente.

La administración de triptorelina en dosis terapéuticas da como resultado la supresión del sistema gonadal hipofisario. La función normal generalmente se restablece después de suspender el tratamiento. Por lo tanto, las pruebas de diagnóstico de la función gonadal pituitaria realizadas durante el tratamiento y después de la interrupción de la terapia con análogos de GnRH pueden ser engañosas.

Puede observarse un aumento transitorio de las fosfatasas ácidas al inicio del tratamiento. La eficacia del tratamiento se puede monitorear midiendo los niveles séricos de testosterona y antígeno prostático específico.

En mujeres

Se debe confirmar que la paciente no está embarazada antes de la prescripción de DIPHERELINE 3.75 mg.

Es probable que el uso de agonistas de GnRH provoque una reducción de la densidad mineral ósea en un promedio del 1 % por mes durante un período de tratamiento de seis meses. Cada reducción del 10 % en la densidad mineral ósea está relacionada con un riesgo de fractura dos o tres veces mayor.

No hay datos específicos disponibles para pacientes con osteoporosis establecida o con factores de riesgo de osteoporosis (por ejemplo, abuso crónico de alcohol, fumadores, terapia a largo plazo con medicamentos que reducen la densidad mineral ósea, por ejemplo, anticonvulsivos o corticoides, antecedentes familiares de osteoporosis, desnutrición, por ejemplo, anorexia nerviosa). Dado que es probable que la reducción de la densidad mineral ósea sea más perjudicial en estos pacientes, se debe considerar el tratamiento con triptorelina de forma individual y solo se debe iniciar si los beneficios del

tratamiento superan los riesgos después de una evaluación muy cuidadosa. Se deben considerar medidas adicionales para contrarrestar la pérdida de densidad mineral ósea.

- Infertilidad femenina

Se debe confirmar que la paciente no está embarazada antes de la prescripción de DIPHERELINE 3.75 mg.

La recuperación folicular inducida por la inyección de triptorelina combinada con gonadotropinas puede aumentar notablemente en algunas pacientes predispuestas y particularmente en casos de enfermedad de ovario poliquístico. Al igual que con otros análogos de GnRH, ha habido informes de síndrome de hiperestimulación ovárica (OHSS) asociado con el uso de gonadotropinas en combinación con triptorelina.

La respuesta ovárica a la asociación triptorelina- gonadotropina puede diferir con las mismas dosis de una paciente a otra, y en determinados casos, de un ciclo a otro en la misma paciente.

En pacientes con insuficiencia renal o hepática, la triptorelina tiene una vida media terminal media de 7 a 8 horas en comparación con las 3 a 5 horas en sujetos sanos. A pesar de esta exposición prolongada, no se espera que triptorelina esté presente en circulación en el momento de la transferencia del embrión.

La ovulación inducida debe ser monitoreada bajo estricta supervisión médica con estrictos y regulares controles biológicos y clínicos: determinación de estrógenos en plasma y ultrasonografía (ver sección 4.8).

Si la respuesta ovárica es excesiva, se recomienda interrumpir el ciclo de estimulación suspendiendo las inyecciones de gonadotropina.

- Endometriosis y tratamiento preoperatorio de fibromas uterinos

El agonista de GnRH no está recomendado para pacientes menores de 18 años. Se debe prestar especial atención a las mujeres adolescentes y jóvenes (especialmente menores de 16 años) que pueden no haber alcanzado la densidad ósea máxima.

En pacientes tratadas con análogos de GnRH para la endometriosis, se ha demostrado que la adición de ABT (un estrógeno y un progestágeno) reduce la pérdida de densidad mineral y los síntomas vasomotores (ver sección 4.2).

La dosis recomendada usada, DIPHERELINE 3.75 mg produce amenorrea hipogonadotrófica constante.

Si se produce una hemorragia genital después del primer mes, se deben medir los niveles plasmáticos de estradiol y si los niveles están por debajo de 50 pg/ml, se deben investigar las posibles lesiones orgánicas.

Después de suspender el tratamiento, la función ovárica se reanuda y la ovulación se produce aproximadamente 2 meses después de la última inyección.

Se debe utilizar un método anticonceptivo no hormonal durante todo el tratamiento, incluso durante 1 mes después de la última inyección.

Se recomienda que, durante el tratamiento de los fibromas uterinos, se determine periódicamente el tamaño del fibroma. Ha habido algunos informes de sangrado en pacientes con fibromas submucosos después de la terapia con análogos de GnRH. Por lo general, el sangrado se ha producido de 6 a 10 semanas después del inicio de la terapia.

Dado que la menstruación debe detenerse durante el tratamiento con triptorelina, se debe indicar a la paciente que notifique a su médico si persiste la menstruación regular.

- **Cáncer de mama**

Para asegurar una supresión ovárica adecuada en mujeres premenopáusicas, el tratamiento con triptorelina debe administrarse durante al menos 6 a 8 semanas antes de comenzar con un inhibidor de la aromatasa, y las inyecciones mensuales de triptorelina deben administrarse según lo programado y sin interrupción durante todo el tratamiento con inhibidores de la aromatasa.

Las mujeres que son premenopáusicas en el momento del diagnóstico de cáncer de mama y que desarrollan amenorrea después de la quimioterapia pueden o no tener una producción continua de estrógeno de los ovarios. Independientemente del estado menstrual, el estado premenopáusico debe confirmarse después de la quimioterapia y antes de comenzar con triptorelina, mediante concentraciones sanguíneas de estradiol y hormona estimulante del folículo (FSH) dentro de los rangos de referencia para mujeres premenopáusicas, a fin de evitar tratamientos innecesarios con triptorelina en caso de menopausia inducida por quimioterapia. Después de comenzar con triptorelina, es importante confirmar la supresión ovárica adecuada (menopausia inducida por análogos de gonadotropina) mediante una evaluación en serie de FSH circulante y estradiol para asegurar un verdadero estado posmenopáusico si se considera que este subgrupo de mujeres recibe terapia con un inhibidor de la aromatasa, de acuerdo con las recomendaciones de práctica clínica vigentes. En consecuencia, la supresión ovárica debe confirmarse mediante concentraciones sanguíneas bajas de FSH y estradiol antes de iniciar el tratamiento con inhibidores de la aromatasa y las mediciones deben repetirse cada tres meses durante esta terapia combinada con triptorelina y un inhibidor de la aromatasa.

Esto es para evitar el aumento de rebote inducido por el inhibidor de la aromatasa en el estrógeno circulante, con las consiguientes implicaciones para el cáncer de mama. Cabe señalar que los niveles de FSH circulantes disminuyen en respuesta a la supresión ovárica inducida por análogos de gonadotropina (menopausia inducida), a diferencia de una menopausia natural donde los niveles de FSH están elevados.

La triptorelina, cuando se usa como terapia adyuvante en combinación con tamoxifeno o un inhibidor de la aromatasa, se asocia con un alto riesgo de osteoporosis. Se ha notificado osteoporosis con mayor frecuencia tras el uso de triptorelina en combinación con un inhibidor de la aromatasa que en la combinación con tamoxifeno (39 % versus 25 %).

Se debe evaluar la densidad mineral ósea antes de iniciar el tratamiento con triptorelina, especialmente en mujeres que presentan múltiples factores de riesgo de osteoporosis.

Estos pacientes deben ser monitoreados de cerca y se debe iniciar el tratamiento o la profilaxis de la osteoporosis cuando sea apropiado.

El tratamiento de mujeres premenopáusicas con cáncer de mama en estadio temprano con respuesta endocrina con triptorelina en combinación con tamoxifeno o un inhibidor de la aromatasa debe seguir una evaluación individual cuidadosa de los riesgos y beneficios.

Los pacientes que hayan interrumpido el tratamiento con triptorelina también deben suspender los inhibidores de la aromatasa en el plazo de 1 mes desde la última administración de triptorelina (formulación de 28 días).

El riesgo de trastornos musculoesqueléticos (incluyendo dolor articular o musculoesquelético) cuando se usa triptorelina en combinación con un inhibidor de la aromatasa o tamoxifeno es de aproximadamente 89 % con el AI y aproximadamente 76 % con tamoxifeno.

Se notificó hipertensión como acontecimiento adverso específico con una frecuencia muy frecuente con triptorelina en combinación con exemestano o tamoxifeno (ver sección 4.8). Las mujeres premenopáusicas con cáncer de mama que reciben triptorelina en combinación con exemestano o tamoxifeno deben someterse a un control regular de los factores de riesgo cardiovascular y la presión arterial.

La hiperglucemia y la diabetes se notificaron como eventos adversos específicos con una frecuencia común con triptorelina en combinación con exemestano o tamoxifeno (ver sección 4.8). Las mujeres premenopáusicas con cáncer de mama que reciben triptorelina en combinación con exemestano o tamoxifeno deben someterse a un control regular de los factores de riesgo de diabetes con un control periódico de la glucosa en sangre e iniciar un tratamiento antidiabético adecuado, si procede, de acuerdo con las directrices nacionales.

Ocurrió depresión en aproximadamente el 50 % de los pacientes tratados con triptorelina en combinación con tamoxifeno o exemestano en todos los grupos de tratamiento en los estudios TEXT y SOFT, pero menos del 5 % de los pacientes tenían depresión severa (grado 3-4). Los pacientes deben ser informados en consecuencia y recibir el tratamiento apropiado si se presentan síntomas. Los pacientes con depresión conocida o antecedentes de depresión deben ser monitoreados cuidadosamente durante la terapia.

También se debe prestar especial atención a la información de prescripción de exemestano y tamoxifeno para obtener información de seguridad relevante cuando se administran en combinación con triptorelina.

La quimioterapia puede inducir una amenorrea temporal o una pérdida permanente de la función ovárica debido al daño citotóxico del tejido gonadal. La retención del estado premenopáusico después de completar la quimioterapia debe confirmarse según lo recomendado por las guías clínicas mediante concentraciones sanguíneas de estradiol y FSH dentro de los rangos de referencia para mujeres premenopáusicas.

Población pediátrica

- Pubertad precoz central

En niñas, se debe confirmar que la paciente no está embarazada antes de prescribir triptorelina.

El tratamiento de niños con tumores cerebrales progresivos debe seguir una evaluación individual cuidadosa de los riesgos y beneficios.

Deben descartarse la pubertad pseudoprecoz (tumor o hiperplasia gonadal o suprarrenal) y la pubertad precoz independiente de las gonadotropinas (toxicosis testicular, hiperplasia familiar de células de Leydig).

En las niñas, la estimulación ovárica gonadal inicial al inicio del tratamiento, seguida de la retirada de estrógenos inducida por el tratamiento, puede provocar, en el primer mes, sangrado vaginal de intensidad leve o moderada.

Después de la interrupción del tratamiento, se producirá el desarrollo de las características de la pubertad.

La información con respecto a la fertilidad en pacientes tratados con análogos de GnRH durante la infancia es limitada. En la mayoría de las niñas, las menstruaciones regulares comenzarán en promedio un año después de finalizar la terapia.

La densidad mineral ósea (DMO) puede disminuir durante la terapia con GnRH para la pubertad precoz central. Sin embargo, después de la interrupción del tratamiento, se conserva la acumulación de masa ósea posterior y la masa ósea máxima en la adolescencia tardía no parece verse afectada por el tratamiento.

El deslizamiento de la epífisis femoral capital se puede ver después de la suspensión del tratamiento con GnRH. La teoría sugerida es que las bajas concentraciones de estrógeno durante el tratamiento con agonistas de GnRH debilitan la placa epifisaria. El aumento en la velocidad de crecimiento después de detener el tratamiento resulta en una reducción de la fuerza de cizallamiento necesaria para el desplazamiento de la epífisis.

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

3.4.1.12 OLUMIANT 2 MG

Expediente : 20157001
Radicado : 20221185915 / 20231266441
Fecha : 12/10/2023
Interesado : Eli Lilly Interamerica Inc.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 2 mg de Baricitinib

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Artritis Reumatoide:

Olumiant está indicado para el tratamiento de la artritis reumatoide activa de moderada a grave en pacientes adultos que no han respondido de forma adecuada o que son intolerantes a fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD, por sus siglas en inglés) (incluyendo DMARD biológicos o sintéticos convencionales) en donde puede ser usado como monoterapia o en combinación con DMARD sintéticos convencionales.

Dermatitis Atópica:

Olumiant está indicado para el tratamiento de la dermatitis atópica de moderada a grave en pacientes adultos que son candidatos a tratamiento sistémico, cuya enfermedad no es controlada adecuadamente con tratamientos tópicos (corticosteroides, inmunomoduladores) o sistémicos (corticosteroides, antihistamínicos, dupilumab), o cuando se presente intolerancia o estén contraindicados.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2023008257 emitido mediante Acta No. 05 del 2023 SEMNNIMB, numeral 3.4.1.10., con el fin de continuar con la aprobación del producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada mediante Radicados 20221185915 / 20231266441, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que se presenta respuesta al Auto No. 2023008257 emitido mediante Acta No. 05 del 2023 SEMNNIMB, numeral 3.4.1.10. para baricitinib tabletas por 2 mg (Olumiant®) en la indicación "...Alopecia Areata: Baricitinib está indicado para el tratamiento de la alopecia areata grave en pacientes

adultos”. En el mencionado Auto se requirió al interesado para presentar “... *información clínica con mayor tiempo de seguimiento y que justifique la relevancia clínica de las diferencias en las herramientas SKINDEX-16® y con HADS dado que no parece superar la diferencia mínima clínicamente relevante...*”.

En la respuesta al Auto, el interesado describe la herramienta SALT y menciona que es la actualmente aceptada para evaluar la caída de cabello en alopecia. Asimismo, presenta resultados integrados de los estudios clínicos principales en curso JAIR y JAHO, entre ellos que “... los pacientes respondedores (SALT <20) a la semana 52 de tratamiento con baricitinib 4 mg y baricitinib 2 mg, respectivamente, 117/129 (90.7%) y 58/65 (89.2%) mantuvieron resultados positivos de SALT ≤20 (enfermedad limitada) a la semana 104. El repoblamiento de cabello continuó mejorando durante el segundo año de tratamiento, con la proporción de pacientes respondedores que alcanzan SALT ≤ 10 (enfermedad limitada) incrementándose de 74.4% a 81.4% desde la semana 52 a la 104 en pacientes con baricitinib 4 mg y de 66.2% a 73.8% en pacientes con baricitinib 2 mg”. Informa que no han surgido señales o preocupaciones de seguridad adicionales con el seguimiento a 104 semanas.

Señala que la alopecia areata tiene impacto significativo en la calidad de vida y resulta en mayor nivel de ansiedad y riesgo de depresión. Informa que la herramienta SKINDEX 16 fue diseñada para evaluar importantes aspectos del estado de salud en pacientes con condiciones dermatológicas crónicas y que se adaptó para pacientes con alopecia areata, que no se ha definido la mínima diferencia clínicamente importante con esta herramienta, pero que, si se ha demostrado que es sensible al estado de la piel en otras condiciones dermatológicas. Señala que los resultados de los estudios clínicos principales son consistentes con reportes en la literatura que indican que se obtienen mayores cambios en los dominios emocional y funcional en comparación con el dominio sintomático, lo que se explica debido a que la alopecia areata es poco sintomática.

Informa que la herramienta HADS no ha sido validada específicamente para pacientes con alopecia areata y que ha sido adaptada en diversas condiciones de salud, incluidas algunas dermatológicas, para avaluar síntomas psicológicos.

Presenta subanálisis de los estudios JAIR y JAHO allegados en el radicado inicial, en el que evidencia que los pacientes que obtuvieron respuesta en la SALT < de 20 obtienen mejores resultados en las evaluaciones con las herramientas SKINDEX 16 y HADS a las 36 semanas, lo que en su opinión “... apoya la hipótesis de que el tratamiento exitoso de la caída del cabello en pacientes con alopecia areata se asocia con mejoras en la calidad de vida y las manifestaciones psicológicas”.

La Sala considera que la información allegada y la respuesta al Auto permiten concluir con alto nivel de certeza que la administración de baricitinib a pacientes con alopecia areata

190

Acta No. 27 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

severa se asocia con mejores resultados en relación con la presencia de cabello respecto a placebo, efecto que se mantiene con la administración del medicamento hasta por 104 semanas, sin embargo, continúa siendo incierta la relevancia clínica del efecto en la calidad de vida, nivel de ansiedad y riesgo de depresión; adicionalmente, se conoce que los inhibidores JAK se asocian con diversos efectos adversos serios y está en estudio el incremento del riesgo de infecciones serias, malignidad, eventos cardiovasculares mayores y tromboembólicos.

Con base en lo anterior, la Sala considera que los posibles beneficios no superan los riesgos conocidos para el medicamento y recomienda no aprobar la evaluación farmacológica de baricitinib para el tratamiento de pacientes adultos con alopecia areata severa.

3.4.1.13 XARELTO® COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg

Expediente : 19998726
Radicado : 20231321004
Fecha : 04/12/2023
Interesado : Bayer S.A.

Composición: Cada comprimido contiene 10 mg de rivaroxabán.

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Xarelto está indicado para la prevención del tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes sometidos a una intervención quirúrgica ortopédica mayor de las extremidades inferiores.

Xarelto está indicado para el tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y para la prevención de la TVP y el embolismo pulmonar (EP) recurrentes. Xarelto está indicado para el tratamiento del embolismo pulmonar (EP) y para la prevención del EP y la TVP recurrentes.

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 (Decreto 334 de 2022):

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación y grupo etario
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones advertencias
- Modificación de interacciones

- Inserto Versión 17 basado en SmPC (Summary of Product Characteristics / EMA – European Medicines Agency del 26 de Jul 2023); allegado mediante radicado 20231321004
- IPP Versión 17 basado en SmPC (Summary of Product Characteristics / EMA – European Medicines Agency del 26 de Jul 2023); allegado mediante radicado 20231321004

CONCEPTO: Revisada la información allegada mediante Radicado 20231321004 la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que se solicita modificación de indicaciones, contraindicaciones, dosificación, grupo etario, precauciones o advertencias, reacciones adversas e interacciones y aprobación de IPP e inserto versión 17 basado en SmPC (Summary of Product Characteristics / EMA – European Medicines Agency del 26 de Jul 2023) allegado mediante radicado 20231321004, para rivaroxabán tabletas recubiertas por 10 mg (Xarelto®).

Las modificaciones corresponden a actualización de información y la modificación de indicaciones es de redacción.

La Sala recomienda aprobar la solicitud del interesado para el producto de la referencia con la siguiente información.

Nuevas Indicaciones:

Indicaciones terapéuticas

Prevención del tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla.

Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y de la embolia pulmonar (EP), y prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP en adultos.

Nueva Dosificación y Grupo Etario:

Posología

Prevención del TEV en adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla

La dosis recomendada es de 10 mg de rivaroxabán, tomado una vez al día. La dosis inicial debe tomarse entre 6 y 10 horas después de la intervención quirúrgica, siempre que se haya establecido la hemostasia.

La duración del tratamiento depende del riesgo individual del paciente de presentar tromboembolismo venoso, que es determinado por el tipo de cirugía ortopédica.

- En los pacientes sometidos a cirugía mayor de cadera, se recomienda una duración de tratamiento de 5 semanas.
- En los pacientes sometidos a cirugía mayor de rodilla, se recomienda una duración de tratamiento de 2 semanas.

Si se olvida una dosis, el paciente debe tomar Xarelto inmediatamente y seguir al día siguiente con la toma una vez al día, como antes.

Tratamiento de la TVP, tratamiento de la EP y prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP

La dosis recomendada para el tratamiento inicial de la TVP aguda o de la EP es de 15 mg dos veces al día, durante las tres primeras semanas, seguida de 20 mg una vez al día para el tratamiento continuado, así como para la prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP.

Se debe considerar una duración corta del tratamiento (por lo menos 3 meses) en los pacientes con TVP o EP provocada por factores mayores de riesgo transitorio (es decir, cirugía mayor o traumatismo recientes). Se debe considerar una duración más prolongada del tratamiento en los pacientes con TVP o EP provocada, no relacionada con factores mayores de riesgo transitorio, TVP o EP no provocada, o antecedentes de TVP o EP recurrente.

Cuando está indicada la prevención extendida de la TVP o EP recurrente (después de finalizar por lo menos 6 meses de tratamiento de la TVP o la EP), la dosis recomendada es de 10 mg una vez al día. Se debe considerar la administración de una dosis de Xarelto 20 mg una vez al día en los pacientes en los que se considera que el riesgo de TVP o EP recurrente es alto, por ejemplo, los que tienen comorbilidades complicadas, o los que han presentado TVP o EP recurrente con la prevención extendida con Xarelto 10 mg una vez al día.

La duración del tratamiento y la selección de la dosis deben individualizarse después de una valoración cuidadosa del beneficio del tratamiento frente al riesgo de hemorragia.

	Periodo	Programa de dosificación	Dosis total diaria
Tratamiento y prevención de TVP y EP recurrente	Días 1-21	15 mg dos veces al día	30 mg
	Día 22 en adelante	20 mg una vez al día	20 mg
Prevención de TVP y EP recurrente	Después de finalizar al menos 6 meses de tratamiento de la TVP o EP	10 mg una vez al día o 20 mg una vez al día	10 mg o 20 mg

Para facilitar el cambio de dosis de 15 mg a 20 mg después del Día 21, está disponible un envase para el inicio del tratamiento de Xarelto en las primeras 4 semanas para el tratamiento de la TVP/EP.

Si el paciente olvida una dosis durante la fase de tratamiento de 15 mg dos veces al día (días 1 a 21), éste deberá tomar inmediatamente Xarelto para garantizar una toma de 30 mg de Xarelto al día. En este caso, se pueden tomar dos comprimidos de 15 mg a la vez y al día siguiente se deberá seguir con la pauta habitual recomendada de 15 mg dos veces al día.

Si el paciente olvida una dosis durante la fase de tratamiento de una vez al día, deberá tomar inmediatamente Xarelto, y seguir al día siguiente con la pauta recomendada de una vez al día. La dosis no debe duplicarse en el mismo día para compensar una dosis olvidada.

Cambio de tratamiento con antagonistas de la vitamina K (AVK) a Xarelto

En el caso de pacientes tratados por TVP, EP y en la prevención de sus recurrencias, deberá interrumpirse el tratamiento con AVK e iniciarse el tratamiento con Xarelto cuando el valor del INR sea $\leq 2,5$.

Al cambiar el tratamiento con AVK a Xarelto, los valores de INR (International Normalised Ratio) del paciente estarán falsamente elevados después de la toma de Xarelto. El INR no es un parámetro válido para medir la actividad anticoagulante de Xarelto, por lo que no debe utilizarse.

Cambio de tratamiento con Xarelto a antagonistas de la vitamina K (AVK)

Existe la posibilidad de una incorrecta anticoagulación durante la transición de Xarelto a AVK. Deberá garantizarse una anticoagulación adecuada y continua durante cualquier transición a un anticoagulante alternativo. Debe señalarse que Xarelto puede contribuir a un aumento del INR.

En los pacientes que cambien de Xarelto a AVK, estos tratamientos deben administrarse simultáneamente hasta que el INR sea $\geq 2,0$. Durante los dos primeros días del periodo de cambio se utilizará la dosis inicial estándar de AVK, que se ajustará posteriormente en función de los resultados del INR. Mientras los pacientes están bajo tratamiento con Xarelto y AVK, el INR puede determinarse a partir de las 24 horas que siguen a la dosis de Xarelto y siempre antes de la siguiente dosis. Una vez interrumpido el tratamiento con Xarelto, el INR puede determinarse con fiabilidad pasadas 24 horas de la última dosis.

Cambio de tratamiento con anticoagulante parenteral a Xarelto

Los pacientes que están recibiendo un anticoagulante por vía parenteral deben interrumpir el tratamiento anticoagulante por vía parenteral e iniciar el tratamiento con Xarelto de 0 a 2 horas antes de la siguiente administración programada del medicamento por vía parenteral (p. ej., heparina de bajo peso molecular). En el caso de un anticoagulante parenteral administrado por perfusión continua (p. ej., heparina no fraccionada intravenosa) Xarelto deberá administrarse en el momento de la suspensión del anticoagulante parenteral.

Cambio de tratamiento con Xarelto a anticoagulante parenteral

La primera dosis de anticoagulante parenteral debe administrarse en el momento en que se tomaría la siguiente dosis de Xarelto.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

Los escasos datos clínicos sobre los pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina de 15 a 29 ml/min) indican que las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán están aumentadas significativamente. Por lo tanto, Xarelto debe usarse con precaución en estos pacientes. No se recomienda su uso en los pacientes con un aclaramiento de creatinina < 15 ml/min.

- Para la prevención del TEV en los pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla, no es necesario un ajuste de la dosis en los pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina de 50 a 80 ml/min) o insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina de 30 a 49 ml/min).
- Para el tratamiento de la TVP y de la EP, y la prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP, no es necesario un ajuste de la dosis a partir de la dosis recomendada en los pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina de 50 a 80 ml/min).

En pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina de 30 a 49 ml/min) o grave (aclaramiento de creatinina de 15 a 29 ml/min) se debe tratar a los pacientes con 15 mg dos veces al día durante las tres primeras semanas. Después, cuando la dosis recomendada es de 20 mg una vez al día, se deberá considerar una reducción de la dosis de 20 mg una vez al día a 15 mg una vez al día si el riesgo de sangrado valorado en el paciente supera el riesgo de recurrencia de TVP y de EP. La recomendación para el uso de 15 mg se basa en el modelo farmacocinético que no se ha estudiado en este contexto clínico.

Cuando la dosis recomendada es 10 mg una vez al día, no es necesario un ajuste de la dosis a partir de la dosis recomendada.

Insuficiencia hepática

Xarelto está contraindicado en los pacientes con hepatopatía asociada a coagulopatía y a riesgo clínicamente relevante de hemorragia incluidos los pacientes cirróticos con Child Pugh B y C.

Pacientes de edad avanzada

No es necesario ningún ajuste de dosis.

Peso corporal

No es necesario ningún ajuste de dosis.

Sexo

No es necesario ningún ajuste de dosis.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Xarelto 10 mg comprimidos en niños de 0 a 18 años. No se dispone de datos. Por lo tanto, no se recomienda el uso de Xarelto 10 mg comprimidos en niños menores de 18 años.

Forma de administración

Xarelto se administra por vía oral.

Los comprimidos pueden tomarse con o sin alimentos.

Trituración de los comprimidos

Para aquellos pacientes que no puedan tragar el comprimido entero, el comprimido de Xarelto puede triturarse y mezclarse con agua o con puré de manzana inmediatamente antes de su uso y administrarse por vía oral.

El comprimido triturado también se puede administrar a través de sonda gástrica.

Nuevas Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes

Hemorragia activa, clínicamente significativa.

Lesión o enfermedad, si se considera que tiene un riesgo significativo de hemorragia mayor. Esto puede incluir úlcera gastrointestinal activa o reciente, presencia de neoplasias malignas con alto riesgo de hemorragia, traumatismo cerebral o espinal reciente, cirugía cerebral, espinal u oftálmica reciente, hemorragia intracraneal reciente, con1oc4imiento o sospecha de varices esofágicas, malformaciones arteriovenosas, aneurismas vasculares o anomalías vasculares intraespinales o intracerebrales mayores.

Tratamiento concomitante con cualquier otro anticoagulante, p. ej. heparina no fraccionada (HNF), heparinas de bajo peso molecular (enoxaparina, dalteparina, etc.), derivados de la heparina (fondaparinux, etc.), anticoagulantes orales (warfarina, dabigatran etexilato, apixaban, etc.) excepto bajo las circunstancias concretas de cambio de tratamiento anticoagulante o cuando se administre HNF a las dosis necesarias para mantener un catéter venoso o arterial central abierto.

Hepatopatía, asociada a coagulopatía y a riesgo clínicamente relevante de hemorragia incluidos los pacientes cirróticos con Child Pugh B y C

Nuevas precauciones y advertencias:

Durante todo el periodo de tratamiento se recomienda una estrecha monitorización clínica del paciente, siguiendo la práctica habitual de anticoagulación.

Riesgo de hemorragia

Al igual que con otros anticoagulantes, los pacientes que toman Xarelto deben ser observados cuidadosamente para detectar signos de sangrado. Se recomienda utilizar con precaución en condiciones que conlleven un riesgo incrementado de hemorragia. La administración de Xarelto debe interrumpirse si se produce una hemorragia grave.

En los ensayos clínicos se observaron con más frecuencia hemorragias a nivel de mucosas (p.ej. epistaxis, gingival, gastrointestinal, génito-urinaria, incluida hemorragia vaginal anormal o menstrual aumentada) y anemia en los pacientes que recibían rivaroxabán a largo plazo respecto a los que recibían tratamiento con AVK. Por ello, además de un seguimiento clínico adecuado, las determinaciones de hemoglobina y hematocrito podrían ser útiles para detectar hemorragias ocultas y cuantificar la importancia clínica de la hemorragia manifiesta, cuando se considere apropiado.

Varios subgrupos de pacientes, como se explica a continuación, presentan un mayor riesgo de hemorragia. En estos pacientes se debe vigilar cuidadosamente la presencia de signos y síntomas de complicaciones hemorrágicas y anemia después del inicio del tratamiento (ver sección 4.8). En los pacientes que reciben Xarelto para la prevención de la TEV después de la cirugía electiva de reemplazo de la cadera o la rodilla, esto puede hacerse mediante exámenes físicos periódicos de los pacientes, una observación estrecha del drenaje de las heridas y determinaciones periódicas de hemoglobina.

Cualquier disminución inexplicada de la hemoglobina o de la presión arterial requerirá la búsqueda de una zona de sangrado.

Aunque durante el tratamiento con rivaroxabán no se necesita una monitorización rutinaria de los parámetros de la coagulación, la determinación de los niveles de rivaroxabán mediante el ensayo anti-Factor Xa cuantitativo calibrado puede ser útil en situaciones excepcionales en las que el conocimiento de la exposición a rivaroxabán pueda ayudar en la toma de decisiones desde el punto de vista clínico, como, por ejemplo, en caso de sobredosis o cirugía de urgencia.

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min), las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán podrían estar aumentadas significativamente (en promedio, 1,6 veces), lo que conllevaría un aumento del riesgo de hemorragia. Xarelto debe utilizarse con precaución en pacientes con un aclaramiento de creatinina de 15 a 29 ml/min. No se recomienda su uso en pacientes con un aclaramiento de creatinina < 15 ml/min.

En los pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina de 30 a 49 ml/min) que reciban concomitantemente otros medicamentos que aumenten las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán, Xarelto se debe utilizar con precaución.

Interacción con otros medicamentos

No se recomienda el uso de Xarelto en pacientes que reciben tratamiento sistémico concomitante con antimicóticos azólicos (p. ej., ketoconazol, itraconazol, voriconazol y posaconazol) o inhibidores de la proteasa del VIH (p. ej., ritonavir). Estos principios activos son inhibidores potentes del CYP3A4 y de la P-gp; y pueden, por lo tanto, aumentar las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán hasta un grado clínicamente relevante (en promedio, 2,6 veces) que puede llevar a un aumento del riesgo de hemorragia.

Debe tenerse cuidado si los pacientes reciben tratamiento concomitante con medicamentos que afectan a la hemostasia, como los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), ácido acetilsalicílico (AAS) e inhibidores de la agregación plaquetaria o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) e inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN). Para los pacientes con riesgo de sufrir una enfermedad gastrointestinal ulcerosa, deberá considerarse un tratamiento profiláctico adecuado.

Otros factores de riesgo hemorrágico

Al igual que otros agentes antitrombóticos, rivaroxabán no está recomendado en pacientes con un riesgo aumentado de hemorragia, tales como:

- trastornos hemorrágicos, congénitos o adquiridos
- hipertensión arterial grave no controlada
- otra enfermedad gastrointestinal sin úlcera activa que pueda producir complicaciones hemorrágicas (por ejemplo, enfermedad inflamatoria intestinal, esofagitis, gastritis o reflujo gastroesofágico)
- retinopatía vascular
- bronquiectasia o antecedentes de hemorragia pulmonar

Pacientes con cáncer

Los pacientes con enfermedades malignas pueden tener simultáneamente un mayor riesgo de hemorragia y trombosis. El beneficio individual del tratamiento antitrombótico debe sopesarse frente al riesgo de hemorragia en pacientes con cáncer activo en función de la localización del tumor, el tratamiento antineoplásico y el estadio de la enfermedad. Los tumores localizados en el tracto gastrointestinal o genitourinario se han asociado a un mayor riesgo de hemorragia durante el tratamiento con rivaroxabán.

El uso de rivaroxabán está contraindicado en pacientes con neoplasias malignas con alto riesgo de hemorragia.

Pacientes con prótesis valvulares

Rivaroxabán no debe utilizarse para trombopprofilaxis en pacientes que se hayan sometido recientemente a un reemplazo de la válvula aórtica transcáteter (TAVR). No se ha estudiado la seguridad y eficacia de Xarelto en pacientes con prótesis valvulares cardíacas; por lo tanto, no hay datos que apoyen que Xarelto proporciona una anticoagulación adecuada en esta población. No se recomienda el tratamiento con Xarelto en estos pacientes.

Pacientes con síndrome antifosfolipídico

No se recomienda el uso de anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) como rivaroxabán en pacientes con antecedentes de trombosis a los que se les haya diagnosticado síndrome antifosfolipídico. Particularmente en pacientes con triple positividad (anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolipina y anticuerpos anti-beta 2-glucoproteína I), el tratamiento con ACOD podría asociarse a mayores tasas de episodios trombóticos recurrentes que el tratamiento con antagonistas de la vitamina K.

Cirugía de fractura de cadera

No se ha estudiado rivaroxabán en estudios clínicos intervencionales en pacientes sometidos a cirugía por fractura de cadera para evaluar la eficacia y seguridad.

Pacientes con EP hemodinámicamente inestables o pacientes que requieran trombolisis o embolectomía pulmonar

Xarelto no está recomendado como una alternativa a la heparina no fraccionada en pacientes con embolia pulmonar que están hemodinámicamente inestables o que puedan ser sometidos a trombolisis o embolectomía pulmonar, ya que no se ha establecido la seguridad y eficacia de Xarelto en estas situaciones clínicas.

Anestesia espinal/epidural o punción lumbar

Cuando se aplica anestesia neuraxial (anestesia epidural o espinal) o se realiza una punción lumbar o epidural, los pacientes tratados con antitrombóticos para la prevención de complicaciones tromboembólicas tienen riesgo de presentar un hematoma epidural o espinal, que puede causar parálisis a largo plazo o permanente. El riesgo de estos acontecimientos puede estar aumentado por el empleo postoperatorio de catéteres epidurales permanentes o por la administración concomitante de medicamentos que afectan a la hemostasia. El riesgo también puede aumentar por la punción epidural o espinal traumática o repetida. Se debe controlar con frecuencia la presencia de signos y síntomas de deterioro neurológico (p. ej., adormecimiento o debilidad de extremidades inferiores, disfunción intestinal o vesical). Si se observa compromiso neurológico, será necesario un diagnóstico y tratamiento urgentes. Antes de la intervención neuraxial, el médico debe valorar el beneficio potencial frente al riesgo en los pacientes con tratamiento anticoagulante o que van a recibir medicamentos anticoagulantes para la trombopprofilaxis. Para reducir el riesgo potencial de sangrado asociado con el uso concomitante de rivaroxabán y anestesia neuraxial (epidural/espinal) o punción espinal, se debe considerar el perfil farmacocinético de rivaroxabán. La colocación o extracción de un catéter epidural o punción lumbar se realiza mejor cuando se estima que el efecto anticoagulante de rivaroxabán es bajo (ver sección 5.2). Para retirar un catéter epidural deben haber transcurrido al menos 18 horas desde la última administración de rivaroxabán. Una vez retirado el catéter, deben transcurrir al menos 6 horas para poder administrar la siguiente dosis de rivaroxabán.

Si se produce una punción traumática, la administración de rivaroxabán se deberá retrasar 24 horas.

Recomendaciones posológicas antes y después de procedimientos invasivos y de intervenciones quirúrgicas que no sean cirugías electivas de reemplazo de cadera o rodilla.

Si es necesario realizar un procedimiento invasivo o una intervención quirúrgica, se interrumpirá la administración de Xarelto 10 mg por lo menos 24 horas antes de la intervención, si es posible y basándose en el criterio clínico del médico.

Si la intervención no puede retrasarse, debe evaluarse el aumento del riesgo de hemorragia frente a la urgencia de la intervención.

Se debe reiniciar lo antes posible la administración de Xarelto después del procedimiento invasivo o intervención quirúrgica, siempre que la situación clínica lo permita y se haya establecido una hemostasia adecuada, una vez confirmado por el médico que trata al paciente.

Pacientes de edad avanzada

La edad avanzada puede aumentar el riesgo de hemorragia.

Reacciones dermatológicas

Se han notificado reacciones cutáneas graves, incluyendo síndrome de Stevens-Johnson/necrosis epidérmica tóxica y síndrome DRESS, asociadas con el uso de rivaroxabán durante la farmacovigilancia poscomercialización. Parece ser que los pacientes tienen más riesgo de sufrir estas reacciones al inicio del tratamiento: la aparición de la reacción ocurre en la mayoría de los casos durante las primeras semanas de tratamiento. Se debe interrumpir el tratamiento con rivaroxabán a la primera aparición de erupción cutánea grave (p.ej., extensa, intensa y/o con ampollas), o cualquier otro signo de hipersensibilidad junto con lesiones en las mucosas.

Información acerca de los excipientes

Xarelto contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

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

Nuevas Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Se ha evaluado la seguridad de rivaroxaban en trece estudios pivotaes de fase III (ver tabla 1).

En total 69,608 pacientes adultos en diecinueve estudios fase III y 488 pacientes pediátricos en dos estudios de fase II y dos de fase III fueron expuestos a rivaroxabán.

Tabla 1: Número de pacientes estudiados, dosis total diaria y duración máxima del tratamiento en los estudios pediátricos y en adultos de fase III

Indicación	Número de pacientes *	Dosis total diaria	Duración máxima del tratamiento
Prevención de tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla	6.097	10 mg	39 días
Prevención del TEV en pacientes encamados	3.997	10 mg	39 días
Tratamiento de TVP, EP y prevención de las recurrencias de TVP y EP	6.790	Días 1 a 21: 30 mg Día 22 en adelante: 20 mg Después de al menos 6 meses: 10 mg o 20 mg	21 meses
Tratamiento del TEV y prevención de recurrencias del TEV en recién nacidos a término y en niños menores de 18 años tras el inicio de tratamiento anticoagulante estándar	329	Dosis ajustada según el peso corporal para lograr una exposición similar a la observada en adultos tratados por TVP con 20 mg de rivaroxaban una vez al día	12 meses
Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular	7.750	20 mg	41 meses
Prevención de acontecimientos aterotrombóticos en pacientes después de padecer un síndrome coronario agudo (SCA)	10.225	5 mg ó 10 mg respectivamente, administrado conjuntamente con AAS o bien con AAS más clopidogrel o ticlopidina	31 meses
Prevención de acontecimientos aterotrombóticos en pacientes con EAC/EAP	18.244	5 mg administrado conjuntamente con AAS o bien solo 10 mg	47 meses
	3.256**	5mg administrado conjuntamente con AAS	42 meses

*Pacientes expuestos por lo menos a una dosis de rivaroxaban.

** Del estudio VOYAGER PAD

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en los pacientes que recibieron rivaroxaban fueron hemorragias (tabla 2) y “Descripción de las reacciones adversas seleccionadas” más adelante). Las hemorragias notificadas con mayor frecuencia fueron epistaxis (4,5%) y la hemorragia del tracto gastrointestinal (3,8%).

Tabla 2: Tasas de acontecimientos de hemorragia* y anemia en los pacientes expuestos a rivaroxaban en los estudios pediátricos y en adultos de fase III finalizados

Indicación	Cualquier hemorragia	Anemia
Prevención del TEV en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla.	6,8% de los pacientes	5,9% de los pacientes
Prevención del TEV en pacientes enfermos médicamente	12,6% de los pacientes	2,1% de los pacientes
Tratamiento de TVP, EP y prevención de recurrencias	23% de los pacientes	1,6% de los pacientes
Tratamiento del TEV y prevención de recurrencias del TEV en recién nacidos a término y en niños menores de 18 años tras el inicio de tratamiento anticoagulante estándar	39,5% de los pacientes	4,6% de los pacientes
Prevención de ictus y de embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular	28 por 100 pacientes-años	2,5 por 100 pacientes-años
Prevención de acontecimientos aterotrombóticos en pacientes después de un SCA	22 por 100 pacientes-años	1,4 por 100 pacientes-años
Prevención de acontecimientos aterotrombóticos en pacientes con EAC/EAP	6,7 por 100 pacientes-años	0,15 por 100 pacientes-años**
	8,38 por 100 pacientes-años#	0,74 por 100 pacientes-años*** #

* Para todos los estudios de rivaroxaban se recopilaron, notificaron y adjudicaron todos los acontecimientos de hemorragia.

** En el estudio COMPASS existe una incidencia baja de anemia debido a que se aplicó una estrategia selectiva para la recopilación de acontecimientos adversos.

*** Se aplicó una estrategia selectiva para la recopilación de acontecimientos adversos.

Del estudio VOYAGER PAD.

Tabla de reacciones adversas

Las frecuencias de las reacciones adversas notificadas con Xarelto en pacientes adultos y pediátricos se resumen en la Tabla 3, según la clasificación por órganos y sistemas (convención MedDRA) y según las frecuencias.

Las frecuencias se definen como:

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 ($< 1/10.000$)
frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Tabla 3: Todas las reacciones adversas notificadas en pacientes adultos en estudios clínicos de fase III o por uso poscomercialización* y en dos estudios de fase II y dos de fase III en pacientes pediátricos.

Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	No conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				
Anemia (incl. respectivos parámetros de laboratorio)	Trombocitosis (incl. recuento de plaquetas elevado) ^A , trombocitopenia			
Trastornos del sistema inmunológico				
	Reacción alérgica, dermatitis alérgica, angioedema y edema alérgico		Reacciones anafilácticas que incluyen shock anafiláctico	
Trastornos del sistema nervioso				
Mareos, cefalea	Hemorragia cerebral e intracraneal, síncope			
Trastornos oculares				
Hemorragia ocular (incl. hemorragia conjuntival)				
Trastornos cardíacos				
	Taquicardia			
Trastornos vasculares				
Hipotensión, hematoma				
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Epistaxis, hemoptisis			Neumonía eosinofílica	
Trastornos gastrointestinales				
Sangrado gingival, hemorragia del tracto gastrointestinal (incl. hemorragia rectal), dolor gastrointestinal y abdominal, dispepsia, náuseas, estreñimiento ^A , diarrea, vómitos ^A	Sequedad de boca			
Trastornos hepatobiliares				

Transaminasas elevadas	Insuficiencia hepática, bilirrubina elevada, fosfatasa alcalina en sangre aumentada ^A , GGT elevada ^A	Ictericia, bilirrubina conjugada elevada (con o sin elevación concomitante de ALT), colestasis, hepatitis (que incluye lesión traumática hepatocelular)		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Prurito (incl. casos raros de prurito generalizado), exantema, equimosis, hemorragia cutánea y subcutánea	Urticaria		Síndrome de Stevens-Johnson/ necrosis epidérmica, síndrome DRESS	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				
Dolor en las extremidades ^A	Hemartrosis	Hemorragia muscular		Síndrome compartimental secundario a una hemorragia
Trastornos renales y urinarios				
Hemorragia del tracto urogenital (incl. hematuria y menorragia ^B), insuficiencia renal (incl. creatinina elevada en sangre, urea elevada en sangre)				Insuficiencia renal /insuficiencia renal aguda secundaria a una hemorragia suficiente para causar hipoperfusión, nefropatía relacionada con anticoagulantes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración				
Fiebre ^A , edema periférico, disminución general de la fuerza y la energía (incl. fatiga y astenia)	Sensación de malestar (indisposición) (incl. malestar general)	Edema localizado ^A		
Exploraciones complementarias				
	LDH elevada ^A , lipasa elevada ^A , amilasa elevada ^A			
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos				

Hemorragia después de una intervención (incl. anemia postoperatoria y hemorragia de la herida), contusión, secreción de la herida ^A		Pseudoaneurisma vascular ^C		
--	--	---------------------------------------	--	--

A: observado en la prevención del TEV en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla
 B: observado en el tratamiento de la TVP, EP y prevención de sus recurrencias como muy frecuente en mujeres < 55 años
 C: observado como poco frecuente en la prevención de acontecimientos aterotrombóticos en pacientes que han sufrido un SCA (tras una intervención coronaria percutánea)
 D: Se aplicó una estrategia selectiva preespecificada para la recopilación de acontecimientos adversos.
 E: en estudios fase III seleccionados. La incidencia de reacciones adversas no aumentó y no se identificó ninguna nueva reacción adversa al medicamento tras analizar estos estudios.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Debido a su mecanismo de acción farmacológica, el uso de Xarelto puede asociarse a un incremento del riesgo de hemorragia oculta o manifiesta en cualquier tejido u órgano, que puede dar lugar a una anemia post-hemorrágica. Los signos, síntomas y gravedad (incluido un posible desenlace mortal) variarán según la localización y el grado o la extensión de la hemorragia, la anemia o ambas (ver sección 4.9 “Tratamiento de la hemorragia”). En los ensayos clínicos se observaron con más frecuencia hemorragias a nivel de mucosas (p.ej. epistaxis, gingival, gastrointestinal, genito- urinaria, incluida hemorragia vaginal anormal o menstrual aumentada) y anemia en los pacientes que recibían rivaroxaban a largo plazo con respecto a los que recibían tratamiento con AVK. Por ello, además de un adecuado seguimiento clínico, las determinaciones de hemoglobina y hematocrito podrían ser útiles para detectar hemorragias ocultas y cuantificar la importancia clínica de la hemorragia manifiesta, cuando se considere apropiado. El riesgo de hemorragia puede estar aumentado en ciertos grupos de pacientes, como, por ejemplo, en pacientes con hipertensión arterial grave no controlada y/o en tratamiento concomitante que afecte a la hemostasia (ver sección 4.4 “Riesgo de hemorragia”). El sangrado menstrual puede ser más intenso y/o prolongarse. Las complicaciones hemorrágicas pueden presentarse como debilidad, palidez, mareos, cefalea o tumefacción inexplicada, disnea o shock de causa desconocida. En algunos casos, a consecuencia de la anemia, se han observado síntomas de isquemia cardíaca, como dolor torácico o angina de pecho.

Se han notificado complicaciones conocidas, secundarias a hemorragia intensa, como el síndrome compartimental o insuficiencia renal debida a hipoperfusión, o nefropatía relacionada con anticoagulantes. Por lo tanto, deberá tenerse en cuenta la posibilidad de hemorragia al evaluar el estado de cualquier paciente anticoagulado.

Población pediátrica

205

Acta No. 27 de 2024 SEMNMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Tratamiento del TEV y prevención de las recurrencias del TEV

La evaluación de la seguridad en niños y adolescentes se basa en los datos de seguridad de dos estudios abiertos con control activo de fase II y uno de fase III realizados en pacientes pediátricos desde el nacimiento hasta una edad inferior a 18 años. Los resultados de seguridad fueron generalmente similares entre rivaroxaban y el tratamiento comparador en los diversos grupos de edad pediátricos. En general, el perfil de seguridad en los 412 niños y adolescentes tratados con rivaroxaban fue similar al observado en la población adulta y consistente en todos los subgrupos de edad, aunque la evaluación es limitada por el pequeño número de pacientes.

En los pacientes pediátricos se notificaron con mayor frecuencia, en comparación con los adultos, cefalea (muy frecuente, 16,7%), fiebre (muy frecuente, 11,7%), epistaxis (muy frecuente, 11,2%), vómitos (muy frecuente, 10,7%), taquicardia (frecuente, 1,5%), aumento de la bilirrubina (frecuente, 1,5%) y bilirrubina conjugada elevada (poco frecuente, 0,7%). De forma consistente con la población adulta, se observó menorragia en el 6,6% (frecuente) de las adolescentes después de la menarquia. La trombocitopenia observada en la experiencia poscomercialización en la población adulta fue frecuente (4,6%) en los estudios clínicos pediátricos. Las reacciones adversas al medicamento en los pacientes pediátricos fueron principalmente de gravedad leve a moderada.

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.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se ha evaluado la seguridad y eficacia de Xarelto en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción. Debido a la posible toxicidad reproductiva, riesgo intrínseco de hemorragia y la evidencia de que rivaroxabán atraviesa la barrera placentaria, Xarelto está contraindicado durante el embarazo.

Las mujeres en edad fértil deben evitar quedarse embarazadas durante el tratamiento con rivaroxabán.

Lactancia

No se ha evaluado la seguridad y eficacia de Xarelto en mujeres en período de lactancia. Los datos en animales indican que rivaroxabán se excreta en la leche materna. Por lo tanto, Xarelto está contraindicado durante la lactancia. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o bien interrumpir/suspender el tratamiento.

Fertilidad

No se han realizado estudios específicos con rivaroxabán para evaluar los efectos sobre la fertilidad en humanos. En un estudio sobre la fertilidad en ratas macho y hembra no se observó ningún efecto.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Xarelto puede influir ligeramente en la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Se han descrito reacciones adversas como síncope (frecuencia: poco frecuente) y mareos (frecuencia; frecuente). Los pacientes que sufran estas reacciones adversas no deben conducir ni utilizar máquinas.

Sobredosis

Se han notificado casos raros de sobredosis de hasta 1.960 mg. En caso de sobredosis, el paciente debe ser observado cuidadosamente para detectar complicaciones hemorrágicas u otras reacciones adversas (ver sección “Tratamiento de la hemorragia”). Debido a la escasa absorción a dosis supratrapéuticas de 50 mg de rivaroxabán o superiores, se espera un efecto techo sin un aumento posterior de la exposición plasmática media.

Se dispone de un agente de reversión específico (andexanet alfa) que antagoniza el efecto farmacodinámico de rivaroxabán (ver Ficha Técnica de andexanet alfa).

Se puede considerar el uso de carbono activado para reducir la absorción en caso de sobredosis por rivaroxabán.

Tratamiento de la hemorragia

En caso de producirse una complicación hemorrágica en un paciente que recibe tratamiento con rivaroxabán, se deberá retrasar la siguiente administración de rivaroxabán o interrumpir el tratamiento si se considera conveniente. Rivaroxabán tiene una semivida de eliminación de entre 5 y 13 horas (ver sección 5.2). Las medidas terapéuticas deben individualizarse según la gravedad y la localización de la hemorragia. En caso necesario, podría aplicarse el tratamiento sintomático adecuado, como la compresión mecánica (por ejemplo en caso de epistaxis grave), hemostasia quirúrgica con procedimientos de control de la hemorragia, reemplazo de fluidos y apoyo hemodinámico, hemoderivados (concentrado de hematíes o plasma fresco congelado, dependiendo de la anemia o la coagulopatía asociadas) o plaquetas.

Si la hemorragia no se puede controlar con las medidas anteriores, deberían plantearse tanto la administración de un agente de reversión inhibidor del factor Xa específico (andexanet alfa), que antagoniza el efecto farmacodinámico de rivaroxabán, como la administración de un agente procoagulante específico, como el concentrado de complejo de protrombina (CCP), el concentrado de complejo de protrombina activado (CCPA) o el factor VIIa recombinante (r-FVIIa). Sin embargo, actualmente hay una experiencia clínica muy limitada con el uso de estos medicamentos en pacientes que reciben rivaroxabán. La recomendación se basa también en datos no clínicos limitados. Deberá plantearse la readministración de factor VIIa recombinante y ajustar la dosis dependiendo de la mejoría de la hemorragia. Dependiendo de la disponibilidad local, en caso de hemorragia mayor debe considerarse consultar a un experto en coagulación (ver sección 5.1).

No se espera que el sulfato de protamina y la vitamina K afecten a la actividad anticoagulante de rivaroxabán. La experiencia con ácido tranexámico es limitada y no hay

experiencia con ácido aminocaproico y aprotinina en pacientes tratados con rivaroxabán. No hay una justificación científica sobre la ventaja ni experiencia con el hemostático sistémico desmopresina en pacientes tratados con rivaroxabán. Debido a su elevada fijación a las proteínas plasmáticas, no se espera que rivaroxabán sea dializable.

Nuevas Interacciones

Inhibidores del CYP3A4 y de la P-gp

La administración concomitante de rivaroxabán con ketoconazol (400 mg una vez al día) o ritonavir (600 mg dos veces al día) produjo un aumento de 2,6 veces / 2,5 veces del AUC media de rivaroxabán, y un aumento de 1,7 veces / 1,6 veces de la Cmax media de rivaroxabán, con aumentos significativos de los efectos farmacodinámicos, lo que puede aumentar del riesgo de hemorragia. Por lo tanto, no se recomienda el uso de Xarelto en los pacientes que reciban tratamiento sistémico concomitante con antimicóticos azólicos como ketoconazol, itraconazol, voriconazol y posaconazol o con inhibidores de la proteasa del VIH. Estos principios activos son inhibidores potentes del CYP3A4 y de la P-gp.

Las sustancias activas que inhiben intensamente sólo una de las vías de eliminación de rivaroxabán, el CYP3A4 o la P-gp, pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán en menor grado. La claritromicina (500 mg dos veces al día), por ejemplo, considerada un potente inhibidor del CYP3A4 y un inhibidor moderado de la P-gp, produjo un aumento de 1,5 veces del AUC media de rivaroxabán y un aumento de 1,4 veces de la Cmax. La interacción con claritromicina es probable que no sea clínicamente relevante en la mayoría de los pacientes, pero puede ser potencialmente significativa en pacientes de alto riesgo.

La eritromicina (500 mg tres veces al día), que inhibe moderadamente el CYP3A4 y la P-gp, produjo un aumento de 1,3 veces de la AUC y la Cmax medias de rivaroxabán. La interacción con eritromicina es probable que no sea clínicamente relevante en la mayoría de los pacientes, pero puede ser potencialmente significativa en pacientes de alto riesgo.

En sujetos con insuficiencia renal leve, la eritromicina (500 mg tres veces al día) produjo un aumento de 1,8 veces el AUC media de rivaroxabán y de 1,6 veces en la Cmax, comparado con sujetos con la función renal normal. En sujetos con insuficiencia renal moderada, la eritromicina produjo un aumento de 2,0 veces en el AUC media de rivaroxabán y 1,6 veces en la Cmax, comparado con sujetos con la función renal normal. El efecto de la eritromicina es aditivo al de la insuficiencia renal.

El fluconazol (400 mg una vez al día), considerado un inhibidor moderado del CYP3A4, produjo un aumento de 1,4 veces del AUC media de rivaroxabán y un aumento de 1,3 veces de la Cmax media. La interacción con fluconazol es probable que no sea clínicamente relevante en la mayoría de los pacientes, pero puede ser potencialmente significativa en pacientes de alto riesgo.

Dada la limitada información clínica disponible con dronedarona, debería evitarse la administración concomitante con rivaroxabán.

Anticoagulantes

Después de la administración combinada de enoxaparina (dosis única de 40 mg) con rivaroxabán (dosis única de 10 mg) se observó un efecto aditivo sobre la actividad anti-factor Xa, sin efectos adicionales en las pruebas de coagulación (TP, TTPa). La enoxaparina no afectó a las propiedades farmacocinéticas de rivaroxabán.

Debido al aumento del riesgo de hemorragia, se debe tener precaución si los pacientes reciben tratamiento concomitante con cualquier otro anticoagulante.

AINEs e inhibidores de la agregación plaquetaria

No se observó una prolongación del tiempo de sangrado clínicamente relevante después de la administración concomitante de rivaroxabán (15 mg) y 500 mg de naproxeno. No obstante, algunas personas pueden tener una respuesta farmacodinámica más pronunciada.

No se observó ninguna interacción farmacocinética ni farmacodinámica clínicamente significativa cuando se administró rivaroxabán concomitantemente con 500 mg de ácido acetilsalicílico.

El clopidogrel (dosis de carga de 300 mg, seguida de una dosis de mantenimiento de 75 mg) no mostró ninguna interacción farmacocinética con rivaroxabán (15 mg); sin embargo, se observó un aumento del tiempo de sangrado en un subgrupo de pacientes, que no se correlacionó con la agregación plaquetaria, las concentraciones de P-selectina o los receptores GPIIb/IIIa.

Se debe tener precaución si los pacientes reciben tratamiento concomitante con AINEs (incluyendo ácido acetilsalicílico) e inhibidores de la agregación plaquetaria, porque estos medicamentos aumentan, de por sí, el riesgo de hemorragia.

INSRS e IRSN

Al igual que con otros anticoagulantes, puede existir la posibilidad de que los pacientes tengan un mayor riesgo de hemorragia en caso de uso concomitante con INSR o IRSN debido a su efecto notificado en las plaquetas. Cuando se usaron concomitantemente en el programa clínico de rivaroxabán, en todos los grupos de tratamiento se observaron tasas numéricamente más altas de hemorragia mayor o no mayor, clínicamente relevantes.

Warfarina

Los cambios de tratamiento con warfarina (INR de 2,0 a 3,0), un antagonista de la vitamina K, a rivaroxabán (20 mg) o de rivaroxabán (20 mg) a warfarina (INR de 2,0 a 3,0) aumentaron el tiempo de protrombina/INR (Neoplastin) de forma importante (pueden observarse valores individuales del INR de hasta 12), mientras que los efectos sobre el TTPa, la inhibición de la actividad del factor Xa y el potencial de trombina endógena (PTE) fueron aditivos.

Si se desea medir los efectos farmacodinámicos de rivaroxabán durante el periodo de cambio de tratamiento, puede utilizarse la actividad anti-factor Xa, PiCT y Heptest, ya que

la warfarina no afecta a estas pruebas. Al cuarto día tras la última dosis de warfarina, todas las pruebas (incluyendo TP, TTPa, inhibición de la actividad del factor Xa y PTE) reflejaron únicamente el efecto de rivaroxabán.

Si se desea medir los efectos farmacodinámicos de warfarina durante el periodo de cambio de tratamiento, se puede usar la determinación del INR en la Ctrough de rivaroxabán (24 horas después de su anterior administración), ya que rivaroxabán afecta mínimamente a esta prueba en este punto.

No se observó ninguna interacción farmacocinética entre warfarina y rivaroxabán.

Inductores del CYP3A4

La administración concomitante de rivaroxabán con rifampicina, un potente inductor del CYP3A4, produjo una disminución aproximada del 50% del AUC media de rivaroxabán, con disminuciones paralelas de sus efectos farmacodinámicos. El uso concomitante de rivaroxabán con otros inductores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital o la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*)) también puede causar una disminución de la concentración plasmática de rivaroxabán. Por tanto, la administración concomitante con inductores potentes del CYP3A4 deberá evitarse a menos que el paciente esté estrechamente monitorizado para detectar signos o síntomas de trombosis.

Otros tratamientos concomitantes

No se observó ninguna interacción farmacocinética o farmacodinámica clínicamente significativa cuando se administró rivaroxabán concomitantemente con midazolam (sustrato del CYP3A4), digoxina (sustrato de la P-gp), atorvastatina (sustrato del CYP3A4 y de la P-gp) u omeprazol (inhibidor de la bomba de protones). Rivaroxabán no inhibe ni induce ninguna isoforma mayor del CYP, como el CYP3A4.

No se observó ninguna interacción clínicamente relevante con la toma de alimentos.

Parámetros de laboratorio

Los parámetros de la coagulación (p. ej., TP, TTPa, HepTest) se ven afectados de la forma esperada debido al mecanismo de acción de rivaroxabán.

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto Versión 17 basado en SmPC (Summary of Product Characteristics / EMA – European Medicines Agency del 26 de Jul 2023); y la información para prescribir Versión 17 basado en SmPC (Summary of Product Characteristics / EMA – European Medicines Agency del 26 de Jul 2023); allegados mediante Radicado 20231321004.

3.4.1.14 ALECENSA

Expediente : 20157000
Radicado : 20241078073
Fecha : 3/04/2024

Interesado : Productos Roche S.A.

Composición: Cada cápsula contiene Alectinib 150 mg.

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Indicaciones:

Alecensa está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer pulmonar no microcítico (cpnm), positivo para la cinasa del linfoma anaplásico (alk- positivo) y localmente avanzado o metastásico.

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 (Decreto 334 de 2022):

- Modificación de indicaciones
- Modificación de Dosificación
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto Versión CDS 9.0 Nov 2023; allegado mediante radicado 20241078073
- IPP Versión CDS 9.0 Nov 2023; allegado mediante radicado 20241078073

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20241078073 se solicita modificación de indicación *“Alecensa está indicado como tratamiento adyuvante después de la resección del tumor en pacientes con carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM) positivo para la cinasa del linfoma anaplásico (ALK+)”* para el principio activo alectinib en presentación cápsula dura 150 mg (Alecensa®). Asimismo, solicita aprobación de modificación de dosificación y reacciones adversas. Solicita inserto e ipp Versión CDS 9.0 Nov 2023; allegado mediante Radicado 20241078073.

Como soporte principal el interesado presenta el ensayo clínico ALINA fase 3, aleatorizado sin enmascaramiento, que investigo la eficacia y la seguridad del alectinib en comparación con la quimioterapia con un derivado del platino, como tratamiento adyuvante en pacientes con resección completa de un CPNM ALK+ en estadio IB (con tamaño tumoral ≥ 4 cm) a IIIA.

Los 257 pacientes del estudio recibieron alectinib en dosis de 600 mg dos veces al día durante 24 meses o uno de los esquemas quimioterápicos con un derivado del platino especificados en el protocolo por 4 ciclos de 21 días.

El desenlace primario del estudio fue SVSC (supervivencia sin cáncer o supervivencia sin enfermedad). La definición de supervivencia libre de enfermedad es el tiempo desde la aleatorización hasta la primera recurrencia documentada de la enfermedad o un nuevo cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) primario, según lo determinado por el

investigador mediante datos radiográficos, resultados de biopsias y estado clínico, o muerte por cualquier causa, lo que ocurra primero.

Hasta la fecha de corte para inclusión de datos clínicos, 26 de junio de 2023, se habían producido 59 eventos de SVSC en la subpoblación en estadio II-IIIa y 65 eventos de SVSC en la población IDT (IB-IIIa).

En la población IDT, el alectinib mostró una reducción significativa del riesgo de recurrencia o muerte en comparación con la quimioterapia. Quince pacientes (11,5 %) en el grupo del alectinib y 50 pacientes (39,4 %) en el grupo de quimioterapia experimentaron recurrencia o fallecieron. El HR fue de 0,24 (IC:95% 0,13, 0,43; $p < 0,0001$), lo que representa una reducción del 76% en el riesgo relativo con el alectinib. Además, la mediana de la SVSC no se alcanzó en el grupo del alectinib, mientras que fue de 41,3 meses (IC:95% 28,5, n.e.) en el grupo de quimioterapia.

Los datos sobre la supervivencia global (SVG) aún no son definitivos, con una proporción baja de eventos por paciente (grupo del alectinib: 2/130 muertes; grupo de la quimioterapia: 4/127 muertes). El Hazard Ratio (HR) estratificado fue de 0,46 (IC:95% 0,08, 2,52), y las medianas de supervivencia no se alcanzaron en ninguno de los grupos de tratamiento. Se reportó una muerte adicional en el grupo de quimioterapia, con una fecha de fallecimiento no precisa, por lo que se trató como un evento censurado para el análisis hasta la última fecha conocida de seguimiento del paciente.

La incidencia de eventos adversos (EA) en el grupo tratado con alectinib fue similar a la del grupo tratado con quimioterapia, con el 98,4% de los pacientes experimentando al menos un EA en el grupo de alectinib y el 93,3% en el grupo de quimioterapia. La mayoría de los EA fueron de intensidad leve (grado 1 o 2). La proporción de pacientes con EA de grado 3-5 fue comparable entre los grupos, con un 29,7% en el grupo de alectinib y un 30,8% en el grupo de quimioterapia. No se reportaron EA de grado 5.

Por lo anterior, la Sala recomienda aprobar las modificaciones solicitadas para el producto de la referencia con la siguiente información:

Nuevas Indicaciones:

Tratamiento del CPNM localmente avanzado o metastásico

Alecensa está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer pulmonar no microcítico (CPNM), positivo para la cinasa del linfoma anaplásico (ALK-positivo) y localmente avanzado o metastásico.

Tratamiento adyuvante del carcinoma pulmonar no microcítico reseado

Alecensa está indicado como tratamiento adyuvante después de la resección del tumor en pacientes con carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM) positivo para la cinasa del linfoma anaplásico (ALK+).

Nueva Dosificación:

Para seleccionar a los pacientes con CPNM ALK- positivo se requiere un ensayo de ALK validado. Antes de iniciar el tratamiento con Alecensa se debe determinar si el CPNM es ALK-positivo.

Las cápsulas duras de Alecensa deben tomarse con la comida, ingerirse enteras y no deben abrirse ni disolverse.

La dosis recomendada de Alecensa es de 600 mg (4 cápsulas de 150 mg), administrada por vía oral 2 veces al día (/12h) (dosis diaria total de 1200 mg) (ver *Propiedades farmacocinéticas*).

Los pacientes con una insuficiencia hepática grave subyacente deben ser tratados con una dosis de 450 mg por vía oral 2 veces al día (dosis diaria total de 900 mg) (ver *Pautas posológicas especiales y Farmacocinética en poblaciones especiales*).

Duración del tratamiento

Tratamiento del CPNM localmente avanzado o metastásico

Se recomienda que los pacientes sean tratados con Alecensa hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de toxicidad no controlable.

Tratamiento adyuvante del CPNM reseado

Se recomienda que los pacientes reciban tratamiento con Alecensa hasta la recidiva del cáncer, la aparición de toxicidad incontrolable o hasta un periodo de 2 años.

Nuevas Reacciones adversas:

Ensayos clínicos

Los datos de seguridad que se describen a continuación reflejan la exposición al Alecensa en 533 pacientes con CPNM ALK-positivo reseado (n=128) o metastásico (n=405). Estos pacientes recibieron Alecensa a la dosis recomendada de 600 mg dos veces al día. En los ensayos clínicos de fase II en el CPNM metastásico (NP28761 y NP28673), 253 pacientes recibieron Alecensa; la mediana de la duración de la exposición fue de 11,2 meses. En el ensayo clínico de fase III en el CPNM metastásico (BO28984), 152 pacientes recibieron Alecensa; la mediana de la duración de la exposición fue de 28,1 meses. En el ensayo clínico de fase III para el tratamiento adyuvante del CPNM reseado (BO40336), 128 pacientes recibieron Alecensa; la mediana de la duración de la exposición fue de 23,9 meses.

En los ensayos clínicos, las reacciones adversas (RA) a la medicación más frecuentes (≥ 20 %) fueron el estreñimiento (38,6 %), la mialgia (34,9 %, incluida la mialgia, la artralgia y el dolor musculoesquelético), el edema (28,5 % incluido el edema periférico, generalizado, palpebral, periorbitario, facial , edema localizado e hinchazón periférica, facial, labial,

articular y palpebral), la bilirrubina elevada (25,1 %, incluidas la bilirrubina elevada en sangre, la hiperbilirrubinemia, la bilirrubina conjugada elevada y la bilirrubina no conjugada elevada), la anemia (22,3 %, incluidas la anemia, la anemia normocítica normocrómica, la hemoglobina disminuida y los casos indicativos de anemia hemolítica), la ALT elevada (20,1%), y el exantema (20,1 %, incluidos el exantema, el exantema maculopapuloso, la dermatitis acneiforme, el eritema, el exantema generalizado, el exantema papuloso, el exantema prurítico, el exantema maculoso, el exantema exfoliativo y el exantema eritematoso).

En la tabla 3 se enumeran las reacciones adversas según la categoría de órgano, aparato o sistema del MedDRA que se registraron en pacientes tratados con Alecensa en los siguientes ensayos clínicos (NP28761, NP28673, BO28984 y BO40336). La correspondiente categoría de frecuencia de cada reacción adversa a la medicación se basa en la siguiente clasificación: 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 a la medicación que se registraron en pacientes tratados con Alecensa en ensayos clínicos (NP28761, NP28673, BO28984 y BO40336)

Reacciones adversas (MedDRA)	Alecensa N = 533		
Clase de órganos y sistemas	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)	Categoría de frecuencia (todos los grados)
Trastornos gastrointestinales			
Estreñimiento	38,6	0,4	Muy frecuente
Náuseas	17,4	0,4	Muy frecuente
Diarrea	17,4	0,9	Muy frecuente
Vómitos	12,0	0,2	Muy frecuente
Estomatitis ^{#1}	3,8	0,2	Frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
Edema ²	28,5	0,8	Muy frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Mialgias ³	34,9	0,9	Muy frecuente
Creatina-cinasa en sangre elevada	19,1	4,3	Muy frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
Exantema ⁴	20,1	1,1	Muy frecuente
Reacción de fotosensibilidad	8,3	0,2	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso			
Disgeusia ^{#5}	7,3	0,2	Frecuente
Trastornos hepatobiliares			
Bilirrubina elevada ⁶	25,1	3,4	Muy frecuente
AST elevada	22,7	3,0	Muy frecuente
ALT elevada	20,1	3,2	Muy frecuente
Fosfatasa alcalina elevada	10,9	0,2	Muy frecuente
Lesión hepática inducida por fármacos ⁷	0,6	0,6	Poco frecuente

Trastornos de la sangre y del sistema linfático			
Anemia ⁸	22,3	3,4	Muy frecuente
Trastornos oculares			
Trastornos visuales ⁹	9,2	0	Frecuente
Trastornos cardíacos			
Bradicardia ¹⁰	11,1	0	Muy frecuente
Exploraciones complementarias			
Peso aumentado [#]	12,8	0,8	Muy frecuente
Trastornos renales y urinarios			
Creatinina en sangre elevada	9,8	0,8 [*]	Frecuente
Lesión renal aguda [#]	0,9	0,8 [*]	Poco frecuente
Trastornos del metabolismo y la alimentación			
Hiperuricemia ¹¹	3,4	0	Frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis	1,3 [#]	0,4	Frecuente

* Incluye un evento de grado 5 (observado en un contexto metastásico).

- ¹ Incluye casos de estomatitis y ulceración de la boca.
- ² Incluye casos de edema periférico, edema, edema generalizado, edema palpebral, edema periorbitario, edema facial, edema localizado, hinchazón periférica, hinchazón facial, hinchazón labial; hinchazón generalizada, hinchazón de las articulaciones e hinchazón palpebral.
- ³ Incluye casos de mialgias, dolor osteomuscular y artralgias.
- ⁴ Incluye casos de exantema, exantema maculopapuloso, dermatitis acneiforme, eritema, exantema generalizado, exantema papuloso, exantema prurítico, exantema maculoso, exantema exfoliativo y exantema eritematoso.
- ⁵ Incluye casos de disgeusia, hipogeusia y alteración del gusto.
- ⁶ Incluye casos de bilirrubina elevada en sangre, hiperbilirrubinemia, bilirrubina conjugada elevada y bilirrubina no conjugada elevada en sangre.
- ⁷ Incluye a dos pacientes con el término del MedDRA notificado de lesión hepática inducida por fármacos así como 1 paciente con elevación de la AST y la ALT de grado 4 que tenía una lesión hepática inducida por fármacos confirmada mediante biopsia hepática.
- ⁸ Incluye casos de anemia, hemoglobina disminuida, anemia normocítica normocrómica y casos indicativos de anemia hemolítica.
- ⁹ Incluye casos de visión borrosa, deficiencia visual, moscas volantes, agudeza visual reducida, astenopia, diplopía y fotopsia.
- ¹⁰ Incluye casos de bradicardia y de bradicardia sinusal.
- ¹¹ Incluye casos de hiperuricemia y elevación del ácido úrico en sangre.

Información adicional sobre determinadas reacciones adversas a la medicación:

En general, el perfil de seguridad de Alecensa fue coherente en los ensayos clínicos (BO40336, BO28984, NP28761, NP28673). A continuación se describen diferencias importantes observadas entre los estudios.

Enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis

Se han dado casos de enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis en el 1,3% de los pacientes tratados con Alecensa en los ensayos clínicos. En el 0,4 % de los pacientes, el evento fue de grado 3, y en el 0,9 % de los pacientes motivó la interrupción del tratamiento. No se produjeron casos mortales de EPI/neumonitis en ninguno de los ensayos clínicos.

Hepatotoxicidad

En los ensayos clínicos, el 0,6 % de los pacientes presentaron una lesión hepática inducida por fármacos documentada (incluidos 2 pacientes con el término notificado de lesión hepática inducida por fármacos y 1 paciente con elevación notificada de la AST y la ALT de grado 4 que presentaron lesión hepática inducida por fármacos documentada mediante biopsia hepática). Las concentraciones elevadas de AST y ALT se registraron como reacciones adversas en el 22,7 % y 20,1 %, respectivamente, de los pacientes tratados con Alecensa en los ensayos clínicos. La intensidad de la mayoría de estos eventos fue de grado 1 y 2; los eventos de grado ≥ 3 se registraron en el 3,0 % y 3,2 % de los pacientes, respectivamente. Los eventos ocurrieron generalmente en los 3 primeros meses de tratamiento, fueron habitualmente pasajeros y se resolvieron tras interrumpir temporalmente el tratamiento con Alecensa (se notificó en el 2,3 % y 3,6 % de los pacientes, respectivamente) o reducir la dosis (1,7 % y 1,5 %, respectivamente). En el 1,1 % y 1,3 % de los pacientes, las elevaciones de la AST y la ALT, respectivamente, dieron lugar a la interrupción del tratamiento con Alecensa.

La elevación de la bilirrubina se registró como reacción adversa en el 25,1 % de los pacientes tratados con Alecensa en los ensayos clínicos. La intensidad de la mayoría de los eventos fue de grado 1 y 2; los eventos de grado ≥ 3 se registraron en el 3,4 % de los pacientes. Por lo general, los eventos ocurrieron en los 3 primeros meses de tratamiento, fueron habitualmente pasajeros y la mayoría se resolvieron tras la modificación de la dosis. En el 7,7% de los pacientes, las elevaciones de la bilirrubina dieron lugar a la interrupción del tratamiento con Alecensa.

Se ha notificado una elevación de la ALT o la AST ≥ 3 veces por encima del LSN y de la bilirrubina total ≥ 2 veces por encima del LSN, con fosfatasa alcalina normal, en 1 paciente tratado con Alecensa en ensayos clínicos.

Bradicardia

Se han referido casos de bradicardia (11,1 %) en pacientes tratados con Alecensa en los ensayos clínicos; la intensidad de todos los casos fue de grado 1 o 2. En 102 de 521 pacientes (19,6 %) tratados con Alecensa que contaban con ECG seriados, la frecuencia cardíaca después de administrar la dosis fue inferior a 50 lpm.

Mialgias y elevación de la concentración de creatina- cinasa (CPK) de carácter grave

Se han notificado casos de mialgia (34,9 %), que incluían eventos de mialgia (24,0 %), de artralgia (16,1 %) y de dolor osteomuscular (0,9 %), en pacientes tratados con Alecensa en los ensayos clínicos. La mayoría de los eventos fueron de grado 1 o 2, y el 0,9 % de los pacientes presentaron un evento de grado 3. Sólo en el 1,7 % pacientes fue preciso modificar la dosis debido a estos eventos.

Se registraron elevaciones de la CPK en el 55,6 % de los 491 pacientes de los ensayos clínicos con Alecensa que contaban con datos analíticos de la CPK. La incidencia de elevaciones de grado ≥ 3 de la concentración de CPK fue del 5,5 % en los ensayos clínicos.

La mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición de una elevación de grado ≥ 3 de la CPK fue de 15 días. Fue necesario modificar la dosis debido a la elevación de la CPK en el 5,3 % de los pacientes.

Anemia hemolítica

Se ha observado anemia hemolítica en el 3,1 % de los pacientes tratados con Alecensa en ensayos clínicos. Estos casos fueron de grado 1 o 2 (no graves) y no motivaron la interrupción del tratamiento.

Alteraciones analíticas

La siguiente tabla muestra los cambios surgidos durante el tratamiento en las alteraciones analíticas en pacientes tratados con Alecensa en ensayos clínicos (NP28761, NP28673, BO28984, BO40336).

Tabla 4. Cambios de las alteraciones analíticas fundamentales surgidos durante el tratamiento con Alecensa

Parámetro	Alectinib N = 533*	
	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)°
Análisis bioquímico		
Creatinina en sangre elevada**	46,3	1,7
AST elevada	63,0	3,4
ALT elevada	45,3	4,2
Creatina-cinasa en sangre elevada	55,6	5,5
Bilirrubina elevada en sangre	54,1	4,0
Fosfatasa alcalina elevada en sangre	54,5	0,2
Ácido úrico elevado en sangre#	30,5	0
Análisis hematológico		
Hemoglobina reducida	64,4	4,4

AST = aspartato-aminotransferasa; ALT = alanina-aminotransferasa. Nota: Las alteraciones analíticas se basaron en la versión 5.0 de los criterios comunes de terminología para eventos adversos (del inglés, *Common Terminology Criteria for Adverse Events* [CTCAE]) del Instituto Nacional del Cáncer de los EE.UU. (del inglés, *National Cancer Institute* [NCI]).

° No se notificó ninguna alteración analítica de grado 5.

* Se excluyó a los pacientes sin evaluaciones analíticas posteriores al inicio; N = 525 para la creatinina en sangre, la AST, la ALT, la bilirrubina en sangre, la fosfatasa alcalina en sangre y la hemoglobina; N = 491 para la creatina-fosfocinasa en sangre.

Datos disponibles sobre el ácido úrico en el estudio BO40336, n = 128.

Experiencia poscomercialización

En el periodo de poscomercialización de Alecensa, así como en los ensayos clínicos, se notificó la elevación de la fosfatasa alcalina y la anemia hemolítica como reacciones adversas a la medicación.

La Sala recomienda aprobar el inserto Versión CDS 9.0 Nov 2023 y la información para prescribir Versión CDS 9.0 Nov 2023; allegados mediante Radicado 20241078073.

3.4.2. Medicamentos biológicos

3.4.2.1 MENOPUR

Expediente : 19979282
Radicado : 20221147405 / 20231245479
Fecha : 15/09/2023
Interesado : Laboratorios Biopas S.A.

Composición: Cada vial contiene 75 UI de Menotropina (Gonadotropina Menopáusica Humana HMG) Equivalente A 75 U.I. De FSH (Hormona Foliculo Estimulante) y 75 U.I. de LH (Hormona Luteinizante).

Forma farmacéutica: Polvo estéril para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Menopur está indicado para el tratamiento de esterilidad en las siguientes situaciones clínicas:

-Esterilidad en mujeres con insuficiencia ovárica hipo o normogonadotrópica: estimulación del crecimiento folicular. inducción de la ovulación, seguida o no de inseminación artificial (IA) (anovulación, incluyendo síndrome de ovario poliquístico (SOPQ)) en mujeres que no han respondido al tratamiento con Citrato de Clomifeno.

-Técnicas de reproducción asistida (TRA) realizadas mediante hiperestimulación ovárica controlada para inducir el desarrollo de folículos múltiples (p.ej. fecundación in vitro/ transferencia embrionaria (FIV/TE), transferencia intratubárica de gametos (GIFT) e inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI), etc.

-Esterilidad en hombres con hipogonadismo hipo o normogonadotrópico: en combinación con HCG para estimular la espermatogénesis.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2023007643 emitido mediante Acta No. 04 del 2023 SEMNNIMB, numeral 3.4.2.3., con el fin de continuar con la aprobación del producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado presenta respuesta al Auto No. 2023007643 emitido mediante Acta No. 04 del 2023 SEMNNIMB, numeral 3.4.2.3., con el fin de continuar con la aprobación del producto de la referencia.

La Sala requirió al interesado para que justificara el retiro de la indicación *“Esterilidad en hombres con hipogonadismo hipo o normogonadotrópico: en combinación con HCG para estimular la espermatogénesis”*. El interesado aclara que el retiro de esta indicación obedece a razones netamente corporativas y que no están asociadas a la eficacia, seguridad ni calidad del medicamento.

En consecuencia, la Sala recomienda aprobar la modificación de indicaciones, contraindicaciones, dosificación/grupo etario, precauciones o advertencias, reacciones adversas e interacciones, con la siguiente información:

Nuevas indicaciones:

MENOPUR 75 UI está indicado en el tratamiento de la infertilidad femenina en las siguientes situaciones clínicas:

- Anovulación, incluyendo la enfermedad de ovario poliquístico (EOP) en mujeres que no han respondido al tratamiento con citrato de clomifeno.
- Hiperestimulación ovárica controlada para inducir el desarrollo de múltiples folículos para técnicas de reproducción asistida (TRA) (por ejemplo, fertilización in vitro/transferencia de embriones (IVF/ET), transferencia intratubárica de gametos (GIFT) e inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI)).

Nuevas contraindicaciones

MENOPUR 75 UI está contraindicado en mujeres que presentan:

- Tumores hipofisarios o hipotalámicos
- Carcinoma ovárico, uterino o mamario
- Embarazo o lactancia
- Hemorragia ginecológica de etiología desconocida
- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes listado en la sección 6.1.
- Quistes ováricos o aumento del tamaño de los ovarios que no se deban a la enfermedad de ovario poliquístico.

En las siguientes situaciones es improbable que el tratamiento tenga un resultado favorable y, por lo tanto, no debe administrarse **MENOPUR 75 UI**:

- Insuficiencia ovárica primaria

- Malformaciones de los órganos sexuales incompatibles con el embarazo
- Miomas uterinos incompatibles con el embarazo.

Nueva dosificación/grupo etario

El tratamiento con MENOPUR 75 UI debe ser iniciado bajo supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de problemas de fertilidad.

Posología

Los regímenes de dosificación que se describen más adelante son idénticos para la administración Subcutánea e Intramuscular.

Existen grandes variaciones inter e intraindividuales en cuanto a la respuesta ovárica frente a las gonadotropinas exógenas. Esto hace imposible establecer un esquema de dosificación uniforme. Por lo tanto, la dosis debe ajustarse de manera individual, dependiendo de la respuesta ovárica. MENOPUR 75 UI puede administrarse solo o en combinación con un agonista o un antagonista de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH). Las recomendaciones sobre la dosificación y la duración del tratamiento pueden variar dependiendo del protocolo de tratamiento aplicable.

Mujeres con anovulación (incluyendo a la EOP):

El objetivo del tratamiento con MENOPUR 75 UI consiste en lograr el desarrollo de un único folículo de Graaf, a partir del cual se liberará el oocito después de la administración de hCG.

El tratamiento con MENOPUR 75 UI debe iniciarse dentro de los primeros 7 días del ciclo menstrual. La dosis inicial recomendada de MENOPUR 75 UI es de 75 a 150 UI al día, la cual debe mantenerse durante al menos 7 días. Sobre la base del monitoreo clínico (el cual debe incluir ecografía de ovarios únicamente o en combinación con una medición de los niveles de estradiol) se realizarán ajustes de la dosis según la respuesta individual de la paciente. Los ajustes de la dosis no deben realizarse a intervalos inferiores a los 7 días. El incremento de dosis que se recomienda para cada ajuste es de 37.5 UI y no debería exceder las 75 UI (máximo 75 UI). La dosis diaria máxima no debe ser de más de 225 UI. Si la paciente no ha respondido de manera adecuada luego de 4 semanas de tratamiento, debe abandonarse el ciclo y la paciente deberá volver a comenzar el tratamiento a partir de una dosis inicial más alta que la utilizada en el ciclo abandonado.

Al momento de obtenerse una óptima estimulación, se administrará una inyección individual de 5,000 a 10,000 UI de hCG 1 día después de la última inyección de MENOPUR 75 UI. Se le recomienda a la paciente que tenga relaciones sexuales el día de la administración de la hCG y el día siguiente. De manera alternativa, puede realizarse la inseminación intrauterina (IIU). Si se obtuviera una respuesta excesiva a MENOPUR 75 UI, el tratamiento debe ser discontinuado y no debe administrarse la hCG; asimismo, la paciente deberá utilizar un método contraceptivo de barrera o deberá abstenerse de tener relaciones sexuales hasta que se haya iniciado el siguiente sangrado menstrual.

Mujeres bajo hiperestimulación ovárica controlada para el desarrollo de múltiples folículos para técnicas de reproducción asistida (TRA):

En un protocolo donde se utiliza la regulación descendente con agonista de la GnRH, el tratamiento con MENOPUR 75 UI debe iniciarse aproximadamente 2 semanas después del inicio del tratamiento con el agonista.

En un protocolo utilizando regulación descendente con antagonistas de la GnRH, el tratamiento con MENOPUR 75 UI debe iniciarse en el 2 o 3 día del ciclo menstrual.

La dosis inicial recomendada para MENOPUR 75 UI es de 150 - 225 UI al día, durante al menos los primeros 5 días de tratamiento. Basándose en el monitoreo clínico (incluyendo ecografía ovárica sola o combinada con la medición de los niveles de estradiol) deben ajustarse las dosis según la respuesta individual de cada paciente y cada ajuste no debe exceder las 150 UI. La dosis diaria máxima no debe ser mayor a las 450 UI y, en la mayoría de los casos, no se recomienda la administración durante más de 20 días.

Cuando se ha obtenido una respuesta óptima, se debe administrar una inyección de 5,000 hasta 10,000 UI de hCG para inducir la maduración folicular como preparación para la recuperación de oocitos. Después de la administración de hCG la paciente debe ser estrechamente monitoreada durante al menos 2 semanas. Si se obtuviera una respuesta excesiva a MENOPUR 75 UI, el tratamiento debe ser discontinuado y no debe administrarse la hCG ; asimismo, la paciente deberá utilizar un método contraceptivo de barrera o deberá abstenerse de tener relaciones sexuales hasta que se haya iniciado el siguiente sangrado menstrual.

Población pediátrica

En la población pediátrica no existe un uso relevante de MENOPUR 75 UI.

Nuevas precauciones o advertencias

MENOPUR 75 UI es una potente sustancia gonadotrópica que es capaz de causar reacciones adversas de leves a severas y debe ser utilizado solamente por médicos profundamente familiarizados con los desórdenes de la fertilidad y su manejo.

El tratamiento con gonadotropinas requiere cierto compromiso del tiempo de médicos y profesionales del cuidado de la salud de respaldo, así como llamados para monitorear de manera regular la respuesta ovárica mediante ultrasonido, solo o en combinación con la medición de los niveles de estradiol sérico. La respuesta a la administración de gonadotropinas presenta una considerable variabilidad inter-individual, con escasa respuesta a la gonadotropina en algunas pacientes. Debe utilizarse la mínima dosis efectiva en relación al objetivo del tratamiento.

La primera inyección de MENOPUR 75 UI debe realizarse bajo supervisión médica directa.

Antes del inicio del tratamiento, la infertilidad de la pareja debe ser evaluada de manera apropiada y se valorarán las contraindicaciones putativas para un embarazo. En particular, las pacientes deben evaluarse con respecto a hipotiroidismo, insuficiencia adrenocortical, hiperprolactinemia y tumores hipofisarios o hipotalámicos y debe administrarse el tratamiento específico apropiado.

Las pacientes que se sometan a estimulación del crecimiento folicular, ya sea en el marco de un tratamiento por infertilidad anovulatoria o para procedimientos por TRA pueden experimentar aumento del tamaño de los ovarios o pueden desarrollar hiperestimulación. La adherencia a la dosis y régimen de administración de MENOPUR 75 UI, así como un cuidadoso monitoreo del tratamiento, minimizarán la incidencia de dichos eventos. La interpretación exacta de los índices de desarrollo y maduración folicular requiere de un médico que tenga experiencia en la interpretación de los estudios relevantes.

Síndrome de Hiperestimulación Ovárica (SHEO)

El SHEO es un evento médico distinto del aumento no complicado del tamaño de los ovarios. El SHEO es un síndrome que se manifiesta con grados crecientes de severidad. Incluye un marcado aumento del tamaño de los ovarios, altos niveles séricos de esteroides sexuales y aumento de la permeabilidad vascular lo cual puede resultar en la acumulación de fluidos en la cavidad peritoneal, pleural y, raramente, pericárdica.

En casos severos de SHEO pueden observarse los siguientes síntomas: dolor abdominal, distensión abdominal, aumento severo del tamaño de los ovarios, aumento de peso, disnea, oliguria y síntomas gastrointestinales incluyendo náuseas, vómitos y diarrea. La evaluación clínica puede revelar hipovolemia, hemoconcentración, desequilibrio hidroelectrolítico, ascitis, hemoperitoneo, efusiones pleurales, hidrotórax, distrés pulmonar agudo y eventos tromboembólicos.

En sí misma, una respuesta ovárica excesiva a las gonadotropinas no se convierte en un SHEO a no ser que se administre la hCG para provocar la ovulación. Por lo tanto, en caso de hiperestimulación ovárica es prudente cancelar la administración de hCG y recomendar a la paciente que se abstenga de tener relaciones sexuales o que utilice un método contraceptivo de barrera durante al menos 4 días. El SHEO puede progresar rápidamente (entre 24 horas hasta varios días) hasta convertirse en un evento médico serio; por lo tanto, debe realizarse el seguimiento de las pacientes durante al menos 2 semanas después de la administración de hCG.

La adherencia a la dosis y régimen de administración de MENOPUR 75 UI recomendados y el monitoreo del tratamiento minimizará la incidencia de hiperestimulación ovárica y embarazo múltiple. En el marco de las TRA, la aspiración de todos los folículos antes de la ovulación puede reducir la ocurrencia de hiperestimulación.

El SHEO puede volverse más severo y prolongado si se produce el embarazo. Más frecuentemente, el SHEO se produce después de que se ha discontinuado el tratamiento hormonal y alcanza su máxima severidad a los 7 - 10 días de concluido el tratamiento. Usualmente, el SHEO se resuelve de manera espontánea con el inicio de la menstruación.

De producirse un SHEO severo, debe suspenderse el tratamiento con gonadotropinas, si aún estuviese bajo tratamiento, la paciente debe hospitalizarse y debe iniciarse el tratamiento específico del SHEO.

Este síndrome ocurre con una frecuencia más alta en pacientes con enfermedad de ovario poliquístico.

Embarazo Múltiple

Los embarazos múltiples, especialmente aquellos de alto orden, conllevan un riesgo incrementado de eventos adversos tanto maternos como perinatales.

La incidencia de embarazos múltiples en pacientes a las que se les realizó inducción de la ovulación con gonadotropinas es mayor comparada con las de concepción natural. La mayoría de los embarazos múltiples son de dos fetos. Para minimizar el riesgo de embarazo múltiple se recomienda el cuidadoso monitoreo de la respuesta ovárica.

El riesgo de embarazos múltiples en pacientes a las que se les realizan TRA se relaciona con el número de embriones transferidos, con su calidad y con la edad de la paciente.

Se debe informar a la paciente sobre el potencial riesgo de embarazos múltiples antes de iniciar el tratamiento.

Pérdida del Embarazo

La incidencia de interrupción del embarazo por pérdida o aborto en pacientes a las que se les realizó estimulación del crecimiento folicular para procedimientos por TRA es mayor que en la población normal.

Embarazo Ectópico

Las mujeres con antecedentes de enfermedad tubaria presentan riesgo de embarazos ectópicos, ya sea que el embarazo se produzca por concepción espontánea o con un tratamiento de fertilidad. La prevalencia de embarazo ectópico reportada después de FIV es del 2 % al 5 %, en comparación con un 1 % al 1.5 % reportado para la población general.

Neoplasias del Sistema Reproductor

Ha habido reportes de neoplasias del ovario y del sistema reproductor, tanto benignas como malignas, en mujeres que han recibido múltiples regímenes con varios fármacos durante tratamientos de fertilidad.

Aún no se ha establecido si el tratamiento con gonadotropinas incrementa el riesgo de base de estos tumores en las mujeres infértiles.

Malformaciones Congénitas

La prevalencia de malformaciones congénitas luego de TRA puede ser ligeramente mayor que después de una concepción espontánea. Se piensa que esto se debe a las diferencias en las características parentales (p. ej. edad materna, características del espermatozoides) y a los embarazos múltiples.

Eventos Tromboembólicos

Las mujeres que presentan factores de riesgo para eventos tromboembólicos que son reconocidos en general, tales como antecedentes personales o familiares, obesidad severa (índice de masa corporal $> 30 \text{ kg / m}^2$) o trombofilia, tienen un riesgo incrementado de eventos tromboembólicos venosos o arteriales durante el tratamiento con gonadotropinas. En estas mujeres, deben valorarse los beneficios de la administración de gonadotropinas versus los potenciales riesgos. Sin embargo, debe aclararse que el embarazo, en sí mismo, conlleva un riesgo incrementado de eventos tromboembólicos.

El uso de MENOPUR 75 UI puede conducir a resultados positivos en las pruebas de dopaje.

El uso de MENOPUR 75 UI con fines de dopaje puede poner en peligro la salud. MENOPUR 75 UI contiene sodio, pero menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por dosis, es decir, esencialmente "libre de sodio".

Nuevas reacciones adversas

Las reacciones adversas farmacológicas más frecuentemente reportadas durante el tratamiento con MENOPUR 75 UI en los estudios clínicos son Síndrome de Hiperestimulación Ovárica (SHEO), dolor abdominal, cefaleas, distensión abdominal, reacciones en el sitio de inyección, con una tasa de incidencia de hasta un 5%. La siguiente tabla muestra las principales reacciones adversas farmacológicas en mujeres tratadas con MENOPUR 75 UI en los estudios clínicos, distribuidas por clases de sistemas de órganos y frecuencia. Además, las reacciones adversas farmacológicas observadas durante la experiencia post-comercialización se mencionan como frecuencia no conocida

Clase de Sistema de Órganos	Común ($> 1/100$ a $< 1/10$)	Poco común ($> 1/1,000$ a $< 1/100$)	Rara ($> 1/10,000$ a $< 1/1,000$)	No conocida
Trastornos de los ojos				Trastornos visuales ^a
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal, distensión abdominal, náuseas	Vómito Malestar abdominal, Diarrea		
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Reacción en el sitio de inyección	Fatiga		Pirexia, Malestar
Trastornos del sistema inmune				Reacciones de hipersensibilidad ^g
Investigaciones				Aumento de peso

<u>Trastornos del tejido conectivo y musculoesqueléticos</u>				<u>Dolor musculoesquelético^d</u>
<u>Desórdenes del sistema nervioso</u>	<u>Cefaleas</u>	<u>Mareo</u>		
<u>Desórdenes del sistema reproductivo y pecho</u>	<u>SHEO^e</u> <u>Dolor pélvico^f</u>	<u>Quiste ovárico</u> <u>Molestias en los senos^g</u>		<u>Torsión ovárica^e</u>
<u>Trastornos del tejido subcutáneo y de la piel</u>			<u>Acné</u> <u>Sarpullido</u>	<u>Prurito</u> <u>Urticaria</u>
<u>Trastornos vasculares</u>		<u>Sofocos</u>		<u>Tromboembolismo^h</u>

^a Durante el tiempo de post-comercialización se han reportado casos individuales de amaurosis temporal, diplopía, midriasis, escotoma, fotopsia, flotadores vítreos, visión borrosa y dificultades para ver, así como trastornos visuales.

^b La reacción en el sitio de inyección reportada con mayor frecuencia es el dolor en el sitio de inyección.

^c En raras ocasiones se han reportado casos de reacciones alérgicas localizadas o generalizadas, incluyendo reacción anafiláctica junto con los síntomas asociados.

^d Dolor musculoesquelético incluyendo artralgia, dolor de espalda, dolor de cuello y dolor en las extremidades.

^e En ensayos clínicos con MENOPUR 75 UI han sido reportados síntomas gastrointestinales asociados con SHEO tales como distensión abdominal y malestar, náusea, vómito, diarrea. En casos severos de ascitis SHEO y acumulación de líquido pélvico han sido reportadas la disnea, oliguria, eventos tromboembólicos y torsión ovárica como complicaciones raras.

^f Dolor pélvico incluyendo dolor de ovarios y dolor anexial del útero

^g Molestias de los senos incluye dolor de pecho, sensibilidad en el pecho, malestar en los senos, dolor en los pezones e hinchazón de los senos.

El embarazo múltiple no deseado es más común durante el tratamiento con HMG.

Los embarazos que resultan del tratamiento de infertilidad con gonadotropinas como MENOPUR 75 UI pueden terminar con mayor frecuencia en abortos espontáneos que los embarazos normales.

Notificación de sospechas de reacciones adversas.

Es importante informar sospechas de reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Permite el monitoreo continuo del balance beneficio/riesgo del medicamento. Se pide a los profesionales de la salud que informen cualquier sospecha de reacciones adversas.

Nuevas interacciones

No se han realizado estudios de interacción fármaco/fármaco en humanos con MENOPUR 75 UI.

A pesar de que no se posee experiencia clínica controlada, se espera que el uso concomitante de MENOPUR 75 UI con citrato de clomifeno pueda potenciar la maduración folicular. Cuando se usa un agonista de la GnRH para la desensibilización pituitaria puede ser necesaria una dosis mayor de MENOPUR 75 UI para alcanzar una respuesta folicular adecuada.

225

Acta No. 27 de 2024 SEMNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

La Sala recomienda aprobar el inserto 2009056233 version 01 y la información para prescribir versión PE_Menopur 75_SPC_20201119 version 1.0 allegados mediante Radicado 20221147405.

3.4.2.2 BRINEURA ®

Expediente : 20142418
Radicado : 20241079812
Fecha : 04/04/2024
Interesado : BioMarin Colombia LTDA

Composición: Cada mL de solución de Brineura® contiene 30 mg de cerliponasa alfa.

Forma farmacéutica: Solución para infusión intracerebroventricular

Indicaciones:

Cerliponasa alfa está indicado para el tratamiento de la enfermedad Lipofuscinosis neuronal ceroid tipo 2 (neuronal ceroid lipofuscinosis TYPE 2, CLN2) en pacientes hasta los 15 años de edad, con diagnóstico confirmado por actividad enzimática TPP1 y/o análisis de genotipo CLN2 y en quienes la suma de los puntajes de los dominios motor y lenguaje de la escala de Hamburg sea igual o mayor que 3, con al menos un punto en cada uno de ellos.

No hay información disponible sobre la eficacia de este medicamento a largo plazo. Se debe revisar periódicamente la necesidad de continuar con el tratamiento, incluyendo parámetros como la escala Hamburg y se debe considerar de forma individualizada en función de las manifestaciones clínicas y de la respuesta al tratamiento del paciente.

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 (Decreto 334 de 2022):

- Modificación de Indicaciones
- Modificación de Dosificación
- Modificación de Grupo Etario
- Modificación de Reacciones Adversas
- Inserto Versión Feb2024 versión 6; allegado mediante radicado 20241079812
- IPP Versión Feb2024 versión 6; allegado mediante radicado 20241079812

CONCEPTO: Revisada la información allegada en el Radicado 20241079812 correspondiente al producto Brineura® principio activo cerliponasa alfa en concentración de 30 mg/mL de solución, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita modificación de indicaciones, dosificación, grupo etario, reacciones adversas, inserto Versión Feb2024 versión 6 e información para prescribir (IPP) Versión Feb2024 versión 6.

La indicación actual aprobada es “Cerliponasa alfa está indicado para el tratamiento de la enfermedad lipofuscinosis neuronal ceroid tipo 2 (neuronal ceroid lipofuscinosis TYPE 2, CLN2) en pacientes hasta los 15 años de edad, con diagnóstico confirmado por actividad enzimática TPP1 y/o análisis de genotipo CLN2 y en quienes la suma de los puntajes de los dominios motor y lenguaje de la escala de Hamburg sea igual o mayor que 3, con al menos un punto en cada uno de ellos. No hay información disponible sobre la eficacia de este medicamento a largo plazo. Se debe revisar periódicamente la necesidad de continuar con el tratamiento, incluyendo parámetros como la escala Hamburg y se debe considerar de forma individualizada en función de las manifestaciones clínicas y de la respuesta al tratamiento del paciente”.

Los cambios propuestos básicamente se dirigen a eliminar de la indicación la frase “no hay información disponible sobre la eficacia de este medicamento a largo plazo”.

Como soporte allega resultados finales del estudio clínico 190-203 (NCT02678689), fecha de corte del 20 de abril de 2022, con más de 3 años de seguimiento. Dicho estudio, fue abierto, multicéntrico, y diseñado para evaluar la eficacia y seguridad de cerliponasa alfa (BMN 190) en pacientes pediátricos menores de 18 años con deficiencia de la enzima TPP1, confirmada por diagnóstico genético de CLN2. Comparó a los participantes tratados con datos históricos de pacientes no tratados. Se administró BMN 190 por infusión intracerebroventricular cada 14 días, con dosis ajustadas según la edad del paciente. Participaron en total 14 pacientes, 13 de ellos lo finalizaron, uno lo discontinuó de forma voluntaria. La eficacia primaria evaluó la tasa de cambio en la puntuación Motora/Lingüística (ML) de 0 a 6 puntos en la escala de calificación de Hamburgo para CLN2 con respecto a la medición basal. Al inicio de la terapia, 5 participantes tenían < 2 años, 5 pacientes tuvieron puntaje de ML $\geq$ 5 puntos, 6 tenían un puntaje de ML < 5 puntos. La tasa de disminución de la puntuación ML de 0 a 6 puntos, se mantuvo con respecto a los resultados de cortes previos, la atenuación del puntaje de la escala ML para los participantes ITT comparados con los participantes evaluables no tratados del estudio 190-901, la diferencia media entre grupos (901-203) fue de 1,15 puntos (SE 0,174); IC del 95 %, 0,80 - 1,50 puntos; $p < 0,0001$.

Se informaron un total de 41 EAGs en 12 participantes, de las cuales 10 EAGs en 7 participantes se consideraron relacionadas con el fármaco del estudio. El evento relacionado con el dispositivo más común fue la fuga del dispositivo. Todos los demás eventos del dispositivo informados en 1 participante cada uno incluyeron prueba de propionibacterium positiva, rotura del dispositivo, problema con la aguja, dolor de cabeza e irritación del sitio del dispositivo médico. No se informaron eventos de meningitis, hidrocefalia o disminuciones inexplicables en el rendimiento de la escala ML. No hubo fallecimientos o interrupciones del estudio debido a EAs.

Con base en la información analizada, la Sala considera que, dada la naturaleza de enfermedad, el tiempo de seguimiento de 3 años es insuficiente para determinar la eficacia a largo plazo del producto, por lo que la Sala considera prudente mantener la indicación actual, mientras no se allegue información clínica de eficacia y seguridad con mayor

tiempo de seguimiento. Por lo tanto, la Sala recomienda mantener el texto de la indicación así:

“Cerliponasa alfa está indicado para el tratamiento de la enfermedad lipofuscinosis neuronal ceroid tipo 2 (neuronal ceroid lipofuscinosis TYPE 2, CLN2) en pacientes hasta los 15 años de edad, con diagnóstico confirmado por actividad enzimática TPP1 y/o análisis de genotipo CLN2 y en quienes la suma de los puntajes de los dominios motor y lenguaje de la escala de Hamburg sea igual o mayor que 3, con al menos un punto en cada uno de ellos. No hay información disponible sobre la eficacia de este medicamento a largo plazo. Se debe revisar periódicamente la necesidad de continuar con el tratamiento, incluyendo parámetros como la escala Hamburg y se debe considerar de forma individualizada en función de las manifestaciones clínicas y de la respuesta al tratamiento del paciente”.

Asimismo, la Sala recomienda al interesado retirar del ítem de posología en población pediátrica el texto que hace referencia al tratamiento a menores de 3 años.

La Sala recomienda aprobar las modificaciones de reacciones adversas, con la siguiente información:

Nuevas Reacciones Adversas:

Las reacciones adversas descritas en esta sección se evaluaron en 38 pacientes con la enfermedad CLN2 que recibieron al menos una dosis de Brineura en estudios clínicos de hasta 309 semanas o en el uso pos comercialización. Las reacciones adversas más frecuentes (>20 %) observadas durante los estudios clínicos con Brineura incluyen pirexia, convulsiones, vómitos, problemas con la aguja e infecciones asociadas al dispositivo. Ningún paciente debió interrumpir su tratamiento debido a eventos adversos.

Lista tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas observadas se enumeran a continuación, por aparatos y sistemas, y frecuencia, siguiendo la convención de frecuencia del MedDRA, definida como: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), infrecuente ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$), muy infrecuente ($< 1/10.000$), desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 2: Reacciones adversas informadas en sujetos tratados con BMN 190 en estudios clínicos

MedDRA Aparatos y sistemas	MedDRA Término preferido	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Infección relacionada con el dispositivo ^a Meningitis ^b	Muy frecuente Desconocido
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilida d Reacción anafiláctica	Muy frecuente Frecuen te
Trastornos psiquiátricos	Irritabilidad	Muy frecuente
Trastornos cardíacos	Bradicardia	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso	Convulsiones ^c Cefalea Pleocitosis del LCR	Muy frecuente Muy frecuente Muy frecuente
Trastornos gastrointestinal es	Vómitos	Muy frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Pirexia ^d Sensación de agitación Irritación del sitio del dispositivo	Muy frecuente Frecuente Frecuente
Problemas con el producto	Fuga del dispositivo Problema con la aguja ^e Funcionamiento defectuoso del dispositivo Ruptura del dispositivo	Muy frecuente Muy frecuente Muy frecuente Frecuente

^a Las infecciones relacionadas con el dispositivo incluyeron *Propionibacterium acnes* y *Staphylococcus epidermidis*.

^b Experiencia poscomercialización.

^c Convulsiones atónicas, tónico-clónicas generalizadas, convulsiones parciales, crisis convulsivas, epilepsia, mioclonías, epilepsia mioclónica y crisis de ausencia.

^d Pirexia incluye los términos preferidos cominados “Pirexia” y “Aumento de la temperatura corporal”.

^e Separación de la aguja de infusión.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Complicaciones relacionadas con el dispositivo

En los estudios clínicos, se observaron reacciones adversas relacionadas con el dispositivo en 26 de 38 (68 %) de los pacientes. Las reacciones adversas relacionadas con el dispositivo incluyeron infección, complicaciones relacionadas con el sistema de administración y pleocitosis. 7 de 38 (18 %) de los pacientes experimentaron un total de 14 eventos relacionados con el dispositivo que condujeron a un reemplazo del dispositivo. Estos incluyeron 9 eventos de infección relacionada con el dispositivo, 2 eventos de fuga del dispositivo, 2 eventos de problemas en la implantación del dispositivo y 1 funcionamiento defectuoso del dispositivo. Durante el estudio clínico 190- 202/202 hasta las 309 semanas, se informaron un total de 15 infecciones sobre 3142 infusiones (0,5 %). En el estudio clínico 190-203 no se informaron infecciones sobre 988 infusiones, y no hubo reemplazos del dispositivo.

Convulsiones

Las convulsiones son una manifestación común de la enfermedad por CLN2 y se espera que ocurran en esta población. En el estudio clínico, el 4 % de todos los eventos de convulsiones se consideró relacionado con la cerliponasa alfa, y fueron de leves a graves. Las convulsiones fueron controladas con terapias anticonvulsivantes estándar y no llevaron a la interrupción del tratamiento con Brineura.

Hipersensibilidad

Se produjeron reacciones por hipersensibilidad graves (grado 3 según los Criterios de terminología común para eventos adversos [Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE]) en 6 pacientes y ningún paciente suspendió el tratamiento. Se informaron reacciones de hipersensibilidad en 5 de 8 (63 %) de los pacientes de < 3 años comparado con 14 de 30 (47 %) de los pacientes $\geq$ 3 años. Las manifestaciones más frecuentes incluyeron pirexia con vómitos, pleocitosis o irritabilidad, que son incompatibles con la hipersensibilidad clásica mediada por inmunidad. Estas reacciones adversas se observaron durante la infusión o el plazo de 24 horas posterior a la finalización de la infusión de Brineura y no interfirieron con el tratamiento. Los síntomas se resolvieron con el tiempo o con la administración de antipiréticos, antihistamínicos y/o glucocorticosteroides.

Inmunogenicidad

Se detectaron anticuerpos contra el fármaco (anti-drug antibodies, ADA) tanto en suero como en LCR en 79 % y 42 % respectivamente, de los pacientes tratados con cerliponasa alfa durante un período de observación de hasta 309 semanas. Se detectaron anticuerpos neutralizantes transitorios (neutralizing antibodies, NAb) específicos contra el fármaco capaces de inhibir la captación celular mediada por receptores de cerliponasa alfa en el LCR del 13 % de pacientes en una sola visita y fueron indetectables en todas las otras muestras de LCR analizadas. En un estudio separado en pacientes tratados con cerliponasa alfa por hasta 144 semanas, se detectaron ADA tanto en suero como en LCR en 100 % y 21 % de los pacientes, respectivamente. No se detectaron respuestas de NAb en el LCR de pacientes positivos para ADA. No se halló asociación entre los títulos de ADA en suero y la incidencia o la gravedad de la hipersensibilidad. Los pacientes que experimentaron eventos adversos moderados de hipersensibilidad fueron evaluados para detectar IgE específica contra el fármaco y se halló que el resultado fue negativo. No se halló asociación entre títulos más altos de ADA y reducciones en las mediciones de eficacia. No hubo un efecto evidente de los ADA en suero o LCR sobre la farmacocinética en plasma o LCR, respectivamente.

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 PERGOVERIS® SOLUCION INYECTABLE

Expediente : 20151041
Radicado : 20231061046 / 20231194236
Fecha : 24/07/2023
Interesado : MERCK S.A.

Composición:

Cada mL contiene 45.5 mcg de Folitropina alfa (rhFSH) y 13.75 mcg de Lutropina alfa (r-hLH)

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:

Pergoveris® está indicado para la estimulación del desarrollo folicular en mujeres con deficiencia severa de LH y FSH.

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

- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de precauciones y advertencias
- Inserto Versión CCDS versión/ 5.0 – GRA2020-975-LABEL 28 OCT 2021; allegado mediante radicado 20231061046
- IPP Versión CCDS versión/ 5.0 – GRA2020-975-LABEL 28 OCT 2021; allegado mediante radicado 20231061046
- Instructivo de uso Versión IFU code 3989810001; allegado mediante radicado 20231194236

CONCEPTO: Revisada la información allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra solicitud de modificación de dosificación / grupo etario, precauciones y advertencias para Folitropina alfa (rhFSH) 45.5 mcg de y 13.75 mcg de Lutropina alfa (r-hLH)/ml, solución inyectable (Pergoveris®) allegada por el interesado mediante radicados 20231061046 / 20231194236 y aprobación de inserto versión CCDS versión/ 5.0 – GRA2020-975975-LABEL 28 OCT 2021 e Instrucciones de Uso Pergoveris® Versión IFU Code 3989810001.

La Sala encuentra que las modificaciones solicitadas son de tipo editorial que facilitan la comprensión de la información, por lo tanto, la Sala recomienda aprobar las modificaciones para el producto de la referencia con la siguiente información:

Nueva Dosificación / grupo etario:

El tratamiento con Pergoveris debe iniciarse bajo la supervisión de un médico experto en el tratamiento de problemas de fertilidad.

Pergoveris debe administrarse por vía subcutánea. Se debe alternar diariamente el sitio de inyección.

En mujeres con deficiencia de LH y FSH, el objetivo de la terapia con Pergoveris es promover el desarrollo folicular seguido de la maduración final, tras la administración de gonadotropina coriónica humana (hCG). Pergoveris debe ser administrado en ciclos de inyecciones diarias. Si estas pacientes son amenorreicas y tienen baja secreción de estrógeno endógeno, el tratamiento puede comenzar en cualquier momento.

El régimen de tratamiento comienza con la dosis recomendada de Pergoveris conteniendo 150 UI r- hFSH/75 UI r-hLH diarias.

La respuesta folicular puede ser insatisfactoria, si se administra menos de la dosis recomendada de Pergoveris, ya que la cantidad de lutropina alfa puede ser insuficiente.

El tratamiento debe adaptarse a la respuesta individual del paciente, evaluado por medio de una ecografía mediante el tamaño folicular y la respuesta estrogénica.

Se ha demostrado en ensayos clínicos que el Luveris ® (lutropina alfa) en combinación con Gonal-F ® (folitropina alfa), aumentan la sensibilidad ovárica a las gonadotropinas. Si se considera apropiado un aumento de la dosis de FSH, el ajuste de dosis debería ser preferiblemente a intervalos de 7-14 días y preferiblemente con incrementos de 37.5-75 UI, utilizando Gonal-F ® (folitropina alfa). Puede ser aceptable prolongar la duración de la estimulación en un ciclo determinado de hasta 5 semanas.

Cuando se obtenga una respuesta óptima, se debe administrar una sola inyección de 250 mcg de coriogonadotropina alfa (r-hCG) o de 5,000 UI a 10,000 UI de hCG, estas deben ser administradas entre 24-48 horas después de la última inyección de Pergoveris. Se le recomienda al paciente que realice el coito en el día de, y al día siguiente de la administración de r-hCG. Alternativamente, se puede realizar inseminación intrauterina (IUI) o otro procedimiento de reproducción asistida médicamente, con base en el criterio del médico sobre el caso clínico.

Se puede considerar el apoyo de la fase lútea, ya que la falta de sustancias después de la ovulación con actividad luteotrófica (LH/hCG), pueden dar lugar a un fallo prematuro del cuerpo lúteo.

Si se obtiene una respuesta excesiva, debe interrumpirse el tratamiento y no administrarse hCG.

Nuevas Precauciones y advertencias:

El tratamiento con Gonadotropinas requiere un compromiso de tiempo por parte de los médicos y profesionales de la salud, así como la disponibilidad de instalaciones

adecuadas de control. El uso seguro y eficaz de Pergoveris® en las mujeres, requiere el control regular de la respuesta ovárica, por medio de ultrasonido, por sí solo o preferiblemente en combinación con la medición de los niveles de estradiol en suero. Entre pacientes, puede haber un cierto grado de variabilidad en la respuesta a la administración de FSH/LH; una respuesta baja a FSH/LH en algunas pacientes y una respuesta más exagerada en otras. Se debe administrar, la dosis efectiva más baja relacionada al objetivo del tratamiento.

La autoadministración de Pergoveris® debe realizarse únicamente por aquellos pacientes que estén bien motivados, debidamente capacitados y que tengan acceso a asesoramiento de expertos.

La primera inyección de Pergoveris® debe realizarse bajo supervisión médica directa.

Porfiria

En pacientes con porfiria o antecedentes familiares de porfiria, Pergoveris® puede aumentar el riesgo de ataque agudo. El tratamiento puede interrumpirse si hay un deterioro de la enfermedad o a la primera presentación de dicha condición.

Tratamiento en Mujeres

Antes de iniciar el tratamiento, debe evaluarse apropiadamente, la infertilidad de la pareja según corresponda. Se recomienda que Pergoveris® no se utilice en condiciones en las que no se puede esperar una respuesta eficaz, como insuficiencia ovárica primaria, malformación de los órganos sexuales incompatible con el embarazo o tumores fibroides del útero que por lo general se consideran incompatibles con el embarazo. Previo al tratamiento, las pacientes también deben ser evaluadas para descartar la presencia de hipotiroidismo, insuficiencia suprarrenal, hiperprolactinemia y el tratamiento específico debe ser administrado.

Síndrome de Hiperestimulación Ovárica (OHSS)

Un efecto esperado de la estimulación ovárica controlada es un cierto grado de aumento inusual o exagerado del tamaño de los ovarios. Se observa con mayor frecuencia en mujeres con síndrome de ovario poliquístico y se revierte sin tratamiento.

A diferencia del aumento inusual o exagerado del tamaño de los ovarios sin complicaciones, OHSS es una condición que puede manifestarse en diferentes grados crecientes de gravedad. Incluye una hinchazón de los ovarios pronunciada, un aumento de los esteroides sexuales en suero, y un aumento en la permeabilidad vascular, que puede resultar en una acumulación de fluidos en el peritoneo, pleural y raramente en las cavidades pericárdicas.

Manifestaciones leves de OHSS incluyen; dolor abdominal, malestar y distensión abdominal, y crecimiento ovanco. OHSS moderado, puede adicionalmente presentar náuseas, vómitos, evidencia de ascitis evaluado por ultrasonido y claramente un marcado crecimiento ovárico.

El OHSS grave, incluye, además, síntomas como crecimiento ovárico grave, un aumento de peso, disnea u oliguria. La evaluación clínica puede revelar signos como hipovolemia, hemoconcentración, desequilibrio de los electrolitos, ascitis, derrame pleural, hidrotórax, o dificultad respiratoria aguda. Muy raramente, puede complicarse el OHSS grave, debido a una torsión de los ovarios o eventos tromboembólicos, como embolia pulmonar, accidente isquémico o infarto del miocardio.

Factores de riesgo independientes que pueden aumentar la posibilidad de desarrollar OHSS incluyen: temprana edad, cuerpo de masa delgada, síndrome de ovarios poliquístico, aumento de dosis de gonadotropinas exógenas, altos niveles de estradiol absoluto o niveles de estradiol en suero en rápido aumento y episodios previos de OHSS, un gran número de folículos ováricos en desarrollo y un gran número de ovocitos recuperados durante los ciclos de ART.

La adherencia a la dosis y régimen de administración recomendados de Pergoveris® y FSH pueden minimizar el riesgo de hiperestimulación ovárica. El seguimiento de los ciclos de estimulación por medio de ecografías, así como mediciones de estradiol son recomendados para identificar tempranamente factores de riesgo.

Hay evidencia que sugiere que la hCG desempeña un rol clave en la activación de OHSS y que el síndrome pueda ser más grave y más prolongado si se produce el embarazo.

Por lo tanto, si se presentan síntomas de hiperestimulación ovárica, se recomienda que la hCG se suspenda y se le aconseja al paciente que no realice el coito o que utilice métodos anticonceptivos de barrera durante al menos 4 días. Como OHSS puede progresar rápidamente (dentro de las 24 horas) o durante varios días, para convertirse en un cuadro clínico grave, los pacientes deben ser seguidos durante al menos dos semanas después de la administración de hCG.

El OHSS leve a moderado suele resolverse espontáneamente. Si se produce un OHSS grave, se recomienda, si aún sigue en curso, que se interrumpa el tratamiento con gonadotropina, que el paciente sea hospitalizado y se inicie el tratamiento apropiado.

Embarazo Múltiple

Aumenta, la incidencia de embarazos múltiples, en pacientes sometidas a la inducción de la ovulación, en comparación con la concepción natural. La mayoría de los casos, las concepciones múltiples resultan en gemelos. Los embarazos múltiples, especialmente de alto orden, conllevan un riesgo aumentado de resultados adversos maternos y perinatales.

Para minimizar el riesgo de embarazo de mayor orden, se recomienda monitoreo cuidadoso de la respuesta ovárica. En pacientes bajo procedimientos de ART, el riesgo de embarazos múltiples se relaciona principalmente con el número de embriones reemplazados, su calidad y la edad del paciente.

Pérdida de Embarazo

La incidencia de la pérdida del embarazo por aborto o aborto espontáneo es mayor en pacientes sometidas a estimulación folicular para inducir la ovulación, que en comparación con la concepción natural.

Embarazo ectópico

Las mujeres con antecedentes de enfermedad tubárica tienen riesgo de un embarazo ectópico, ya sea que el embarazo ocurra por concepción espontánea o con tratamientos de fertilidad. Se reportó que la prevalencia de un embarazo ectópico después de ART es mayor que en la población en general.

Neoplasmas del Sistema Reprodutor

Ha habido casos de neoplasmas, tanto benignos como malignos, de los ovarios y otros del sistema reproductor, en mujeres que se han sometido a múltiples tratamientos farmacológicos para el tratamiento de la infertilidad. Todavía no se ha establecido si el tratamiento con gonadotropinas aumenta el riesgo basal de estos tumores en mujeres infértiles.

Anomalías congénitas

La prevalencia de anomalías congénitas después de ART puede ser ligeramente superior a la concepción espontánea. Aunque no es claro si está relacionado a factores inherentes a la infertilidad de la pareja o los procedimientos de ART. En base a los datos generados durante los ensayos clínicos y datos posteriores a la comercialización, no hay evidencia de que el uso de gonadotropina aumente el riesgo de anomalías congénitas en los descendientes de los pacientes que reciban tratamientos de infertilidad.

Eventos tromboembólicos

En las mujeres con enfermedad tromboembólica reciente o en curso o en mujeres con factores de riesgo de eventos tromboembólicos generalmente conocidos, como antecedentes familiares o personales, el tratamiento con gonadotropina puede aumentar aún más el riesgo de empeoramiento o aparición de este tipo de eventos. En estas mujeres, los beneficios de la administración de gonadotropina deben sopesar los riesgos. Sin embargo, cabe señalar que el embarazo en sí, así como también el OHSS, conllevan un riesgo de eventos tromboembólicos.

Pacientes con insuficiencia renal o hepática

No se ha establecido la seguridad, eficacia y farmacocinética de Pergoveris® en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

Finalmente, la Sala recomienda aprobar inserto versión CCDS versión/ 5.0 – GRA2020-975975-LABEL 28 OCT 2021, información para prescribir Versión CCDS versión/ 5.0 – GRA2020-975-LABEL 28 OCT 2021 y la instructivo de Uso Versión IFU Code 3989810001 allegado mediante Radicado 20231194236.

3.5.2 ABRILADA®

Expediente : 20169597
Radicado : 20241079222
Fecha : 04/04/2024
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición:

Cada mL contiene ADALIMUMAB 50 mg

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:

Adultos:

Artritis reumatoide:

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

Artritis psoriásica:

Indicado en la inhibición de la progresión del daño estructural y mejora en la función física en pacientes con artritis psoriásica.

Psoriasis:

Indicado para el tratamiento de pacientes adultos con psoriasis crónica en placa, de moderada a severa, que no han respondido a terapia sistémica o fototerapia.

Espondilitis anquilosante:

- Espondiloartritis axial no radiográfica: (espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de Espondilitis anquilosante (EA)):

Está indicado para reducir los signos y síntomas en pacientes con espondiloartritis axial activa, no radiográfica, quienes tienen respuesta inadecuada, son intolerantes o tienen contraindicación para recibir AINEs.

Enfermedad de Crohn:

En pacientes con enfermedad de Crohn que no han respondido a la terapia convencional o han perdido respuesta o son intolerantes al infliximab. Adalimumab ha demostrado curación de la mucosa y cierre de la fístula en forma completa en pacientes con enfermedad de Crohn moderada a severa ileocolónica.

Adalimumab Induce y mantiene la respuesta clínica a largo plazo y la remisión en pacientes con la enfermedad de Crohn moderada a severa, adalimumab reduce el riesgo de re-hospitalización y cirugía relacionada con la enfermedad de Crohn.

Colitis ulcerativa:

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

Hidradenitis supurativa (HS):

Indicado para el tratamiento de hidradenitis supurativa activa de moderada a severa (acné inverso) en pacientes adultos con respuesta inadecuada a la terapia sistémica convencional de la HS.

Uveítis:

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

Pediatría:

Artritis idiopática juvenil:

- Artritis idiopática juvenil poliarticular:

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

- Artritis relacionada con entesitis:

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

- Crohn pediátrico:

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

- Psoriasis en placa en pediatría:

Indicado para el tratamiento de pacientes con psoriasis en placa crónica y severa, en niños y adolescentes a partir de los 4 años de edad que han tenido una respuesta inadecuada o que son candidatos inapropiados para terapia tópica o fototerapia.

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 (Decreto 334 de 2022):

- Modificación de dosificación
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de Reacciones adversas
- Inserto Versión EU SmPC_12Jul2021_v1; allegado mediante radicado 20241079222
- IPP Versión EU SmPC_12Jul2021_v1; allegado mediante radicado 20241079222

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita modificación de dosificación, precauciones y advertencias, reacciones adversas y aprobación de información de inserto e IPP Versión EU SmPC_12Jul2021_v1; allegados mediante radicado 20241079222, para el medicamento **Abrilada®**, principio activo adalimumab.

La Sala recomienda aprobar las modificaciones como las solicita el interesado para el producto de la referencia con la siguiente información:

Nueva Dosificación:

Posología y método de administración

El inicio y supervisión del tratamiento con **ABRILADA®** deben estar a cargo de médicos especialistas con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de las afecciones para las que se indica **ABRILADA®**. Se aconseja a los oftalmólogos consultar con un especialista apropiado antes de iniciar el tratamiento con **ABRILADA®**.

Después de un adecuado entrenamiento de la técnica de inyección, los pacientes se pueden inyectar ellos mismos **ABRILADA®** si es que su médico lo determina como adecuado y con seguimiento médico según sea necesario.

Durante el tratamiento con **ABRILADA®**, se debe supervisar la conveniencia de otros tratamientos concomitantes (p. ej., corticosteroides y/o agentes inmunomoduladores).

Posología

Artritis reumatoide

La dosis recomendada de ABRILADA® para pacientes adultos con artritis reumatoide es de 40 mg de adalimumab administrados cada dos semanas como dosis única por medio de inyección subcutánea. Se debe seguir administrando el metotrexato durante el tratamiento con ABRILADA®.

Se puede continuar con el consumo de glucocorticoides, salicilatos, medicamentos antiinflamatorios no esteroideos o analgésicos durante el tratamiento con ABRILADA®. Para obtener información respecto de la combinación con otros agentes antirreumáticos modificadores de la enfermedad además del metotrexato, ver las secciones 4.4 y 5.1.

En monoterapia, es posible que algunos pacientes que presenten disminución de la respuesta a los 40 mg de ABRILADA® cada dos semanas se beneficien de un aumento en la dosificación a 40 mg de adalimumab cada semana u 80 mg cada dos semanas.

Los datos disponibles señalan que normalmente se alcanza una respuesta clínica en un plazo de 12 semanas de tratamiento. Se debe reconsiderar cuidadosamente continuar con el tratamiento en pacientes que no respondan durante este período.

ABRILADA® puede estar disponible en otras concentraciones y/o presentaciones dependiendo de las necesidades de tratamiento individual.

Interrupción de la dosis

Puede haber necesidad de interrumpir la administración, por ejemplo, antes de cirugía o si se produce una infección seria.

Los datos disponibles señalan que al reanudar la administración de adalimumab luego de una interrupción de 70 días o más, se produjeron las mismas magnitudes de respuesta clínica y un perfil de seguridad similar al que se obtuvo antes de interrumpir la administración de la dosis.

Espondilitis anquilosante, espondiloartritis axial no radiográfica y artritis psoriásica

La dosis recomendada de ABRILADA® para pacientes con espondilitis anquilosante, espondiloartritis axial no radiográfica y pacientes con artritis psoriásica es de 40 mg de adalimumab administrados cada dos semanas como dosis única por medio de inyección subcutánea.

Los datos disponibles señalan que usualmente se alcanza respuesta clínica dentro de las primeras 12 semanas de tratamiento. Se debe reconsiderar continuar con el tratamiento en los pacientes que no respondan durante este período.

Psoriasis

La dosis recomendada de ABRILADA® para pacientes adultos consiste en una dosis inicial de 80 mg administrada por vía subcutánea, seguida de 40 mg administrados por vía subcutánea cada dos semanas, comenzando una semana después de la dosis inicial.

Se debe reconsiderar cuidadosamente continuar con el tratamiento más allá de las 16 semanas en pacientes que no respondan durante este período.

Luego de las 16 semanas, los pacientes con respuesta inadecuada a 40 mg de ABRILADA® cada dos semanas, se pueden beneficiar de un aumento de la dosis a 40 mg de ABRILADA® cada semana u 80 mg cada dos semanas. Se deben reconsiderar cuidadosamente los beneficios y los riesgos del tratamiento continuo con 40 mg cada semana u 80 mg cada dos semanas en pacientes con una respuesta inadecuada luego del aumento de la dosificación. Si se alcanza respuesta adecuada con una dosis de 40 mg cada semana u 80 mg cada dos semanas, es posible reducir posteriormente la dosificación a 40 mg cada dos semanas.

ABRILADA® puede estar disponible en otras concentraciones y/o presentaciones dependiendo de las necesidades de tratamiento individual.

Hidradenitis supurativa

El régimen de dosificación recomendado de ABRILADA® en pacientes adultos con hidradenitis supurativa (HS) es de una dosis inicial de 160 mg en el día 1 (administrada en cuatro inyecciones de 40 mg en un día o en dos inyecciones de 40 mg al día por dos días consecutivos), seguida de 80 mg dos semanas después en el día 15 (administrada en dos inyecciones de 40 mg en un día). Dos semanas después (día 29), se debe continuar con una dosis de 40 mg cada semana u 80 mg cada dos semanas (administrada en dos inyecciones de 40 mg en un día). Si es necesario, es posible continuar con la administración de antibióticos durante el tratamiento con ABRILADA®. Se recomienda que el paciente aplique diariamente una loción tópica antiséptica en las lesiones causadas por la HS durante el tratamiento con ABRILADA®.

Se debe reconsiderar cuidadosamente continuar con el tratamiento después de las 12 semanas en pacientes que no demuestran una mejoría en este periodo.

En caso de que se interrumpa el tratamiento, es posible retomar el tratamiento con 40 mg de ABRILADA® cada semana u 80 mg cada dos semanas.

Se debe evaluar periódicamente el beneficio y el riesgo del tratamiento continuo a largo plazo.

ABRILADA® puede estar disponible en otras concentraciones y/o presentaciones dependiendo de las necesidades de tratamiento individual.

Enfermedad de Crohn

El régimen de dosis de inducción recomendado de ABRILADA® en pacientes adultos con enfermedad de Crohn activa de moderada a grave es de 80 mg en la Semana 0, seguida de 40 mg en la Semana 2. En caso de que sea necesaria una respuesta más rápida al tratamiento, se puede implementar el régimen de dosis de 160 mg en la Semana 0 (administrado en cuatro inyecciones de 40 mg en un día o dos inyecciones de 40 mg al día por dos días consecutivos), seguido de 80 mg en la Semana 2 (administrado en dos inyecciones de 40 mg en un día), si se tiene en cuenta que es mayor el riesgo de eventos adversos durante la inducción.

Después del tratamiento de inducción, la dosis recomendada es de 40 mg cada dos semanas administrada por medio de inyección subcutánea. Como alternativa, si a un paciente se le interrumpe el tratamiento con ABRILADA® y vuelve a manifestar signos y síntomas de la enfermedad, se puede reanudar la administración de ABRILADA®. Hay poca experiencia sobre la reanudación del tratamiento luego de más de 8 semanas desde la última dosis.

Durante el tratamiento de mantenimiento, es posible ajustar la dosis de corticosteroides según los lineamientos de la práctica clínica.

Es posible que algunos pacientes que presenten una disminución de la respuesta al tratamiento con 40 mg de ABRILADA® cada dos semanas se beneficien de un aumento de la dosis a 40 mg de ABRILADA® cada semana u 80 mg cada dos semanas.

Es posible que algunos pacientes que no hayan respondido antes de la Semana 4 se beneficien de la continuación del tratamiento de mantenimiento hasta la Semana 12. Se debe reconsiderar cuidadosamente el tratamiento continuado en pacientes que no respondan durante este período.

ABRILADA® puede estar disponible en otras concentraciones y/o presentaciones dependiendo de las necesidades de tratamiento individual.

Colitis ulcerativa

El régimen de inducción recomendado de ABRILADA® para los pacientes adultos con colitis ulcerativa moderada a severa es de 160 mg en la Semana 0 (administrado en cuatro inyecciones de 40 mg en un día o dos inyecciones de 40 mg al día por dos días consecutivos) y 80 mg en la Semana 2 (administrados en dos inyecciones de 40 mg en un día). Después del tratamiento de inducción, la dosis recomendada es de 40 mg cada dos semanas administrada por medio de inyección subcutánea.

Durante el tratamiento de mantenimiento, es posible ajustar la dosis de corticosteroides según los lineamientos de la práctica clínica.

Es posible que algunos pacientes que presenten una disminución de la respuesta al tratamiento con 40 mg de ABRILADA® cada dos semanas se beneficien de un aumento de la dosis a 40 mg de ABRILADA® cada semana u 80 mg cada dos semanas.

Los datos disponibles señalan que usualmente se alcanza una respuesta clínica en el plazo de 2 a 8 semanas de tratamiento. No se debe continuar el tratamiento con ABRILADA® en pacientes que no respondan durante este período.

ABRILADA® puede estar disponible en otras concentraciones y/o presentaciones dependiendo de las necesidades de tratamiento individual.

Uveítis

La dosis recomendada de ABRILADA® en pacientes adultos que padezcan uveítis es una dosis inicial de 80 mg, seguida de 40 mg administrados cada dos semanas a partir de una semana después de la dosis inicial. Se tiene experiencia limitada en el inicio del tratamiento con ABRILADA® en monoterapia. Es posible iniciar el tratamiento con ABRILADA® en combinación con corticosteroides y/u otros agentes inmunomoduladores no biológicos. Es posible ajustar la dosis de los corticosteroides administrados de manera concomitante, de conformidad con la práctica clínica comenzando dos semanas después del inicio del tratamiento con ABRILADA®.

Se recomienda evaluar anualmente el beneficio y el riesgo del tratamiento continuo a largo plazo.

ABRILADA® puede estar disponible en otras concentraciones y/o presentaciones dependiendo de las necesidades de tratamiento individual.

Poblaciones especiales

Adultos mayores

No es necesario ajustar la dosis.

Deterioro renal y/o hepático

Adalimumab no se ha estudiado en estas poblaciones de pacientes. No se pueden hacer recomendaciones de dosis.

Población pediátrica

Artritis idiopática juvenil

Artritis idiopática juvenil poliarticular desde los 2 años de edad

La dosis recomendada de ABRILADA® para los pacientes que padecen artritis idiopática juvenil poliarticular desde los 2 años se basa en el peso corporal (Tabla 1). La dosis de ABRILADA® se administra cada dos semanas por medio de inyección subcutánea.

Tabla 1. Dosis de ABRILADA® para pacientes que padecen artritis idiopática juvenil poliarticular

Peso del Paciente	Régimen Dosificación	de
De 10 kg a <30 kg	20 mg cad a semanas	dos
≥30 kg	40 mg cad a semanas	dos

Los datos disponibles señalan que usualmente se alcanza respuesta clínica en el plazo de 12 semanas de tratamiento. Se debe reconsiderar cuidadosamente continuar el tratamiento en pacientes que no respondan durante este período.

Adalimumab no tiene ningún uso relevante en pacientes menores de 2 años de edad para esta indicación.

ABRILADA® puede estar disponible en otras concentraciones y/o presentaciones dependiendo de las necesidades de tratamiento individual.

Artritis relacionada con entesitis

La dosis recomendada de ABRILADA® para los pacientes que padecen artritis relacionada con entesitis desde los 6 años se basa en el peso corporal (Tabla 2). La dosis de ABRILADA® se administra cada dos semanas por medio de inyección subcutánea.

Tabla 2. Dosis de ABRILADA® para pacientes que padecen artritis relacionada con entesitis

Peso del Paciente	Régimen Dosificación	de
De 15 kg a <30 kg	20 mg cad a semanas	dos
≥30 kg	40 mg cada dos semanas	

Adalimumab no se ha estudiado en pacientes menores de 6 años que padecen artritis relacionada con entesitis.

ABRILADA® puede estar disponible en otras concentraciones y/o presentaciones dependiendo de las necesidades de tratamiento individual.

Psoriasis pediátrica en placas

La dosis recomendada de ABRILADA® para pacientes que padecen psoriasis en placa desde los 4 hasta los 17 años se basa en el peso corporal (Tabla 3). ABRILADA® se administra por medio de inyección subcutánea.

Tabla 3. Dosis de ABRILADA® para pacientes pediátricos que padezcan psoriasis en placa

Peso del Paciente	Régimen de Dosificación
De 15 kg a <30 kg	Dosis inicial de 20 mg, seguida de 20 mg administrados cada dos semanas a partir de una semana después de la dosis inicial
≥30 kg	Dosis inicial de 40 mg, seguida de 40 mg administrados cada dos semanas a partir de una semana después de la dosis inicial

Se debe analizar cuidadosamente continuar con el tratamiento más allá de las 16 semanas en pacientes que no responden en este período.

Si se indica retratamiento con ABRILADA®, se deben seguir las instrucciones anteriores sobre la dosis y la duración del tratamiento.

Se evaluó la seguridad de adalimumab en pacientes pediátricos con psoriasis en placa durante una media de 13 meses.

Adalimumab no tiene ningún uso relevante en niños menores de 4 años para esta indicación.

ABRILADA® puede estar disponible en otras concentraciones y/o presentaciones dependiendo de las necesidades de tratamiento individual.
Enfermedad de Crohn pediátrica

La dosis recomendada de ABRILADA® para los pacientes con enfermedad de Crohn de los 6 a los 17 años se determina en función del peso corporal (Tabla 4). ABRILADA® se administra por medio de inyección subcutánea.

Tabla 4. Dosis de ABRILADA® para pacientes pediátricos que padecen enfermedad de Crohn

Peso del Paciente	Dosis de Inducción	Dosis de mantenimiento con Inicio en la Semana 4
<40 kg	40 mg en la <u>Semana 0</u> y 20 mg en la <u>Semana 2</u>	
	En caso de que sea necesaria una respuesta más rápida al tratamiento, teniendo <u>en cuenta</u> que el riesgo de eventos adversos puede ser mayor con la administración de una dosis de inducción más alta, se puede administrar la dosis siguiente: 80 mg en la <u>Semana 0</u> y 40 mg en la <u>Semana 2</u>	20 mg cada dos semanas
≥40 kg	80 mg en la <u>Semana 0</u> y 40 mg en la <u>Semana 2</u> En caso de que sea necesaria una respuesta más rápida al tratamiento, teniendo <u>en cuenta</u> que el riesgo de eventos adversos puede ser mayor con la administración de una dosis de inducción más alta, se puede administrar la dosis siguiente: 160 mg en la <u>Semana 0</u> y 80 mg en la <u>Semana 2</u>	40 mg cada dos semanas

Es posible que los pacientes con respuesta insuficiente se beneficien de un aumento en la dosificación:

- <40 kg: 20 mg por semana
- ≥40 kg: 40 mg por semana u 80 mg cada dos semanas

Se debe considerar cuidadosamente el tratamiento continuado en los sujetos sin respuesta hasta la Semana 12.

Adalimumab no tiene ningún uso relevante en niños menores de 6 años para esta indicación.

ABRILADA® puede estar disponible en otras concentraciones y/o presentaciones dependiendo de las necesidades de tratamiento individual.

Método de Administración

ABRILADA® se administra por medio de inyección subcutánea. Al final de este documento se proporcionan las instrucciones de administración completas.

Nuevas Precauciones y advertencias:

Advertencias y precauciones especiales de administración:

Trazabilidad

Con el fin de mejorar la trazabilidad de los productos medicinales biológicos, la marca comercial y el número de lote del producto administrado deben ser registrados claramente.

Infecciones

Los pacientes que están en tratamiento con antagonistas del TNF son más susceptibles de padecer infecciones serias. La función pulmonar alterada puede incrementar el riesgo de desarrollar infecciones. Los pacientes deben ser, por lo tanto, estrechamente monitoreados para la detección de infecciones (incluyendo tuberculosis), antes, durante y después del tratamiento con ABRILADA®. Dado que la eliminación de adalimumab puede tardar hasta cuatro meses, el monitoreo se debería continuar durante este periodo.

El tratamiento con ABRILADA® no se debe iniciar en pacientes con infecciones activas, incluyendo infecciones crónicas o localizadas, hasta que las infecciones estén controladas. Se debe considerar el riesgo y el beneficio del tratamiento con ABRILADA® antes de iniciar la terapia en pacientes que hayan estado expuestos a tuberculosis y en pacientes que hayan viajado a áreas con alto riesgo de tuberculosis o que sean endémicas para enfermedades micóticas, tales como histoplasmosis, coccidioidomicosis o blastomicosis.

Los pacientes que desarrollen una infección nueva mientras reciben tratamiento con ABRILADA® deben ser monitoreados estrechamente y recibir una evaluación diagnóstica completa. La administración de ABRILADA® se debe suspender si un paciente presenta una nueva infección seria o septicemia, y se debe iniciar la terapia antimicrobiana o antimicótica apropiada, hasta que la infección esté controlada. Los médicos deben tener precaución al considerar el uso de ABRILADA® en pacientes con antecedentes de infecciones recurrentes o con condiciones subyacentes que puedan predisponer a los pacientes a infecciones, incluyendo el uso concomitante de medicamentos inmunosupresores.

Infecciones serias

Se han notificado infecciones serias, incluyendo septicemia, de origen bacteriano, micobacteriano, micóticas invasivas, parasitarias, virales u otras infecciones oportunistas como listeriosis, legionelosis y neumocistis en paciente en tratamiento con adalimumab.

Otras infecciones serias observadas en los ensayos clínicos incluyen neumonía, pielonefritis, artritis séptica y septicemia. Se han notificado casos de hospitalizaciones o desenlaces mortales asociados a estas infecciones.

Tuberculosis

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

Antes de iniciar la terapia con ABRILADA®, se debe evaluar en todos los pacientes la existencia de tuberculosis tanto activa como inactiva ("latente"). Esta evaluación debe incluir una evaluación médica detallada de la historia del paciente en lo que respecta a tuberculosis o cualquier posible exposición previa a personas con tuberculosis activa y una terapia inmunosupresora previa y/o actual. Se deben realizar pruebas de tamizaje apropiadas en todos los pacientes (p. ej., radiografía de tórax y prueba cutánea de tuberculina) (aplicando las recomendaciones locales). Se recuerda a los médicos el riesgo de falsos negativos en la prueba cutánea de la tuberculina, especialmente en pacientes que están gravemente enfermos o inmunodeprimidos.

Si se diagnostica tuberculosis activa no se debe iniciar la terapia con ABRILADA®

En todas las situaciones descritas a continuación, el balance beneficio/riesgo del tratamiento con adalimumab debe ser cuidadosamente considerado.

La posibilidad de tuberculosis latente no detectada se debe considerar especialmente en pacientes que han inmigrado o viajado a países con alta prevalencia de tuberculosis o quienes hayan tenido contacto cercano con una persona con tuberculosis activa. Si se tienen sospechas de tuberculosis latente, se debe consultar con un médico con experiencia en el tratamiento de la tuberculosis.

Si se diagnostica tuberculosis latente, se debe iniciar el tratamiento profiláctico antituberculoso adecuado antes de iniciar el tratamiento con ABRILADA®, de acuerdo con las recomendaciones locales.

Se debe considerar también el uso del tratamiento profiláctico antituberculoso antes de iniciar el tratamiento con ABRILADA® en los pacientes con factores de riesgo múltiples o significativos de tuberculosis, a pesar de que presenten una prueba negativa para tuberculosis, y en pacientes con antecedentes de tuberculosis latente o activa en los cuales no se puede confirmar que haya un curso adecuado del tratamiento.

A pesar del tratamiento profiláctico para tuberculosis, han ocurrido casos de reactivación de tuberculosis en pacientes bajo tratamiento con adalimumab. Algunos pacientes que habían recibido un tratamiento satisfactorio para la tuberculosis activa han vuelto a desarrollar tuberculosis mientras estaban en tratamiento con adalimumab.

Se debe instruir a los pacientes que deben buscar la asesoría médica si se presentan signos/síntomas que sugieran una infección de tuberculosis (p. ej., tos persistente, pérdida de peso, febrícula, adinamia) durante o después de la terapia con ABRILADA®.

Otras infecciones oportunistas

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

Se tendrá en cuenta la posibilidad de una infección micótica invasiva en aquellos pacientes que desarrollen signos y síntomas tales como fiebre, malestar, pérdida de peso, sudoración, tos, disnea y/o infiltrados pulmonares u otras enfermedades sistémicas serias, con o sin choque concomitante. En estos pacientes se debe suspender inmediatamente la administración de ABRILADA®. El diagnóstico y la administración de tratamiento antimicótico empírico en estos pacientes se debe realizar de acuerdo con un médico con experiencia en el cuidado de pacientes con infecciones micóticas invasivas.

Reactivación de la hepatitis B

Se han producido casos de reactivación de la hepatitis B en pacientes que estaban recibiendo antagonistas del TNF incluyendo adalimumab, los cuales son portadores crónicos del virus (es decir, positivos para el antígeno de superficie). Algunos casos tuvieron un desenlace mortal. Se debe hacer una prueba de infección por el virus de la hepatitis B (VHB) antes de iniciar el tratamiento con ABRILADA®. Para aquellos pacientes con análisis positivo para la infección por hepatitis B, se recomienda consultar con un médico especialista en el tratamiento de la hepatitis B.

Los pacientes que son portadores del VHB y que requieren tratamiento con ABRILADA® deben ser vigilados estrechamente por signos y síntomas de infección activa para VHB durante la terapia y por varios meses posteriores a su finalización. No hay información adecuada disponible sobre los pacientes tratados que son portadores del VHB, con terapia antiviral en conjunto con terapia antagonista del TNF para prevenir la reactivación del VHB. En pacientes que desarrollan reactivación del VHB debe suspenderse la administración de ABRILADA® y se debe iniciar una terapia antiviral efectiva con tratamiento de soporte apropiado.

Efectos neurológicos

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

Reacciones alérgicas

Las reacciones alérgicas serias asociadas con adalimumab fueron raras durante los estudios clínicos. Las reacciones alérgicas no serias asociadas con adalimumab fueron poco frecuentes durante los estudios clínicos. Se han recibido reportes de reacciones alérgicas serias incluyendo reacciones anafilácticas después de la administración de adalimumab. Si se presentara una reacción anafiláctica u otra reacción alérgica seria, deberá suspenderse inmediatamente la administración de ABRILADA® e iniciarse la terapia apropiada.

Inmunosupresión

En un estudio que incorporó a 64 pacientes con artritis reumatoide tratados con adalimumab, no hubo evidencia de depresión de la reacción de hipersensibilidad retardada, disminución de los niveles de inmunoglobulina, ni cambio en los recuentos de células B, células T efectoras, células NK, monocitos/macrófagos y neutrófilos.

Neoplasias malignas y trastornos linfoproliferativos

En las secciones controladas de los ensayos clínicos de los antagonistas del TNF, se han observado más casos de neoplasias malignas incluyendo linfoma entre los pacientes que reciben un antagonista del TNF en comparación con los pacientes del grupo control. Sin embargo, la incidencia fue rara. En el entorno poscomercialización se han notificado casos de leucemia en pacientes tratados con antagonistas del TNF.

Existe un mayor riesgo basal de linfoma y leucemia en los pacientes con artritis reumatoide con enfermedad inflamatoria altamente activa, de duración prolongada, lo que complica la estimación de riesgo. Con el conocimiento actual, no puede excluirse un posible riesgo de desarrollo de linfomas, leucemia u otras neoplasias malignas en pacientes tratados con un antagonista del TNF.

Se ha reportado la aparición de neoplasias malignas, algunas fatales, entre niños, adolescentes y adultos jóvenes (hasta 22 años) tratados con antagonistas del TNF (inicio del tratamiento ≤18 años), incluyendo adalimumab en el entorno poscomercialización. Aproximadamente la mitad de los casos fueron linfomas. Los otros casos representaban una variedad de diferentes neoplasias malignas e incluían neoplasias malignas raras usualmente asociadas con la inmunosupresión. No se puede excluir el riesgo de desarrollar neoplasias malignas en niños y adolescentes tratados con antagonistas del TNF.

Después de la comercialización, se han identificado casos raros de linfoma hepatoesplénico de células T (HSTCL, por sus siglas en inglés) en pacientes tratados con adalimumab. Este tipo raro de linfoma de células T curso con una progresión muy agresiva y por lo general mortal. Algunos de estos linfomas hepatoesplénicos de células T con adalimumab se han presentado en pacientes adultos jóvenes en tratamiento concomitante con azatioprina o 6-mercaptopurina, para la enfermedad inflamatoria intestinal. Se debe considerar cuidadosamente el riesgo potencial con la combinación de azatioprina o 6-mercaptopurina y ABRILADA®. No se puede descartar el riesgo de desarrollar HSTCL en pacientes tratados con ABRILADA®

No se han realizado estudios que incluyan pacientes con antecedentes de neoplasias malignas ni en pacientes en los que el tratamiento con adalimumab continúe tras desarrollar una neoplasia maligna. Por consiguiente, se debe ejercer precaución adicional al considerar el tratamiento de estos pacientes con ABRILADA®.

En todos los pacientes, y en particular aquellos con una historia médica de terapia inmunosupresora extensa o pacientes con psoriasis y tratamiento previo con psoraleno y rayos UV-A (PUVA), debería examinarse la presencia de cáncer de piel de tipo no melanoma antes y durante el tratamiento con ABRILADA®. Se han notificado también casos de melanoma y carcinoma de células de Merkel en pacientes en tratamiento con antagonistas del TNF incluyendo adalimumab.

En un ensayo clínico exploratorio que evaluaba el uso de otro antagonista del TNF, infliximab, en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) de moderada a grave, se notificaron más casos de neoplasias malignas, la mayoría en el pulmón, o cabeza y cuello, en pacientes en tratamiento con infliximab en comparación con el grupo control. Todos los pacientes presentaban antecedentes de tabaquismo importante. Por tanto, se debe tener especial cuidado cuando se utilice cualquier antagonista del TNF en pacientes con EPOC, así como en pacientes con un elevado riesgo de sufrir neoplasias malignas por tener un tabaquismo importante.

Con los datos disponibles actualmente, se desconoce si el tratamiento con adalimumab influye en el riesgo de desarrollo de displasia o cáncer de colon. Todos los pacientes con colitis ulcerativa que tienen un riesgo aumentado de displasia o carcinoma de colon (p. ej., pacientes que han padecido colitis ulcerativa de larga duración o colangitis esclerosante primaria) o que tenían una historia previa de displasia o

carcinoma de colon, deben ser evaluados para displasia a intervalos regulares antes de la terapia y a lo largo del curso de la enfermedad. Esta evaluación debe incluir colonoscopia y biopsias, según recomendaciones locales.

Reacciones hematológicas

Se ha reportado raramente pancitopenia, incluyendo anemia aplásica, con los antagonistas del TNF. Se han reportado con adalimumab eventos adversos del sistema hematológico, incluyendo citopenias significativas desde el punto de vista médico (p. ej., trombocitopenia, leucopenia). A todos los pacientes se les debe aconsejar solicitar atención médica inmediata si desarrollan signos o síntomas que sugieran discrasias sanguíneas (p. ej., fiebre persistente, hematoma, sangrado, palidez) mientras reciben ABRILADA®. Se debe considerar la discontinuación de la terapia con ABRILADA® en pacientes con anormalidades hematológicas significativas confirmadas.

Vacunas

En un ensayo con 226 pacientes adultos con artritis reumatoide tratados con adalimumab o placebo, se observó una respuesta de anticuerpos similar frente a la vacuna estándar neumocócica 23-valente y la vacuna trivalente para el virus de la influenza. No se dispone de datos sobre la transmisión secundaria de infecciones por vacunas vivas en pacientes tratados con adalimumab.

Se recomienda que los pacientes pediátricos, si es posible, se encuentren al día con el esquema de vacunación según las directrices actuales, antes de comenzar la terapia con ABRILADA®.

Los pacientes que se tratan con ABRILADA®

pueden recibir simultáneamente vacunas exceptuando las vacunas vivas. No se recomienda la administración de vacunas vivas (p. ej., vacuna BCG) a lactantes que estuvieron expuestos a adalimumab en el útero durante los 5 meses siguientes a la última inyección de adalimumab administrada a la madre durante el embarazo.

Insuficiencia cardíaca congestiva

En un ensayo clínico con otro antagonista del TNF se ha observado empeoramiento de la insuficiencia cardíaca congestiva y aumento de la mortalidad debida a esta patología. También se han reportado casos de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca congestiva en pacientes que reciben adalimumab. ABRILADA® debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca leve (NYHA clases I/II). ABRILADA® está contraindicado en insuficiencia cardíaca moderada a severa (ver sección 4.3). El tratamiento con ABRILADA® debe interrumpirse en pacientes que desarrollen insuficiencia cardíaca congestiva nueva o presenten empeoramiento de los síntomas.

Procesos autoinmunes

El tratamiento con ABRILADA® puede resultar en formación de anticuerpos autoinmunes. Se desconoce el impacto del tratamiento con ABRILADA® a largo plazo en el desarrollo de enfermedades autoinmunes. Si un paciente desarrolla síntomas sugestivos de un síndrome similar al lupus después del tratamiento con ABRILADA® y es positivo para anticuerpos frente al ADN bicatenario, el tratamiento con ABRILADA® no debe continuarse.

Administración concurrente de agentes antirreumáticos modificadores de la enfermedad (ARMes) biológicos o antagonistas del TNF

Durante estudios clínicos se observaron infecciones serias debidas al uso concurrente de anakinra y otro antagonista del TNF, etanercept, con ningún beneficio clínico adicional comparado con etanercept en monoterapia. Debido a la naturaleza de los eventos adversos observados con la terapia que combina etanercept y anakinra, la combinación de anakinra con otros antagonistas del TNF puede producir una toxicidad similar. Por tanto, la combinación de adalimumab y anakinra no es recomendada.

La administración concomitante de adalimumab con otros ARMes biológicos (p. ej., anakinra y abatacept) u otros antagonistas del TNF no es recomendada, debido al posible aumento en el riesgo de infecciones, incluyendo infecciones serias y otras interacciones farmacológicas potenciales.

Cirugía

La experiencia en seguridad de intervenciones quirúrgicas en pacientes tratados con adalimumab es limitada. Si se planifica una intervención quirúrgica se debe considerar la larga vida media de adalimumab. El paciente que requiere cirugía mientras está siendo tratado con ABRILADA® debe monitorearse de cerca para detectar la aparición de infecciones y tomar las medidas apropiadas. La experiencia en seguridad en los pacientes sometidos a una artroplastía mientras recibían tratamiento con adalimumab es limitada.

Obstrucción del intestino delgado

Un fallo en la respuesta al tratamiento para la enfermedad de Crohn puede indicar la presencia de estenosis fibróticas establecidas que pueden requerir tratamiento quirúrgico. Los datos disponibles sugieren que adalimumab no empeora ni causa las estenosis.

Pacientes de edad avanzada

La frecuencia de infecciones serias entre individuos mayores de 65 años de edad tratados con adalimumab (3,7%) fue más alta que para los individuos menores de 65 años de edad (1,5%). Algunas de estas infecciones tuvieron un resultado mortal. Se debe prestar una atención particular en relación al riesgo de infecciones cuando se trate a pacientes de edad avanzada.

Población pediátrica

Ver “Vacunas” mencionadas anteriormente.

Excipiente con efectos conocidos

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis de 0,8 mL; esto es, esencialmente, “exento de sodio”.

Fertilidad, Embarazo y Lactancia

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben considerar utilizar un método anticonceptivo adecuado para prevenir el embarazo y continuar su uso durante al menos cinco meses tras el último tratamiento con ABRILADA®.

Embarazo

Un gran número de embarazos (aproximadamente 2100) seguidos de forma prospectiva y expuestos a adalimumab, resultando en nacimientos con vida conocidos, incluyendo más de 1500 expuestos durante el primer trimestre, no indican un aumento en la tasa de malformación en el recién nacido.

En un registro de cohortes prospectivo, se incluyó a 257 mujeres con artritis reumatoide (AR) o enfermedad de Crohn (EC) tratadas con adalimumab al menos durante el primer trimestre, y 120 mujeres con AR o EC no tratadas con adalimumab. La variable principal fue la prevalencia de las principales anomalías congénitas que se dan al nacer. La tasa de embarazos que terminaron con al menos un recién nacido vivo con un defecto congénito grave fue de 6/69 (8,7 %) en mujeres con AR tratadas con adalimumab y 5/74 (6,8 %) en mujeres con AR sin tratamiento (OR no ajustada 1,31, IC del 95% 0,38-4,52), y 16/152 (10,5 %) en mujeres con EC tratadas con adalimumab y 3/32 (9,4 %) en mujeres con EC no tratadas (OR no ajustada 1,14, IC del 95 % 0,31- 4,16). La OR ajustada (teniendo en cuenta las diferencias basales) fue de 1,10 (IC del 95 % 0,45-2,73) para AR y EC combinadas. No hubo diferencias claras entre las mujeres tratadas con adalimumab y las no tratadas para las variables secundarias de abortos espontáneos, defectos congénitos menores, parto prematuro, tamaño al nacer e infecciones serias u oportunistas, y no se notificaron nacimientos de niños muertos o neoplasias malignas. La interpretación de los datos puede verse afectada debido a las limitaciones metodológicas del estudio, incluyendo el pequeño tamaño de la muestra y el diseño no aleatorizado.

En un estudio de toxicidad para el desarrollo realizado en monos, no hubo indicios de toxicidad maternal, embriotoxicidad o teratogenicidad. No se dispone de datos preclínicos sobre toxicidad posnatal de adalimumab.

Debido a la inhibición del TNF α , la administración de adalimumab durante el embarazo podría afectar a la respuesta inmune normal en el recién nacido. Adalimumab solo debe usarse durante el embarazo en caso de ser claramente necesario.

Adalimumab puede cruzar la placenta hacia el suero de los infantes nacidos de mujeres bajo tratamiento con adalimumab durante el embarazo. Por consiguiente, estos infantes pueden tener mayor riesgo de infecciones. No se recomienda la administración de vacunas vivas (p. ej., vacuna BCG) a lactantes que estuvieron expuestos a adalimumab en el útero hasta 5 meses después de la última inyección de adalimumab administrada a la madre durante el embarazo.

Lactancia

La información limitada incluida en literatura publicada indica que adalimumab es excretado en la leche materna a muy bajas concentraciones, con presencia de adalimumab en leche humana a concentraciones de 0,1% a 1% del nivel de suero materno. Dada la proteólisis intestinal a la que se someten y la baja biodisponibilidad de las inmunoglobulinas G ingeridas por vía oral, no se prevén efectos en el infante/recién nacido amamantado. En consecuencia, ABRILADA® puede usarse durante la lactancia.

Fertilidad

No hay datos preclínicos disponibles sobre el efecto de adalimumab en la fertilidad.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Adalimumab puede tener una influencia menor en la capacidad de conducir y utilizar máquinas. Es posible experimentar vértigo y problemas visuales tras la administración de ABRILADA®

Nuevas Reacciones adversas

Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Adalimumab se estudió en 9506 pacientes en ensayos pivotaes controlados y abiertos por hasta 60 meses o más. Estos ensayos incluyeron pacientes con artritis reumatoide con enfermedad a corto plazo y de larga duración, artritis idiopática juvenil (artritis idiopática juvenil poliarticular y artritis relacionada con entesitis), así como pacientes con espondiloartritis axial (espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de EA), artritis psoriásica, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, psoriasis, hidrosadenitis supurativa y uveítis. Los estudios pivotaes controlados incluyeron a 6089 pacientes que recibieron adalimumab y 3801 pacientes que recibieron placebo o un comparador activo durante el período controlado.

La proporción de pacientes que interrumpieron el tratamiento debido a eventos adversos durante la parte doble ciega y controlada de los estudios pivotaes fue del 5,9% en los pacientes que recibieron adalimumab y del 5,4% en los pacientes con el tratamiento de control.

Las reacciones adversas informadas con mayor frecuencia son infecciones (como nasofaringitis, infección de las vías respiratorias superiores y sinusitis), reacciones en el lugar de la inyección (eritema, picazón, hemorragia, dolor o hinchazón), cefalea y dolor musculoesquelético.

También se han informado reacciones adversas serias con adalimumab. Los antagonistas del TNF, como adalimumab, afectan el sistema inmunitario y su uso puede afectar la defensa del cuerpo contra infecciones y cáncer.

También se informaron con la administración de adalimumab infecciones mortales y potencialmente mortales (incluyendo septicemia, infecciones oportunistas y TB), reactivación del VHB y varias neoplasias malignas (incluyendo leucemia, linfoma y linfoma hepatoesplénico de linfocitos T [HSTCL]).

Además, se han informado reacciones hematológicas, neurológicas y autoinmunitarias serias. Entre ellas, se incluyen informes raros de pancitopenia, anemia aplásica, eventos desmielinizantes centrales y periféricos, informes de lupus, afecciones relacionadas con el lupus y síndrome de Stevens-Johnson.

Población pediátrica

En general, los eventos adversos en pacientes pediátricos fueron similares en frecuencia y tipo a aquellos observados en pacientes adultos.

Lista tabulada de reacciones adversas

La siguiente lista de reacciones adversas se basa en la experiencia de ensayos clínicos y en la experiencia poscomercialización, y se muestran por clasificación por órganos y sistemas (SOC) y frecuencia en la Tabla 5 a continuación: 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 $< 1/1000$) y desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles). En cada agrupación de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de seriedad. Se incluyó la frecuencia más alta observada entre las múltiples indicaciones.

Tabla 5. Reacciones adversas

Clasificación por Órganos y Sistemas	Frecuencia	Reacción Adversa
Infecciones e infestaciones*	Muy frecuente	Infecciones de las vías respiratorias (incluyendo infección de las vías respiratorias superiores e inferiores, neumonía, sinusitis, faringitis, nasofaringitis y neumonía por virus del herpes).
	Frecuente	Infecciones sistémicas (incluyendo septicemia, candidiasis e influenza), infecciones

		intestinales (incluyendo gastroenteritis viral), infecciones de la piel y del tejido blando (incluyendo paroniquia, celulitis, impétigo, fascitis necrotizante y herpes zóster), infecciones del oído, infecciones orales (incluyendo herpes simple, herpes oral e infecciones dentales), infecciones del aparato reproductor (incluyendo infección micótica vulvovaginal), infecciones del tracto urinario (incluyendo pielonefritis), infecciones micóticas, infecciones articulares.
	Poco frecuente	Infecciones neurológicas (incluyendo

		meningitis viral), infecciones oportunistas y tuberculosis (incluyendo coccidioidomicosis, histoplasmosis e infección por complejo de <i>mycobacterium avium</i>), infecciones bacterianas, Infecciones oculares, diverticulitis ¹
Neoplasias benignas, malignas y sin especificar (incluyendo quistes y pólipos)*	Frecuente	Cáncer de piel excluyendo melanoma (incluyendo carcinoma basocelular y carcinoma de células escamosas), neoplasia benigna
	Poco frecuente	Linfoma**, neoplasia de órganos sólidos (incluyendo cáncer de mama, neoplasia pulmonar y neoplasia tiroidea), melanoma**

	Rara	Leucemia ¹
	Desconocida	Linfoma hepatoesplénico de células T ¹ , carcinoma de células de Merkel (carcinoma neuroendocrino de la piel) ¹ , sarcoma de Kaposi
Trastornos de la sangre y del sistema linfático*	Muy frecuente	Leucopenia (incluyendo neutropenia y agranulocitosis), anemia
	Frecuente	Leucocitosis, trombocitopenia
	Poco frecuente	Púrpura trombocitopénica idiopática
	Rara	Pancitopenia
Trastornos del sistema inmunitario*	Frecuente	Hipersensibilidad, alergias (incluyendo alergia estacional)

	Poco frecuente	Sarcoidosis ¹ , vasculitis
	<u>Rara</u>	Anafilaxia ¹
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuente	Aumento de los lípidos
	Frecuente	Hipopotasemia, aumento del ácido úrico, nivel anormal de sodio en sangre, hipocalcemia, hiperglucemia, hipofosfatemia, <u>deshidratación</u>
Trastornos psiquiátricos	Frecuente	Alteraciones del ánimo (incluyendo depresión), ansiedad, insomnio
Trastornos del sistema nervioso*	Muy frecuente	<u>Cefalea</u>
	Frecuente	Parestesias (incluyendo hipoestesia),

		migraña, compresión de la raíz nerviosa
	Poco frecuente	Accidente cerebrovascular ¹ , temblores, neuropatía
	Rara	Esclerosis múltiple, trastornos desmielinizantes (p.ej., neuritis óptica, síndrome de Guillain-Barré) ¹
Trastornos oculares	Frecuente	Deterioro visual, conjuntivitis, blefaritis, inflamación ocular
	Poco frecuente	Diplopía
Trastornos del oído y del laberinto	Frecuente	Vértigo
	Poco frecuente	Sordera, tinnitus
Trastornos	Frecuente	Taquicardia

cardíacos*		
	Poco frecuente	Infarto de miocardio ¹ , arritmia, insuficiencia cardíaca congestiva
	<u>Rara</u>	Paro cardíaco
Trastornos vasculares	Frecuente	Hipertensión, rubefacción, hematoma
	Poco frecuente	Aneurisma aórtico, oclusión arterial vascular, tromboflebitis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos*	Frecuente	Asma, disnea, tos
	Poco frecuente	Embolia pulmonar ¹ , enfermedad pulmonar intersticial, enfermedad pulmonar obstructiva

		crónica, neumonitis, derrame pleural ¹
	<u>Rara</u>	Fibrosis pulmonar ¹
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuente	Dolor abdominal, náuseas y vómitos
	Frecuente	Hemorragia gastrointestinal, dispepsia, enfermedad por reflujo gastroesofágico, síndrome de Sicca
	Poco frecuente	Pancreatitis, disfagia, edema facial
	<u>Rara</u>	Perforación intestinal ¹
Trastornos hepatobiliares*	Muy frecuente	Aumento de las enzimas hepáticas
	Poco	Colecistitis v

	frecuente	colecistitis, esteatosis hepática, aumento de la bilirrubina
	<u>Rara</u>	Hepatitis, <u>reactivación</u> de la hepatitis B ¹ , hepatitis autoinmune ¹
	Desconoci da	Insuficiencia hepática ¹
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuente	Erupción (incluye <u>ndo</u> erupción exfoliativa)
	Frecuente	Empeoramiento o nueva aparición de psoriasis (incluye <u>ndo</u> psoriasis pustulosa palmoplantar) ¹ , urticaria, hematomas (incluye <u>ndo</u> púrpura), dermatitis (incluye <u>ndo</u> eczema), onicoclasia,

		hiperhidrosis, alopecia ¹ , <u>prurito</u>
	Poco frecuente	Sudores nocturnos, <u>cicatrices</u>
	<u>Rara</u>	Eritema multiforme ¹ , síndrome de Stevens-Johnson ¹ , angioedema ¹ , vasculitis cutánea ¹ , reacción cutánea liquenoide ¹
	Desconocida	Empeoramiento de los síntomas de la dermatomiositis ¹
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Muy frecuente	Dolor musculoesquelético
	Frecuente	Espasmos musculares (incluyendo aumento de la creatina fosfoquinasa)

		sanguínea)
	Poco frecuente	Rabdomiólisis, lupus eritematoso sistémico
	<u>Rara</u>	Síndrome similar al lupus ¹
Trastornos renales y urinarios	Frecuente	Deterioro renal, hematuria
	Poco frecuente	Nocturia
Trastornos del aparato reproductor y de las mamas	Poco frecuente	Disfunción eréctil
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración*	Muy frecuente	Reacción en el lugar de la inyección (incluye <u>ndo</u> eritema en el lugar de la inyección)
	Frecuente	Dolor de pecho, edema, pirexia ¹
	Poco frecuente	Inflamación

Pruebas complementarias *	Frecuente	Coagulación y trastornos del sangrado (incluyendo prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activada), pruebas positivas para auto anticuerpos (incluyendo anticuerpos contra ADN bicatenario), aumento de la lactato deshidrogenasa en la sangre
	<u>Desconocida</u>	<u>Aumento de peso²</u>
Lesiones, intoxicaciones y complicaciones procedimentales	Frecuente	Problemas de cicatrización

* Incluyendo los estudios de extensión abiertos

- Incluyendo los datos de informes espontáneos
- El cambio medio de peso desde el inicio para adalimumab fue de entre 0,3 kg y 1,0 kg en las indicaciones en adultos en comparación con entre (menos) -0,4 kg y 0,4 kg para el placebo durante un período de tratamiento de 4-6 meses. También se ha observado un aumento de peso de 5-6 kg en estudios de extensión a largo plazo con exposiciones medias de aproximadamente 1-2 años sin grupo de control, particularmente en pacientes con enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa. El mecanismo que subyace a este efecto no está claro, pero podría estar relacionado con el efecto antiinflamatorio de adalimumab.

Hidradenitis supurativa (HS)

El perfil de seguridad para los pacientes con HS tratados con adalimumab semanalmente fue coherente con el perfil de seguridad conocido de adalimumab.

Uveítis

El perfil de seguridad para los pacientes con uveítis tratados con adalimumab cada dos semanas fue coherente con el perfil de seguridad conocido de adalimumab.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Reacciones en el lugar de la inyección

En los ensayos pivotaes controlados en adultos y niños, el 12,9% de los pacientes tratados con adalimumab desarrollaron reacciones en el lugar de la inyección (eritema y/o picazón, hemorragia, dolor o hinchazón), en comparación con el 7,2% de los pacientes que recibieron el placebo o control activo. Por lo general, las reacciones en el lugar de la inyección no requirieron la interrupción del medicamento.

Infecciones

En los ensayos pivotaes controlados en adultos y niños, la tasa de infección fue de 1,51 por paciente/año en los pacientes tratados con adalimumab y de 1,46 por paciente/año en los pacientes tratados con placebo y control activo. Las infecciones constaron principalmente de nasofaringitis, infección de las vías respiratorias superiores y sinusitis. La mayoría de los pacientes retomaron adalimumab una vez resuelta la infección.

La incidencia de infecciones serias fue de 0,04 por paciente/año en los pacientes tratados con adalimumab y de 0,03 por paciente/año en los pacientes tratados con placebo y control activo.

En los estudios controlados y abiertos en adultos y niños con adalimumab, se informaron infecciones serias (incluidas infecciones mortales, con poca frecuencia), entre las que se incluyen informes de tuberculosis (miliar y extrapulmonar) e infecciones oportunistas invasivas (p. ej., histoplasmosis diseminada o extrapulmonar, blastomycosis, coccidioidomycosis, neumocistis, candidiasis, aspergilosis y listeriosis). La mayoría de los casos de tuberculosis se presentaron en el plazo de los primeros ocho meses después del inicio del tratamiento y pueden reflejar el agravamiento de la enfermedad latente.

Neoplasias malignas y trastornos linfoproliferativos

No se observaron neoplasias malignas en 249 pacientes pediátricos con una exposición de 655,6 pacientes-año durante los ensayos con adalimumab en pacientes con artritis idiopática juvenil (artritis idiopática juvenil poliarticular y artritis relacionada con entesitis). Además, no se observaron neoplasias malignas en 192 pacientes pediátricos con una exposición de 498,1 pacientes-año durante los ensayos con adalimumab en pacientes pediátricos con la enfermedad de Crohn. No se observaron neoplasias malignas en 77 pacientes pediátricos con una exposición de 80,0 pacientes-año durante un ensayo con adalimumab en pacientes pediátricos con psoriasis en placa crónica. No se observaron neoplasias malignas en 60 pacientes pediátricos con una exposición de 58,4 pacientes-año durante un ensayo con adalimumab en pacientes pediátricos con uveítis. Durante las etapas controladas de los ensayos pivotaes de adalimumab de al menos 12 semanas de duración en pacientes adultos con artritis reumatoide moderada a severamente activa,

espondilitis anquilosante, espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de EA, artritis psoriásica, psoriasis, hidradenitis supurativa, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa y uveítis, se observaron neoplasias malignas, diferentes del linfoma y el cáncer de piel no melanoma, con una tasa (intervalo de confianza del 95%) de 6,8 (4,4; 10,5) por 1000 pacientes-año entre 5291 pacientes tratados con adalimumab, en comparación con una tasa de 6,3 (3,4; 11,8) por 1000 pacientes-año entre 3444 pacientes del grupo de control (la mediana de la duración del tratamiento fue de 4,0 meses para el tratamiento con adalimumab y de 3,8 meses para los pacientes que recibieron el tratamiento de control). La tasa (intervalo de confianza del 95%) de cánceres de piel no melanoma fue de 8,8 (6,0; 13,0) por 1000 pacientes-año entre los pacientes tratados con adalimumab y 3,2 (1,3; 7,6) por 1000 pacientes-año entre los pacientes de control. Entre estos cánceres de piel, se produjeron carcinomas de células escamosas en tasas (intervalo de confianza del 95%) de 2,7 (1,4; 5,4) por 1000 pacientes-año entre los pacientes tratados con adalimumab y 0,6 (0,1; 4,5) por 1000 pacientes-año entre los pacientes de control. La tasa (intervalo de confianza del 95%) de linfomas fue de 0,7 (0,2; 2,7) por 1000 pacientes-año entre los pacientes tratados con adalimumab y 0,6 (0,1; 4,5) por 1000 pacientes- año entre los pacientes de control.

Al combinar las etapas controladas de estos ensayos con los estudios de extensión abiertos en curso y finalizados con una mediana de duración de aproximadamente 3,3 años, que incluyeron 6427 pacientes y más de 26439 pacientes-año de tratamiento, la tasa observada de neoplasias malignas, diferentes de linfoma y cánceres de piel no melanoma es de aproximadamente 8,5 por 1000 pacientes-año. La tasa observada de cánceres de piel no melanoma es de aproximadamente 9,6 por 1000 pacientes-año y la tasa observada de linfomas es de aproximadamente 1,3 por 1000 pacientes- año.

En la experiencia poscomercialización desde enero de 2003 hasta diciembre de 2010, principalmente en pacientes con artritis reumatoide, la tasa informada de neoplasias malignas es de aproximadamente 2,7 por 1000 pacientes-año de tratamiento. Las tasas que se informaron para cánceres de piel no melanoma y linfomas son de aproximadamente 0,2 y 0,3 por 1000 pacientes-año de tratamiento, respectivamente.

Se han informado casos raros poscomercialización de linfoma hepatoesplénico de células T en pacientes tratados con adalimumab.

Autoanticuerpos

Se analizaron muestras séricas de pacientes para detectar autoanticuerpos en múltiples puntos temporales en los estudios I-V de artritis reumatoide. En estos ensayos, el 11,9% de los pacientes tratados con adalimumab y el 8,1% de los pacientes de control activo y tratados con placebo, que exhibieron títulos iniciales negativos de anticuerpos antinucleares, informaron títulos positivos en la Semana 24. Dos pacientes de 3441 tratados con adalimumab en todos los estudios de artritis reumatoide y artritis psoriásica desarrollaron signos clínicos indicativos de una nueva aparición del síndrome similar al lupus. Los pacientes mejoraron después de la interrupción del tratamiento. Ningún paciente presentó nefritis lúpica o síntomas relacionados con el sistema nervioso central.

269

Acta No. 27 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Eventos hepatobiliares

En ensayos controlados de Fase 3 con adalimumab en pacientes con artritis reumatoide y artritis psoriásica con un período de control de 4 a 104 semanas, se produjeron aumentos en la ALT de ≥ 3 veces el LSN en 3,7% de los pacientes tratados con adalimumab y en 1,6% de los pacientes con el tratamiento de control.

En ensayos controlados de Fase 3 con adalimumab en pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular que tenían de 4 a 17 años y pacientes con artritis relacionada con entesitis que tenían de 6 a 17 años, se produjeron aumentos de ALT ≥ 3 veces el LSN en 6,1% de los pacientes tratados con adalimumab y en 1,3% de los pacientes del tratamiento de control. La mayoría de los aumentos en la ALT se produjeron con la administración concomitante de metotrexato. No se produjeron aumentos en la ALT de ≥ 3 veces el LSN en los pacientes del ensayo de Fase 3 con adalimumab que padecían artritis idiopática juvenil poliarticular y que tenían de 2 a <4 años.

En los ensayos controlados de Fase 3 con adalimumab en pacientes con enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa con un período de control de 4 a 52 semanas, se produjeron aumentos en la ALT de ≥ 3 veces el LSN en 0,9% de los pacientes tratados con adalimumab y en 0,9% de los pacientes con el tratamiento de control.

En el ensayo de Fase 3 con adalimumab en pacientes con enfermedad de Crohn pediátrica que evaluó la eficacia y la seguridad de dos regímenes de dosis de mantenimiento ajustados según el peso corporal luego del tratamiento de inducción ajustado según el peso corporal de hasta 52 semanas, se produjeron aumentos en la ALT de ≥ 3 veces el LSN en 2,6% (5/192) pacientes de los cuales 4 recibían inmunosupresores de manera concomitante en el período inicial.

En ensayos controlados de Fase 3 con adalimumab en pacientes con psoriasis en placa con un período de control de una duración de 12 a 24 semanas, se produjeron aumentos de ALT ≥ 3 veces el LSN en 1,8% de los pacientes tratados con adalimumab y en 1,8% de los pacientes del tratamiento de control.

No se produjeron aumentos de ALT ≥ 3 veces el LSN en el ensayo de Fase 3 con adalimumab en pacientes pediátricos con psoriasis en placa.

En ensayos controlados de adalimumab (dosis iniciales de 160 mg en la Semana 0 y 80 mg en la Semana 2, seguidas de 40 mg por semana a partir de la Semana 4) en pacientes con hidradenitis supurativa con un período de control de 12 a 16 semanas, se produjeron aumentos en la ALT de ≥ 3 veces el LSN en 0,3% de los pacientes tratados con adalimumab y en 0,6% de los pacientes con el tratamiento de control.

En ensayos controlados de adalimumab (dosis iniciales de 80 mg en la Semana 0 y 40 mg cada dos semanas a partir de la Semana 1) en pacientes adultos con uveítis hasta 80 semanas con una mediana de la exposición de 166,5 días y 105,0 días en los pacientes tratados con adalimumab y los pacientes con el tratamiento de control, respectivamente,

se produjeron aumentos en la ALT de ≥ 3 veces el LSN en un 2,4% de los pacientes tratados con adalimumab y en un 2,4% de los pacientes con el tratamiento de control.

En los ensayos clínicos de todas las indicaciones, los pacientes que presentaron aumentos de la ALT fueron asintomáticos y, en la mayoría de los casos, los aumentos fueron transitorios y se resolvieron mientras se continuaba con el tratamiento. Sin embargo, se han generado informes poscomercialización sobre insuficiencia hepática y sobre trastornos hepáticos de menor severidad que pueden preceder a la insuficiencia hepática, tales como la hepatitis que incluye hepatitis autoinmune en pacientes tratados con adalimumab.

Tratamiento concurrente con azatioprina/6- mercaptopurina

En estudios sobre la enfermedad de Crohn en adultos, se observaron mayores incidencias de eventos adversos de neoplasias malignas e infecciones serias con la combinación de adalimumab y azatioprina/6-mercaptopurina, en comparación con adalimumab en monoterapia.

Informe de sospecha de reacciones adversas

Es importante informar la sospecha de reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Esto permite realizar un monitoreo continuo del equilibrio entre el beneficio y el riesgo del medicamento. Los profesionales de la salud deben informar cualquier sospecha de reacciones adversas a través del sistema nacional de informes.

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto Versión EU SmPC_12Jul2021_v1; y la información para prescribir Versión EU SmPC_12Jul2021_v1 allegado mediante Radicado 20241079222.

3.6. MODIFICACIONES POR CAMBIOS NORMATIVOS EN MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

3.6.1 OPTIVATE ®

Expediente : 19959426
Radicado : 20221103564 / 20241216787
Fecha : 26/08/2024
Interesado : Bio Products Laboratory Limited (BPL)

Composición: Cada VIAL de 5mL contiene FACTOR VIII 500 IU, FACTOR VON WILLEBRAND (VWF) 1300 IU.

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Para tratamiento y prevención de las complicaciones hemorrágicas en pacientes con deficiencia congénita (hemofilia a) o adquirida de factor VIII.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2024008133 emitido mediante Acta No. 03 del 2023 primera parte, numeral 3.6.3. SEMNNIMB, con el fin de continuar con la aprobación del producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado presenta respuesta al Auto No. 2024008133 emitido mediante Acta No. 03 del 2023 primera parte, numeral 3.6.3. SEMNNIMB, con el fin de continuar con la aprobación del producto de la referencia.

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

Composición: Cada VIAL de 5mL contiene FACTOR VIII 500 IU, FACTOR VON WILLEBRAND (VWF) 1300 IU.

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Para tratamiento y prevención de las complicaciones hemorrágicas en pacientes con deficiencia congénita (hemofilia a) o adquirida de factor VIII.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los excipientes o a cualquiera de los componentes de la fórmula. Se recomienda la vacunación para hepatitis A y B.

Precauciones y advertencias:

Como cualquier producto proteico para administración intravenosa, las reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico son posibles. El producto contiene trazas de proteínas humanas distintas del factor VIII y FVW. Los pacientes deben ser estrechamente monitorizados y observados cuidadosamente para detectar cualquier síntoma durante todo el periodo de infusión.

Los pacientes deben ser informados de los signos iniciales de las reacciones de hipersensibilidad, urticaria generalizada, opresión en el pecho, sibilancias, hipotensión y anafilaxias. Si aparecen estos síntomas, se les debe aconsejar que deje de utilizar el producto inmediatamente y contactar a su médico. En caso de shock, los protocolos médicos deben ser aplicados.

Cuando se administra medicamentos derivados de sangre humana o plasma, las enfermedades infecciosas debido a la transmisión de agentes infecciosos no se pueden excluir totalmente. Esto también se aplica a los agentes patógenos de naturaleza desconocida.

Sin embargo, el riesgo de transmisión de agentes infecciosos se reduce por:

- Selección de los donantes mediante un reconocimiento médico y análisis de las donaciones individuales y pools de plasma para anticuerpos HBsAg y contra el VIH y el VHC.
- Pruebas de pools de plasma para VHC en material genómico.
- Inactivación / eliminación procedimientos validados utilizando virus modelo, que han sido incluidos en el proceso de producción. Estos procedimientos se consideran efectivos para VIH, hepatitis B y virus de la hepatitis C. Estos procedimientos son de valor limitado frente a virus no envueltos como el virus de hepatitis A y el parvovirus B19.

Se recomienda vacunación apropiada (hepatitis A y B) para los pacientes que reciben derivados concentrados del plasma de FVIII y FVW.

La infección por parvovirus B19 puede ser grave en mujeres embarazadas (infección fetal) y en individuos con inmunodeficiencia o aumento en la producción de células rojas (por ejemplo, anemia hemolítica). Existe el riesgo de ocurrencia de eventos trombóticos, particularmente en pacientes con factores de riesgo de laboratorio o conocidos clínicamente. Por lo tanto, los pacientes en riesgo deben ser controlados para detectar signos tempranos de trombosis. Se debe instituir profilaxis contra la enfermedad tromboembólica venosa, de acuerdo con las recomendaciones actuales.

Cuando se utiliza productos con factor VIII que contienen factor de Von Willebrand, el médico debe ser consciente que la continuación del tratamiento puede causar un aumento excesivo de FVIII: C. En los pacientes que reciben productos con factor VIII que contienen factor de Von Willebrand, se deben controlar los niveles plasmáticos de FVIII: C para evitar niveles de plasma excesivos de FVIII: C que puedan aumentar el riesgo eventos trombóticos.

La formación de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) al factor VIII es una complicación conocida en el tratamiento de pacientes con hemofilia A.

Estos inhibidores son generalmente inmunoglobulinas IgG dirigidas contra la actividad procoagulante del factor VIII, que se cuantifica en unidades Bethesda (UB) por mL de plasma usando el ensayo modificado. El riesgo de desarrollar inhibidores se relaciona con la exposición al factor VIII Antihemofílico, siendo el riesgo mayor en los primeros 20 días de exposición. Los inhibidores raramente se forman después de primeros 100 días. Los pacientes tratados con factor VIII de coagulación deben ser monitoreados cuidadosamente en el desarrollo de inhibidores mediante observaciones clínicas apropiadas y pruebas de laboratorio.

Los pacientes con VWD, especialmente pacientes del tipo 3 pueden desarrollar anticuerpos neutralizantes (inhibidores) al factor de Von Willebrand. Si la expectativa de actividad de niveles plasmáticos FVW: RCO no es alcanzada, o si la hemorragia no se controla con la dosis adecuada, se debe realizar un ensayo apropiado para determinar si está presente un inhibidor del factor Von Willebrand. En pacientes con altos niveles de inhibidor, la terapia con factor de Von Willebrand puede no ser efectiva y se debe considerar otras opciones terapéuticas.

Se recomienda que cada vez que se administre a un paciente Dried Factor VIII Fracción, tipo 8Y® se registre el nombre y número de lote del producto.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Hipersensibilidad o reacciones alérgicas (que pueden incluir angioedema, ardor y escozor en el sitio de infusión, escalofríos, enrojecimiento, urticaria generalizada, dolor de cabeza, urticaria, hipotensión, letargo, náuseas, inquietud, taquicardia, opresión en el pecho, hormigueo, vómitos, sibilancias) se han observado raramente y en algunos casos pueden progresar a anafilaxia grave (incluido el shock).

El desarrollo de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) puede ocurrir en pacientes con hemofilia A tratados con factor VIII, incluido Optivate. Si se producen tales inhibidores, la afección puede manifestarse como una respuesta clínica insuficiente. En tales casos, se recomienda contactar con un centro especializado en hemofilia.

Ver precauciones y advertencias para información de seguridad sobre agentes transmisibles.

Lista tabulada de reacciones adversas

La tabla que se presenta a continuación es de acuerdo con la clasificación de órganos del sistema MedDRA (SOC y Preferred Term Level).

Las frecuencias se han evaluado de acuerdo con la siguiente convención: muy común ($\geq 1/10$); común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raros ($< 1/10.000$), no conocidos (no se pueden estimar a partir de los datos disponibles). La tabla enumera las reacciones adversas notificadas a 96 pacientes en estudios clínicos. Se puede esperar que aproximadamente el 10% de los pacientes experimenten reacciones adversas en el tratamiento a largo plazo.

Clase de órganos del sistema estándar MedDRA	Reacciones adversas	Frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Inhibición del factor VIII	Poco frecuentes (PTP)* Muy común (PUP)*
Trastornos del sistema nervioso	Jaqueca	Común
	Somnolencia	Común
Trastornos del oído y del laberinto	Vértigo (mareos)	Común
Trastornos de piel y tejido subcutáneo	Sarpullido	Común
	Prurito	Común
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Rigidez muscular y articular	Común
Trastornos generales y del sitio de administración	Eritema en el sitio de infusión, erupción cutánea o Dolor	Común
	Edema periférico	Común
	Escalofríos (rigores)	Común
	Fiebre (pirexia)	Común

* La frecuencia se basa en estudios con todos los productos de factor VIII que incluyeron pacientes con hemofilia A severa.

PTPs = pacientes tratados previamente, PUP = pacientes no tratados previamente.

En la experiencia posterior a la comercialización, se han reportado los siguientes efectos indeseables adicionales: estornudos, tos, irritación de garganta, dolor abdominal y malestar general.

Población pediátrica:

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

Interacciones:

No se han notificado interacciones de los productos con factor VIII de la coagulación humana con otros medicamentos.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Posología y método de administración

El tratamiento debe estar bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la hemofilia.

Monitoreo del tratamiento

Durante el curso del tratamiento, se recomienda la determinación adecuada de los niveles de factor VIII para guiar la dosis a administrar y la frecuencia de las infusiones repetidas. Los pacientes individuales pueden variar en su respuesta al factor VIII, demostrando diferentes vidas medias y recuperaciones. La dosis basada en el peso corporal puede requerir un ajuste en pacientes con bajo peso o sobrepeso.

En el caso de las intervenciones quirúrgicas mayores en particular, es indispensable un seguimiento preciso de la terapia de sustitución mediante análisis de coagulación (actividad del factor VIII plasmático).

Cuando se utiliza un ensayo de coagulación de una etapa basado en el tiempo de tromboplastina in vitro (aPTT) para determinar la actividad del factor VIII en las muestras de sangre de los pacientes, los resultados de la actividad del factor VIII plasmático pueden verse afectados significativamente tanto por el tipo de reactivo aPTT como por el estándar de referencia utilizado en el ensayo. También puede haber discrepancias significativas entre los resultados del ensayo obtenidos por el ensayo de coagulación de una etapa basado en aPTT y el ensayo cromogénico de acuerdo con Ph. Eur. Esto es de importancia particularmente cuando se cambia el laboratorio y / o los reactivos utilizados en el ensayo.

Posología:

La dosis y la duración de la terapia de sustitución dependen de la gravedad de la deficiencia del factor VIII, de la ubicación y extensión de la hemorragia y de la condición clínica del paciente.

El número de unidades de factor VIII administradas se expresa en Unidades Internacionales (UI), que están relacionadas con el estándar actual de concentración de la OMS para productos de factor VIII. La actividad del factor VIII en plasma se expresa como porcentaje (en relación con el plasma humano normal) o preferiblemente en UI (en relación con un estándar internacional para el factor VIII en plasma).

Una UI de actividad del factor VIII es equivalente a la cantidad de factor VIII en 1 ml de plasma humano normal.

Tratamiento bajo demanda

El cálculo de la dosis requerida de factor VIII se basa en el hallazgo empírico de que 1 UI de factor VIII por kg de peso corporal aumenta la actividad plasmática del factor VIII en un 2,2% - 2,7% de la actividad normal (2,2 - 2,7 UI /dl). La dosis requerida se determina utilizando la siguiente fórmula:

276

Acta No. 27 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Unidades requeridas = peso corporal (kg) x aumento deseado del factor VIII (%) o (UI/dl) x 0,4

La cantidad a administrar y la frecuencia de administración siempre deben orientarse a la eficacia clínica en el caso individual.

En el caso de los siguientes eventos hemorrágicos, la actividad del factor VIII no debe caer por debajo del nivel de actividad plasmática dado (en % de la I normal o UI/d) en el período correspondiente. La siguiente tabla se puede utilizar para guiar la dosificación en episodios hemorrágicos y cirugía:

Grado de hemorragia / Tipo de procedimiento quirúrgico	Nivel de factor VIII requerido (%) (UI/dL)	Frecuencia de las dosis (horas)/ Duración de la terapia (días)
Hemorragia		
Hemartrosis precoz, sangrado muscular o sangrado oral.	20-40	Repetir cada 12 a 24 horas. Al menos 1 día, hasta que se resuelva el episodio hemorrágico indicado por el dolor o se logre la cicatrización.
Hemartrosis más extensa, sangrado muscular o hematoma.	30-60	Repetir la infusión cada 12 a 24 horas durante 3 a 4 días o más hasta que se resuelvan el dolor y la discapacidad aguda.
Hemorragias potencialmente mortales.	60-100	Repetir la infusión cada 8 a 24 horas hasta que se resuelva la amenaza.

Cirugía		
Cirugía menor Incluida la extracción de dientes.	30-60	Cada 24 horas, al menos 1 día, hasta que se logre la curación.
Cirugía mayor	80-100 (pre y postoperatorio)	Repita la infusión cada 8 a 24 horas hasta la cicatrización adecuada de la herida, luego la terapia durante al menos otros 7 días para mantener una actividad del factor VIII del 30% al 60% (UI / dl).

Profilaxis

Para la profilaxis a largo plazo contra la hemorragia en pacientes con hemofilia A grave, las dosis habituales son de 20 a 40 UI de factor VIII por kg de peso corporal a intervalos de 2 a 3 días. En algunos casos, especialmente en pacientes más jóvenes, pueden ser necesarios intervalos de dosificación más cortos o dosis más altas.

Infusión continua

Antes de la cirugía, se debe realizar un análisis farmacocinético para obtener una estimación del aclaramiento.

La velocidad de perfusión inicial se puede calcular de la siguiente manera: $\text{Aclaramiento} \times \text{nivel de estado estacionario deseado} = \text{velocidad de perfusión (UI/kg/h)}$.

Después de las 24 horas iniciales de perfusión continua, el aclaramiento debe calcularse nuevamente todos los días utilizando la ecuación de estado estacionario con el nivel medido y la velocidad conocida de infusión.

Población Pediátrica

Niños menores de 6 años

La dosis recomendada es de 17 a 30 UI/kg. Esta se puede administrar hasta 3 veces a la semana para prevenir el sangrado.

Niños mayores de 6 años

Hay datos muy limitados sobre el uso de Optivate en niños de 6 a 11 años. La dosis y la frecuencia recomendadas para niños y adolescentes de 6 a 17 años son las recomendadas para adultos. Se recomienda el monitoreo de los niveles mínimos para los pacientes en profilaxis.

Método de administración Uso intravenoso.

Optivate debe administrarse a una velocidad no superior a 3 mL por minuto.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 17.5.0.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto y la información para prescribir.

En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 7 del producto Optivate se considera que:

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

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

3.6.2 ERITROMAX ® 10000 U.I.

Expediente : 20013654
Radicado : 20221121913 / 20241160918
Fecha : 27/06/2024
Interesado : Blau Farmacéutica S.A

Composición: Cada ampolla contiene 10000 UI de Eritropoyetina Humana Recombinante (Epoetin Alfa)

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

- Anemia asociada a insuficiencia renal crónica.
- Anemia debida a zidovudina en pacientes con VIH
- Anemia debida a quimioterapia en pacientes con cáncer
- Reducción de transfusión alogénica

279

Acta No. 27 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2024006332 emitido mediante Acta No. 04 del 2023, numeral 3.6.2. SEMNNIMB, con el fin de continuar con la aprobación del producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos solicitados en el Auto No. 2024006332 emitido mediante Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB, numeral 3.6.2., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda continuar con el proceso de actualización del Registro Sanitario para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que la información permite concluir que no se han presentado cambios que impliquen una valoración del balance riesgo / beneficio desfavorable para el producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición: Cada ampolla contiene 10000 UI de Eritropoyetina Humana Recombinante (Epoetin Alfa)

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

- Anemia asociada a insuficiencia renal crónica.
- Anemia debida a zidovudina en pacientes con VIH
- Anemia debida a quimioterapia en pacientes con cáncer
- Reducción de transfusión alogénica

Contraindicaciones:

- Hipertensión no controlada.
- Aplasia de células rojas asociadas a eritropoyetina o sus análogos.
- Hipersensibilidad a la eritropoyetina.

Precauciones y advertencias:

Advertencias:

Si es observado el desarrollo de hipertensión se debe excluir la sobrecarga de fluidos y se debe prescribir drogas antihipertensivas, de preferencia vasodilatadores periféricos. Si ocurrieran encefalopatías debido a la hipertensión aguda (con o sin convulsiones), debe ser realizado un tratamiento antihipertensivo agresivo y el tratamiento con Eritromax® deberá ser interrumpido; luego de controlada la hipertensión, y si fuera recomendada la continuación del tratamiento con eritropoyetina, su administración deberá ser reestablecida con bajas dosis (15-20 UI/kg, tres veces a la semana) y bajo control médico y monitoreo riguroso de la hemoglobina y de la presión sanguínea. si la hipertensión permaneciera bajo control, el tratamiento podrá continuar hasta que la hemoglobina

alcance valores entre 10-12 g/dl. No se recomienda su uso en anemias intensas que requieren de corrección del volumen globular.

El tratamiento debe ser individualizado y utilizar la dosis más baja de este medicamento para reducir la necesidad de transfusiones de glóbulos rojos en este tipo de pacientes con el fin de evitar el aumento del riesgo de acontecimientos cardiovasculares graves.

Precauciones:

En pacientes con hipertensión arterial incontrolable, con enfermedad isquémica y/o antecedentes de convulsiones y pérdida de la memoria, este medicamento deberá ser administrado con extremo cuidado, y solamente con un monitoreo clínico riguroso, incluyendo evidencia de aumento de hipertensión.

Durante el tratamiento con Eritromax®, debe ser controlada la presión arterial, los electrolitos de la sangre, las plaquetas y la hemoglobina. Las plaquetas pueden crecer moderadamente durante el tratamiento inicial. Si la presión arterial comenzara a aumentar, eventualmente acompañada de dolor de cabeza, se debe realizar un tratamiento agresivo antihipertensivo.

Los pacientes con dificultad para controlar la presión arterial deben ser tratados clínicamente hasta que adquieran un adecuado control de la presión sanguínea.

Durante el tratamiento con este medicamento, la hemoglobina debe ser controlada, por lo menos 1-2 veces a la semana, hasta que alcance un nivel estable de 10-12 g/dl; una vez que la hemoglobina se estabilice a un valor deseado, debe ser controlada semanalmente.

Durante el tratamiento de la anemia, puede ocurrir aumento del apetito asociado a un aumento del potasio. Si durante la diálisis se observa la hipercalemia, se debe ajustar la dieta y el régimen de diálisis. Si es observado un aumento de la viscosidad sanguínea debido a un aumento de la masa circulante de glóbulos rojos, puede ser exigida una adición en la demanda de heparina.

Reacciones adversas:

Los datos que se disponen en la actualidad indican que este producto es, en general, bien aceptado. Los efectos adversos que fueron descritos no son necesariamente atribuidos a la terapia con eritropoyetina. Se ha descrito como efecto secundario: hipertensión, trombosis, síntomas “flu-like” (similares a los de la gripe), hipercalemia.

Uso para personas de más de 65 años de edad:

No fueron establecidas la seguridad y eficacia de eritropoyetina humana recombinante en ancianos.

Niños:

No fueron establecidas la seguridad y eficacia de eritropoyetina humana recombinante en niños.

Uso durante el embarazo y lactación:

Durante la gestación y lactación, este medicamento deberá ser administrado solamente en casos de extrema necesidad. No se conoce los efectos de la administración de eritropoyetina durante este período sobre el feto o recién nacido, o sobre la capacidad reproductiva.

Interacciones:

Las interacciones medicamentosas mencionadas a continuación fueron seleccionadas en vista de su potencial clínico (no ocurren necesariamente). Nota: Combinaciones que contengan alguno de esos medicamentos, pueden interactuar con la eritropoyetina.

Agentes antihipertensivos: La eritropoyetina aumenta la presión sanguínea, posiblemente el nivel de hipertensión, especialmente cuando el hematocrito crece rápidamente, se aconseja la administración de una terapia antihipertensiva más intensiva (aumento en la dosis, administración adicional y/o medicamentos más potentes), como un control en la presión sanguínea. **Heparina:** Un aumento en la dosis de heparina puede ser exigida en pacientes que reciben hemodiálisis, porque la eritropoyetina humana recombinante aumenta el volumen celular sanguíneo, que puede llevar a la coagulación en el dializador y/o acceso vascular. **Suplementos de hierro:** Algunos médicos recomiendan la suplementación de hierro por vía oral o, endovenosa, así como el dextrano, por aumentar la eritropoyesis.

Vía de administración: Intravenosa, subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Dosis inicial:

Para el tratamiento inicial, cuando sea necesario, la dosis deberá ser aumentada de 15- 25 U.I./Kg tres veces a la semana, con intervalos de 2 semanas, o mejor, después de dos semanas del tratamiento inicial, a 40-55 U.I./Kg tres veces a la semana, y si necesario aumentar, llegar a 60-75 U.I./Kg hasta alcanzar un nivel óptimo de hemoglobina de 10-12 g/dL (hematocrito 30-35%).

Los niveles de hierro deben ser analizados antes y durante el tratamiento. En caso de deficiencia de hierro se puede administrar hierro por vía oral o intravenosa. Las reservas de hierro pueden bajar de forma rápida al iniciar el tratamiento y normalmente, el nivel de hierro ferritina debe ser mantenido cerca de 100 ng/mL, antes y durante el tratamiento.

Si la hemoglobina del paciente aumentar muy rápidamente (cerca de 2 g/dL a la semana), el tratamiento con ERITROMAX® debe ser reducido o suspendido y reiniciado con dosis menores, cuando son restablecidos los niveles deseados.

Antes de iniciar el tratamiento, deberán ser tenidos en cuenta otras causas de anemia (deficiencia de vitamina B12 o ácido fólico, intoxicación con aluminio, deficiencia de hierro, infecciones, etc), caso contrario, la eficiencia de la eritropoyetina no puede ser garantizada. El límite máximo de la dosis de este medicamento, de 225 U.I./Kg a la semana, no debe jamás ser sobrepasado sin ser analizados previamente otros factores que pueden contribuir para la falta de respuesta de la eritropoyesis. Los pacientes con medula ósea funcional, reservas de hierro y exenta de infecciones, normalmente responden al tratamiento con 50 U.I./Kg (o menos) tres veces a la semana y llegan a los niveles esperados en 3-6 semanas.

Tratamiento prolongado:

Se recomienda una dosis media de mantenimiento de 60-100 U.I./Kg a la semana, dividida en 2 a 3 dosis. Una vez que la dosis de mantenimiento es establecida, el hematocrito/hemoglobina debe ser analizado semanalmente. Si la respuesta hematológica indica la necesidad de una dosis de mantenimiento que exceda a 100-125 U.I./Kg a la semana, se debe analizar detalladamente el nivel de hierro, pérdida de sangre, condiciones inflamatorias infecciones, exceso de aluminio y otras causas de hipoplasia de medula ósea y entonces solamente así la dosis de ERITROMAX® podrá ser aumentada en niveles escalonados de 15-25 U.I./Kg por dosis durante un período de 3-4 semanas, bajo la supervisión de un médico. No se recomienda exceder 200 U.I./Kg tres veces a la semana. En pacientes con reservas bajas de hierro, o con infecciones, o con intoxicación por aluminio, el efecto de la eritropoyetina puede ser retardado o reducido.

Sobredosis:

La dosis máxima que puede ser administrada en dosis única o múltiples dosis no fue determinada.

Dosis mayores que 1.500 U.I./Kg por tres o cuatro semanas fueron administradas sin ser observado efecto tóxico directo. La terapia con ERITROMAX® puede resultar en policitemia si el hematocrito no es cuidadosamente monitoreado y la dosis apropiadamente ajustada. Si el valor del hematocrito excediera los niveles esperados, el tratamiento con ERITROMAX® podrá ser interrumpido temporalmente hasta volver a los valores propuestos; la terapia podrá ser mantenida utilizándose dosis bajas. Una flebotomía podrá ser indicada en caso de constatare un nivel muy elevado de hemoglobina y/o hematocrito.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 17.2.0.0.N10 Numeral b

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto allegado mediante radicado No. 20221121913

En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 02 del producto Eritromax se considera que:

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

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

3.6.3 ERITROMAX® 2000 U.I. / 0.5 ML

Expediente : 19960162
Radicado : 20221121444 / 20241163274
Fecha : 2/07/2024
Interesado : Blau Farmacéutica S.A.

Composición: Cada ampolla contiene 2000 UI de Eritropoyetina Humana Recombinante (Epoetin Alfa)

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

- Anemia asociada a insuficiencia renal crónica.
- Anemia debida a zidovudina en pacientes con VIH
- Anemia debida a quimioterapia en pacientes con cáncer
- Reducción de transfusión alogénica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2024006335 emitido mediante Acta No. 04 del 2023, numeral 3.6.1. SEMNNIMB, con el fin de continuar con la aprobación del producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos solicitados en el Auto No. 2024006335 emitido mediante Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB, numeral 3.6.1., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda continuar con el proceso de actualización del Registro Sanitario para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que la información permite concluir que

no se han presentado cambios que impliquen una valoración del balance riesgo / beneficio desfavorable para el producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición: Cada ampolla contiene 2000 UI de Eritropoyetina Humana Recombinante (Epoetin Alfa)

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

- Anemia asociada a insuficiencia renal crónica.
- Anemia debida a zidovudina en pacientes con VIH
- Anemia debida a quimioterapia en pacientes con cáncer
- Reducción de transfusión alogénica

Contraindicaciones:

- Hipertensión no controlada.
- Aplasia de células rojas asociadas a eritropoyetina o sus análogos.
- Hipersensibilidad a la eritropoyetina.

Precauciones y advertencias:

Advertencias:

Si es observado el desarrollo de hipertensión se debe excluir la sobrecarga de fluidos y se debe prescribir drogas antihipertensivas, de preferencia vasodilatadores periféricos. Si ocurrieran encefalopatías debido a la hipertensión aguda (con o sin convulsiones), debe ser realizado un tratamiento antihipertensivo agresivo y el tratamiento con Eritromax® deberá ser interrumpido; luego de controlada la hipertensión, y si fuera recomendada la continuación del tratamiento con eritropoyetina, su administración deberá ser reestablecida con bajas dosis (15-20 UI/kg, tres veces a la semana) y bajo control médico y monitoreo riguroso de la hemoglobina y de la presión sanguínea. si la hipertensión permaneciera bajo control, el tratamiento podrá continuar hasta que la hemoglobina alcance valores entre 10-12 g/dl. No se recomienda su uso en anemias intensas que requieren de corrección del volumen globular.

El tratamiento debe ser individualizado y utilizar la dosis más baja de este medicamento para reducir la necesidad de trasfusiones de glóbulos rojos en este tipo de pacientes con el fin de evitar el aumento del riesgo de acontecimientos cardiovasculares graves.

Precauciones:

En pacientes con hipertensión arterial incontrolable, con enfermedad isquémica y/o antecedentes de convulsiones y pérdida de la memoria, este medicamento deberá ser

administrado con extremo cuidado, y solamente con un monitoreo clínico riguroso, incluyendo evidencia de aumento de hipertensión.

Durante el tratamiento con Eritromax®, debe ser controlada la presión arterial, los electrolitos de la sangre, las plaquetas y la hemoglobina. Las plaquetas pueden crecer moderadamente durante el tratamiento inicial. Si la presión arterial comenzara a aumentar, eventualmente acompañada de dolor de cabeza, se debe realizar un tratamiento agresivo antihipertensivo.

Los pacientes con dificultad para controlar la presión arterial deben ser tratados clínicamente hasta que adquieran un adecuado control de la presión sanguínea.

Durante el tratamiento con este medicamento, la hemoglobina debe ser controlada, por lo menos 1-2 veces a la semana, hasta que alcance un nivel estable de 10-12 g/dl; una vez que la hemoglobina se estabilice a un valor deseado, debe ser controlada semanalmente.

Durante el tratamiento de la anemia, puede ocurrir aumento del apetito asociado a un aumento del potasio. Si durante la diálisis se observa la hipercalemia, se debe ajustar la dieta y el régimen de diálisis. Si es observado un aumento de la viscosidad sanguínea debido a un aumento de la masa circulante de glóbulos rojos, puede ser exigida una adición en la demanda de heparina.

Reacciones adversas:

Los datos que se disponen en la actualidad indican que este producto es, en general, bien aceptado. Los efectos adversos que fueron descritos no son necesariamente atribuidos a la terapia con eritropoyetina. Se ha descrito como efecto secundario: hipertensión, trombosis, síntomas “flu-like” (similares a los de la gripe), hipercalemia.

Uso para personas de más de 65 años de edad:

No fueron establecidas la seguridad y eficacia de eritropoyetina humana recombinante en ancianos.

Niños:

No fueron establecidas la seguridad y eficacia de eritropoyetina humana recombinante en niños.

Uso durante el embarazo y lactación:

Durante la gestación y lactación, este medicamento deberá ser administrado solamente en casos de extrema necesidad. No se conoce los efectos de la administración de eritropoyetina durante este período sobre el feto o recién nacido, o sobre la capacidad reproductiva.

Interacciones:

Las interacciones medicamentosas mencionadas a continuación fueron seleccionadas en vista de su potencial clínico (no ocurren necesariamente). Nota: Combinaciones que contengan alguno de esos medicamentos, pueden interactuar con la eritropoyetina.

Agentes antihipertensivos: La eritropoyetina aumenta la presión sanguínea, posiblemente el nivel de hipertensión, especialmente cuando el hematocrito crece rápidamente, se aconseja la administración de una terapia antihipertensiva más intensiva (aumento en la dosis, administración adicional y/o medicamentos más potentes), como un control en la presión sanguínea. **Heparina:** Un aumento en la dosis de heparina puede ser exigida en pacientes que reciben hemodiálisis, porque la eritropoyetina humana recombinante aumenta el volumen celular sanguíneo, que puede llevar a la coagulación en el dializador y/o acceso vascular. **Suplementos de hierro:** Algunos médicos recomiendan la suplementación de hierro por vía oral o, endovenosa, así como el dextrano, por aumentar la eritropoyesis.

Vía de administración: Intravenosa, subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Dosis inicial:

Para el tratamiento inicial, cuando sea necesario, la dosis deberá ser aumentada de 15- 25 U.I./Kg tres veces a la semana, con intervalos de 2 semanas, o mejor, después de dos semanas del tratamiento inicial, a 40-55 U.I./Kg tres veces a la semana, y si necesario aumentar, llegar a 60-75 U.I./Kg hasta alcanzar un nivel óptimo de hemoglobina de 10-12 g/dL (hematocrito 30-35%).

Los niveles de hierro deben ser analizados antes y durante el tratamiento. En caso de deficiencia de hierro se puede administrar hierro por vía oral o intravenosa. Las reservas de hierro pueden bajar de forma rápida al iniciar el tratamiento y normalmente, el nivel de hierro ferritina debe ser mantenido cerca de 100 ng/mL, antes y durante el tratamiento.

Si la hemoglobina del paciente aumentar muy rápidamente (cerca de 2 g/dL a la semana), el tratamiento con ERITROMAX® debe ser reducido o suspendido y reiniciado con dosis menores, cuando son restablecidos los niveles deseados.

Antes de iniciar el tratamiento, deberán ser tenidos en cuenta otras causas de anemia (deficiencia de vitamina B12 o ácido fólico, intoxicación con aluminio, deficiencia de hierro, infecciones, etc), caso contrario, la eficiencia de la eritropoyetina no puede ser garantizada. El límite máximo de la dosis de este medicamento, de 225 U.I./Kg a la semana, no debe jamás ser sobrepasado sin ser analizados previamente otros factores que pueden contribuir para la falta de respuesta de la eritropoyesis. Los pacientes con medula ósea funcional, reservas de hierro y exenta de infecciones, normalmente responden al tratamiento con 50 U.I./Kg (o menos) tres veces a la semana y llegan a los niveles esperados en 3-6 semanas.

Tratamiento prolongado:

Se recomienda una dosis media de mantenimiento de 60-100 U.I./Kg a la semana, dividida en 2 a 3 dosis. Una vez que la dosis de mantenimiento es establecida, el hematocrito/hemoglobina debe ser analizado semanalmente. Si la respuesta hematológica indica la necesidad de una dosis de mantenimiento que exceda a 100-125 U.I./Kg a la semana, se debe analizar detalladamente el nivel de hierro, pérdida de sangre, condiciones inflamatorias infecciones, exceso de aluminio y otras causas de hipoplasia de medula ósea y entonces solamente así la dosis de ERITROMAX® podrá ser aumentada en niveles escalonados de 15-25 U.I./Kg por dosis durante un período de 3-4 semanas, bajo la supervisión de un médico. No se recomienda exceder 200 U.I./Kg tres veces a la semana. En pacientes con reservas bajas de hierro, o con infecciones, o con intoxicación por aluminio, el efecto de la eritropoyetina puede ser retardado o reducido.

Sobredosis:

La dosis máxima que puede ser administrada en dosis única o múltiples dosis no fue determinada.

Dosis mayores que 1.500 U.I./Kg por tres o cuatro semanas fueron administradas sin ser observado efecto tóxico directo. La terapia con ERITROMAX® puede resultar en policitemia si el hematocrito no es cuidadosamente monitoreado y la dosis apropiadamente ajustada. Si el valor del hematocrito excediera los niveles esperados, el tratamiento con ERITROMAX® podrá ser interrumpido temporalmente hasta volver a los valores propuestos; la terapia podrá ser mantenida utilizándose dosis bajas. Una flebotomía podrá ser indicada en caso de constatarse un nivel muy elevado de hemoglobina y/o hematocrito.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 17.2.0.0.N10 Numeral b

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto allegado mediante Radicado No. 20221121444.

En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 02 del producto Eritromax 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

288

Acta No. 27 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

actualizado para presentar a requerimiento del Invima, por último, se debe informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

3.6.4 ONCASPAR ®3750 UI

Expediente : 20105447
Radicado : 20221124402 / 20241166293
Fecha : 04/07/2024
Interesado : LES LABORATOIRES SERVIER

Composición: Cada mL de solución contiene 750 unidades (U)** de Pegaspargasa*

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Oncaspar (pegaspargasa) está indicado como agente alternativo en el tratamiento antineoplásico combinado de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) en pacientes pediátricos desde recién nacidos hasta adolescentes de 18 años de edad, y en pacientes adultos.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2024006338 emitido mediante Acta No. 04 del 2023, numeral 3.6.3. SEMNNIMB, con el fin de continuar con la aprobación del producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la información allegada en los Radicados 20221124402 / 20241166293 referentes al producto Oncaspar® 750 UI, principio activo Pegaspargasa en concentración de 750 unidades (U)/mL de solución, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos encuentra que el interesado responde el auto de requerimiento del Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB, numeral 3.6.3., en la cual presenta información para prescribir, siguiendo los lineamientos dados por el INVIMA y otras respuestas para el grupo de calidad y el grupo de legal y administrativo.

Una vez revisada la información la Sala considera que la respuesta es satisfactoria, por lo que recomienda aprobar la información farmacológica, información para prescribir (RCP) V.01.2022 e inserto versión 11.2020.

Composición: Cada mL de solución contiene 750 unidades (U)** de Pegaspargasa*

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Oncaspar (pegaspargasa) está indicado como agente alternativo en el tratamiento antineoplásico combinado de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) en pacientes

pediátricos desde recién nacidos hasta adolescentes de 18 años de edad, y en pacientes adultos.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes
Insuficiencia hepática grave (bilirrubina > 3 veces el límite superior de la normalidad [LSN]; transaminasas > 10 veces el LSN).
Antecedentes de trombosis grave con un tratamiento anterior con L-asparaginasa.
Antecedentes de pancreatitis, incluida pancreatitis relacionada con un tratamiento anterior con L- asparaginasa
Antecedentes de acontecimientos hemorrágicos graves con un tratamiento anterior con L- asparaginasa

Precauciones y advertencias:

Trazabilidad

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

Anticuerpos contra la asparaginasa

Los anticuerpos antiasparaginasa se pueden asociar a niveles bajos de actividad de asparaginasa debido a la potencial actividad neutralizante de estos anticuerpos. En estos casos se debe plantear el cambio a una preparación distinta de asparaginasa.

Se puede medir la actividad de la asparaginasa en suero o plasma con el fin de descartar una reducción acelerada de la actividad de la asparaginasa.

Hipersensibilidad

Durante el tratamiento pueden aparecer reacciones de hipersensibilidad a la pegaspargasa, incluida la anafilaxia que puede poner en riesgo la vida, incluso en pacientes con hipersensibilidad conocida a formulaciones de asparaginasa derivadas de *E. coli*. Otras reacciones de hipersensibilidad pueden incluir angioedema, hinchazón labial, hinchazón ocular, eritema, presión arterial disminuida, broncoespasmo, disnea, prurito y erupción cutánea.

Como medida de precaución habitual se debe supervisar al paciente durante una hora después de la administración y disponer del equipo de reanimación cardiopulmonar y otras medidas adecuadas para hacer frente a la anafilaxia (epinefrina, oxígeno, corticosteroides por vía intravenosa, etc.). Se debe interrumpir el tratamiento con Oncaspar en pacientes con reacciones de hipersensibilidad graves. En función de la intensidad de los síntomas, puede estar indicado como contramedida el uso de antihistamínicos, corticosteroides y vasopresores.

Efectos pancreáticos

Se ha notificado pancreatitis, incluida pancreatitis hemorrágica o necrotizante con consecuencias mortales, en pacientes que han recibido Oncaspar.

Se debe informar a los pacientes sobre los signos y síntomas característicos de la pancreatitis que, si no se trata, puede resultar mortal.

Si se tiene sospecha de pancreatitis, se debe interrumpir el tratamiento con Oncaspar; si se confirma que existe pancreatitis, no podrá retomarse el tratamiento con Oncaspar.

Se debe realizar un seguimiento frecuente de los niveles de amilasa o lipasa en suero para detectar signos iniciales de inflamación del páncreas. Dado que puede producirse alteración de la tolerancia a la glucosa con el uso concomitante de Oncaspar con prednisona, debe realizarse un seguimiento de los niveles de glucosa en sangre.

Coagulopatía

En pacientes a los que se administre pegaspargasa pueden aparecer episodios graves de trombosis, como trombosis del seno sagital superior. Se debe interrumpir el tratamiento con Oncaspar en pacientes con episodios graves de trombosis.

En pacientes en tratamiento con pegaspargasa puede producirse un aumento del tiempo de protrombina (TP), aumento del tiempo parcial de tromboplastina (TPT) e hipofibrinogenemia. Se deben vigilar los parámetros de coagulación al inicio y de manera periódica durante y después del tratamiento, en especial si se están usando de forma simultánea otros medicamentos con efectos anticoagulantes, como el ácido acetilsalicílico y fármacos antiinflamatorios no esteroideos, o si se administra de forma concomitante un régimen de quimioterapia que incluye metotrexato, daunorrubicina y corticosteroides. Cuando haya un descenso significativo del fibrinógeno o deficiencia de antitrombina III (ATIII), se valorará el tratamiento de sustitución adecuado.

Osteonecrosis

En presencia de glucocorticoides, la osteonecrosis (necrosis avascular) es una posible complicación de hipercoagulabilidad observada en niños y adolescentes, con mayor incidencia en niñas. En consecuencia, se recomienda un seguimiento estrecho en pacientes pediátricos y adolescentes con el fin de detectar cualquier signo o síntoma clínico de osteonecrosis. El juicio clínico del médico prescriptor debe guiar la estrategia terapéutica de cada paciente en base a la evaluación individualizada del beneficio/riesgo, y según las guías estandarizadas del tratamiento de LLA y los principios de cuidados de apoyo.

Efectos hepáticos

El tratamiento combinado con Oncaspar y otros fármacos hepatotóxicos puede provocar hepatotoxicidad grave.

Se debe proceder con cautela cuando se administre Oncaspar combinado con medicamentos hepatotóxicos, especialmente si hay una insuficiencia hepática preexistente. Se debe supervisar a los pacientes para detectar cualquier cambio en los parámetros de la función hepática.

Puede existir un mayor riesgo de hepatotoxicidad en pacientes con cromosoma Filadelfia positivo en los que el tratamiento con inhibidores de la tirosina-cinasa (p. ej., imatinib) se combina con el tratamiento con L-asparaginasa. Esto se debe tener en cuenta a la hora de considerar el uso de Oncaspar en estas poblaciones de pacientes.

Debido al riesgo de hiperbilirrubinemia, se recomienda realizar un seguimiento de los niveles de bilirrubina antes de iniciar el tratamiento y antes de cada dosis.

Efectos en el sistema nervioso central

El tratamiento combinado con Oncaspar puede provocar toxicidad del sistema nervioso central. Se han notificado casos de encefalopatía (incluido síndrome de leucoencefalopatía reversible posterior).

El tratamiento con Oncaspar puede provocar signos y síntomas en el sistema nervioso central que se manifiestan como somnolencia, confusión y convulsiones. Se debe realizar un seguimiento exhaustivo de los pacientes para detectar estos síntomas cuando Oncaspar se utiliza junto con medicamentos neurotóxicos, como vincristina y metotrexato.

Mielosupresión

La pegaspargasa puede causar mielosupresión, de forma directa o indirecta (alterando los efectos mielosupresores de otros agentes, como metotrexato o 6-mercaptopurina). En consecuencia, el uso de Oncaspar podría aumentar el riesgo de contraer infecciones.

La disminución en el número de linfoblastos circulantes a veces es bastante acusada, y los recuentos de leucocitos normales o muy bajos son frecuentes en los primeros días desde el inicio del tratamiento.

Esto puede ir asociado a un aumento significativo del nivel del ácido úrico en suero. Puede aparecer nefropatía por ácido úrico. Para hacer seguimiento del efecto terapéutico, se deben monitorizar atentamente el recuento en sangre periférica y la médula ósea en el paciente.

Hiperamonemia

La asparaginasa facilita la conversión rápida de asparagina y glutamina a ácido aspártico y ácido glutámico, con amoníaco como producto derivado compartido de ambas reacciones.

Por lo tanto, la administración intravenosa de asparaginasa puede hacer que los niveles de amoníaco en suero aumenten de forma considerable tras la administración.

Los síntomas de hiperamonemia suelen ser de carácter transitorio y pueden incluir: náuseas, vómitos, cefalea, mareos y erupción cutánea. En los casos graves, puede desarrollarse encefalopatía con o sin insuficiencia hepática, especialmente en los adultos mayores, que puede poner en riesgo la vida o causar la muerte. En caso de síntomas de hiperamonemia, deben supervisarse rigurosamente los niveles de amoníaco.

Método anticonceptivo

Se debe utilizar un método anticonceptivo no oral eficaz durante el tratamiento con Oncaspar y, como mínimo, en los 6 meses siguientes a la finalización del tratamiento con Oncaspar. Debido a que no puede descartarse una interacción indirecta entre los anticonceptivos orales y la pegaspargasa, el uso de anticonceptivos orales no se considera un método de anticoncepción aceptable.

Contenido de sodio

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

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas que se indican en esta sección proceden de datos de estudios y de la experiencia poscomercialización con Oncaspar en pacientes con LLA. El perfil de seguridad se basa en estudios aleatorizados, controlados, prospectivos, sin enmascaramiento y multicéntricos (estudios DFCI 11-001 y AALL07P4). También se han tenido en cuenta estudios en los que se administró Oncaspar por vía intramuscular (estudios CCG-1962 y CCG-1991) para determinar el perfil de seguridad.

Las reacciones adversas más comunes con Oncaspar (observadas en al menos 2 estudios con una frecuencia de > 10%) incluyeron, entre otras: alanina aminotransferasa elevada, aspartato aminotransferasa elevada, bilirrubina en sangre elevada, tiempo de tromboplastina parcial activada prolongado, hipertrigliceridemia, hiperglucemia y neutropenia febril.

Las reacciones adversas graves más comunes con Oncaspar (de grado 3 o 4) observadas en los estudios DFCI 11-001 y AALL07P4 con una frecuencia de > 5 % incluyeron, entre

otras: alanina aminotransferasa elevada, aspartato aminotransferasa elevada, bilirrubina en sangre elevada, neutropenia febril, hiperglucemia, lipasa elevada y pancreatitis.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas y sus frecuencias se indican en la Tabla 1. Las frecuencias se definen según el convenio siguiente: 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 ($< 1/10.000$), 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 intervalo de frecuencia.

Tabla 1: Reacciones adversas notificadas con el tratamiento con Oncaspar

Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA	Reacción adversa
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes: neutropenia febril Frecuentes: anemia, coagulopatía Frecuencia no conocida: insuficiencia de médula ósea

Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes: pancreatitis, diarrea, dolor abdominal, náuseas Frecuentes: vómitos, estomatitis, ascitis Raras: pancreatitis necrosante, pancreatitis hemorrágica Frecuencia no conocida: pseudoquiste pancreático, parotiditis*
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuencia no conocida: pirexia
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes: hepatotoxicidad, hígado graso Raras: necrosis hepática, ictericia, colestasis, insuficiencia hepática.
Trastornos del sistema inmunológico	Muy frecuentes: hipersensibilidad, urticaria, reacción anafiláctica Frecuencia no conocida: shock anafiláctico
Infecciones e infestaciones	Frecuentes: infecciones, sepsis
Exploraciones complementarias	Muy frecuentes: peso disminuido, hipoalbuminemia, alanina aminotransferasa elevada, aspartato aminotransferasa elevada, hipertrigliceridemia, fibrinógeno en sangre disminuido, lipasa elevada, amilasa elevada, tiempo de tromboplastina parcial activada prolongado, bilirrubina en sangre elevada Frecuentes: tiempo de protrombina prolongado, razón normalizada internacional aumentada, hipopotasemia, colesterol en sangre aumentado, hipofibrinogenemia, gamma-glutamyl transferasa elevada Frecuencia no conocida: urea elevada en sangre, anticuerpos antipegaspargasa, recuento de neutrófilos disminuido, recuento de plaquetas disminuido, hiperamonemia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes: apetito disminuido, hiperglucemia Frecuentes: hiperlipidemia, hipercolesterolemia Frecuencia no conocida: cetoacidosis diabética, hipoglucemia
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes: dolor en las extremidades Frecuencia no conocida: osteonecrosis (ver secciones 4.4 y 4.5)
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes: crisis convulsivas, neuropatía periférica motora, síncope Raras: síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible Frecuencia no conocida: somnolencia, temblor*
Trastornos psiquiátricos	Frecuencia no conocida: estado de confusión
Trastornos renales y urinarios	Frecuencia no conocida: insuficiencia renal aguda*
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes: hipoxia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes: sarpullido Frecuencia no conocida: necrólisis epidérmica tóxica*
Trastornos vasculares	Muy frecuentes: embolia** Frecuentes: trombosis*** Frecuencia no conocida: accidente cerebrovascular, hemorragia, trombosis del seno sagital superior

* Reacciones adversas observadas con otras asparaginásas de la misma clase

** Se observaron casos de embolia pulmonar, trombosis venosa, trombosis venosa en extremidades y tromboflebitis superficial en DFCI 11-001

*** Leyenda: Trombosis del SNC

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Se han observado las siguientes reacciones adversas en asociación con el tratamiento con pegaspargasa. Aunque no se han asociado específicamente con el uso de pegaspargasa, se pueden producir con el uso de Oncaspar.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Oncaspar puede provocar mielosupresión leve o moderada y esto puede afectar a las tres líneas celulares sanguíneas.

Aproximadamente la mitad de todas las hemorragias y trombosis graves afectan a los vasos sanguíneos cerebrales y pueden dar lugar a apoplejía, crisis, cefaleas o pérdida de la consciencia.

Trastornos del sistema nervioso

Oncaspar puede provocar disfunciones del sistema nervioso central que se manifiestan como convulsiones y, con menor frecuencia, como estado de confusión o somnolencia (leve trastorno de la consciencia).

En casos raros puede aparecer síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR).

En casos muy raros se ha notificado temblor leve en los dedos de la mano.

Trastornos gastrointestinales

Aproximadamente la mitad de los pacientes manifiesta reacciones gastrointestinales leves o moderadas como inapetencia, náuseas, vómitos, calambres abdominales, diarrea y pérdida de peso.

Con frecuencia puede aparecer pancreatitis aguda. Se ha notificado de manera aislada la formación de pseudoquistes (hasta cuatro meses después del último tratamiento).

La pancreatitis hemorrágica o necrotizante se da de forma muy rara. Se ha descrito un solo caso de pancreatitis acompañado de parotiditis aguda con el tratamiento con L-asparaginasa. En casos aislados, se ha notificado pancreatitis hemorrágica o necrotizante con desenlace mortal.

El nivel de amilasa sérica puede elevarse durante y también después de terminarse el tratamiento con Oncaspar.

Trastornos renales y urinarios

En casos raros, puede manifestarse insuficiencia renal aguda durante el tratamiento con pautas que incluyan L-asparaginasa.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Puede haber reacciones alérgicas cutáneas. Se ha descrito un caso de necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell) asociado a la L-asparaginasa.

Trastornos endocrinos

Son frecuentes las alteraciones en la función endocrina del páncreas y estas se presentan principalmente como anomalías en el metabolismo de la glucosa. Se ha descrito tanto cetoacidosis diabética como hiperglucemia hiperosmótica que, generalmente, reaccionan a la administración de insulina.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Se observó una alteración en los niveles de lípidos en suero y son muy frecuentes los cambios en los valores lipídicos séricos, en la mayoría de los casos sin síntomas clínicos.

Con frecuencia aparece un aumento de la urea en sangre, independiente de la dosis y que casi siempre indica un desajuste metabólico prerrenal.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Puede aparecer pirexia tras la inyección, lo que normalmente remite de manera espontánea.

Trastornos del sistema inmunológico

Se han detectado anticuerpos específicos frente a pegaspargasa; de manera poco frecuente, dichos anticuerpos iban asociados a reacciones de hipersensibilidad. También se registraron anticuerpos neutralizantes con capacidad de reducir la eficacia clínica.

Durante el tratamiento pueden aparecer reacciones de hipersensibilidad a Oncaspar, que incluyen anafilaxia potencialmente mortal, angioedema, hinchazón de los labios, hinchazón de los ojos, eritema, presión arterial disminuida, broncoespasmo, disnea, prurito y erupción cutánea.

Trastornos hepatobiliares

Es frecuente la alteración de los parámetros hepáticos. Se observa un aumento independiente de la dosis en los niveles de transaminasas séricas y de bilirrubina sérica.

Con mucha frecuencia puede aparecer esteatosis hepática. Se han notificado casos raros de colestasis, ictericia, necrosis hepatocítica e insuficiencia hepática con desenlace mortal.

La alteración de la síntesis proteica puede derivar en un descenso de las proteínas séricas. En la mayoría de los pacientes se produce un descenso independiente de la dosis en la albúmina sérica durante el tratamiento.

El tipo de reacciones adversas con Oncaspar es similar al de L-asparaginasa no pegilada (por ejemplo, la asparaginasa natural de *E. coli*).

Interacciones:

El descenso de las proteínas séricas provocado por la pegaspargasa puede aumentar la toxicidad de otros medicamentos que se unen a proteínas.

Además, al inhibir la síntesis proteica y la división celular, la pegaspargasa puede afectar al mecanismo de acción de otras sustancias que requieren la división celular para producir su efecto, por ejemplo, el metotrexato.

El metotrexato y la citarabina pueden interactuar de manera distinta con Oncaspar: la administración previa de estos fármacos puede aumentar el efecto de la pegaspargasa de manera sinérgica. Si se administran después de la pegaspargasa, el efecto de esta puede debilitarse de manera antagónica.

La pegaspargasa puede interferir en el metabolismo y la eliminación de otros medicamentos debido a sus efectos en la síntesis proteica y la función hepática, así como a su uso combinado con otros medicamentos quimioterapéuticos que interactúan con las enzimas CYP.

El uso de Oncaspar puede producir fluctuación en los factores de coagulación. Esto puede favorecer una tendencia a la hemorragia y/o la trombosis. Por tanto, se debe proceder con cautela a la hora de administrar de manera conjunta anticoagulantes como cumarina, heparina, dipiridamol, ácido acetilsalicílico o medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, o cuando se administra un régimen de quimioterapia concomitante que incluye metotrexato, daunorrubicina y corticosteroides.

Cuando se administren glucocorticoides (por ejemplo, prednisona) y pegaspargasa de manera simultánea, pueden intensificarse las alteraciones en los parámetros de coagulación (por ejemplo, disminución del fibrinógeno y deficiencia de antitrombina III [ATIII]).

La pegaspargasa puede aumentar el riesgo de osteonecrosis inducida por glucocorticoides en niños y adolescentes cuando ambos tratamientos se administran simultáneamente, con una mayor incidencia observada en niñas, por un aumento potencial en la exposición a dexametasona.

El tratamiento inmediatamente anterior o simultáneo con vincristina puede aumentar la toxicidad de la pegaspargasa. La administración de Oncaspar antes de vincristina puede aumentar la neurotoxicidad de vincristina. Por tanto, vincristina se debe administrar al menos 12 horas antes de la administración de Oncaspar a fin de disminuir la toxicidad.

No se puede descartar que exista una interacción indirecta entre la pegaspargasa y los anticonceptivos orales, ya que la hepatotoxicidad de la pegaspargasa puede perjudicar el aclaramiento hepático de los anticonceptivos orales. Por lo tanto, no se recomienda el uso concomitante de Oncaspar con anticonceptivos orales. En mujeres en edad fértil se debe utilizar otro método que no sea un anticonceptivo oral.

La vacunación simultánea con vacunas elaboradas con microorganismos vivos puede elevar el riesgo de contraer infecciones graves a causa de la actividad inmunosupresora de la pegaspargasa, la presencia de la enfermedad subyacente y la quimioterapia combinada. Por consiguiente, se debe dejar un intervalo no inferior a 3 meses desde que se termine el tratamiento antileucémico completo antes de administrar una vacuna elaborada con microorganismos vivos.

Vía de administración: Intramuscular o perfusión venosa

Dosificación y Grupo etario:

Posología

Oncaspar se administra normalmente como parte de protocolos de quimioterapia combinada junto a otros medicamentos antineoplásicos.

Pacientes pediátricos y adultos ≤ 21 años de edad

La dosis recomendada en pacientes con una superficie corporal (SC) $\geq 0,6 \text{ m}^2$ y ≤ 21 años de edad es de 2.500 U de pegaspargasa (lo que equivale a 3,3 ml de Oncaspar) / m^2 de superficie corporal cada 14 días.

Los niños con una superficie corporal $< 0,6 \text{ m}^2$ deben recibir 82,5 U de pegaspargasa (lo que equivale a 0,1 ml de Oncaspar) /kg de peso cada 14 días.

Adultos > 21 años de edad

A no ser que se prescriba de otra manera, la posología recomendada en adultos > 21 años de edad es de 2.000 U/ m^2 de pegaspargasa (equivalente a 2,67 ml de Oncaspar)/ m^2 de superficie corporal cada 14 días.

El tratamiento debe ser monitorizado en función de la actividad asparaginasa en suero, medida antes de la siguiente administración de pegaspargasa. Si la actividad asparaginasa no alcanza los niveles deseados, se podrá plantear el cambio a una preparación distinta de asparaginasa.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

Dado que la pegaspargasa es una proteína de alto peso molecular, no se excreta por vía renal y no es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática. Pacientes de edad avanzada

Se dispone de pocos datos en el caso de pacientes mayores de 65 años de edad.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 6.0.0.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar la información para prescribir (RCP) V.01.2022 e inserto versión 11.2020.

En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 5 del producto ONCASPAR se considera que:

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

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

3.6.5 ADYNOVATE® 2000 IU / VIAL

Expediente : 20107757
Radicado : 20211120206 / 20231158093 / 20231221385
Fecha : 18/08/2023
Interesado : BAXALTA COLOMBIA S.A.S

Composición: Cada vial contiene 2000 UI de Factor Antihemofílico Recombinante Pegilado (Rurioctocog Alfa Pegol)

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Adynovate®, Factor VIII Humano Recombinante PEGilado, es un factor antihemofílico humano indicado en pacientes niños o adultos con hemofilia A (deficiencia congénita de factor VIII) para: tratamiento a demanda y control de episodios de sangrado. Profilaxis de rutina para reducir la frecuencia de episodios de sangrado. Manejo perioperatorio. Adynovate® no está indicado para el tratamiento de la enfermedad de Von Willebrand.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2023002369 emitido mediante Acta No. 17 del 2021 SEMNNIMB, numeral 3.6.4., con el fin de continuar con la aprobación del producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la información allegada en los Radicados 20211120206 / 20231158093 / 20231221385 referentes al producto Adynovate® 2000 IU / vial, principio activo Cada vial contiene 2000 UI de Factor Antihemofílico Recombinante Pegilado (Ruriotocog Alfa Pegol) Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos encuentra que el interesado responde el auto de requerimiento del Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB, numeral 3.6.4., la Sala recomienda continuar con el proceso de actualización del registro sanitario con la siguiente información:

Composición: Cada vial contiene 2000 UI de Factor Antihemofílico Recombinante Pegilado (Ruriotocog Alfa Pegol)

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Adynovate®, Factor VIII Humano Recombinante PEGilado, es un factor antihemofílico humano indicado en pacientes niños o adultos con hemofilia A (deficiencia congénita de factor VIII) para: tratamiento a demanda y control de episodios de sangrado. Profilaxis de rutina para reducir la frecuencia de episodios de sangrado. Manejo perioperatorio. Adynovate® no está indicado para el tratamiento de la enfermedad de Von Willebrand.

Contraindicaciones:

Adynovate® está contraindicado en pacientes que hayan tenido reacciones anafilácticas previas a Adynovate®, a la molécula original (Advate®), a las proteínas de hámster o de ratón o a los excipientes de Adynovate® (a saber, Tris, manitol, trehalosa, glutatión y/o polisorbato 80).

Precauciones y advertencias:

Reacciones de hipersensibilidad

Las reacciones de hipersensibilidad son posibles con Adynovate®. Se han informado reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico, incluida la anafilaxia, con otros productos de factor VIII antihemofílico recombinante, incluida la molécula de origen, ADVATE. Los signos incipientes de las reacciones de hipersensibilidad que pueden avanzar hasta la anafilaxis pueden incluir angioedema, opresión en el pecho, disnea, sibilancias, urticaria y prurito. Suspenda de inmediato la administración e inicie el tratamiento apropiado si se presentan reacciones de hipersensibilidad.

Anticuerpos neutralizantes

Puede haber formación de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) contra el factor VIII después de la administración del Adynovate®. Monitoree a los pacientes con regularidad para detectar los inhibidores del factor VIII mediante las observaciones clínicas y las pruebas de laboratorio apropiadas. Realice una prueba que mide la concentración del

inhibidor del factor VIII si el nivel plasmático del factor VIII no aumenta como se espera, o si el sangrado no se controla con la dosis prevista.

Pruebas de laboratorio para el monitoreo

Monitoree la actividad plasmática del factor VIII con un ensayo validado de coagulación de un solo paso para confirmar que se han alcanzado y se mantienen los niveles adecuados de factor VIII. Monitoree la aparición de los inhibidores del factor VIII. Realice el ensayo de inhibición de Bethesda para determinar la presencia del inhibidor del factor VIII.

Si no se alcanzan los niveles plasmáticos de actividad del factor VIII, o si el sangrado no se controla con la dosis prevista de Adynovate®, utilice las Unidades de Bethesda (UB) para determinar los niveles del inhibidor.

Interacciones: No reporta

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas más frecuentes ($\leq 1\%$ de sujetos) informadas en los estudios clínicos fueron dolor de cabeza y náuseas.

Experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se realizan en condiciones ampliamente variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un medicamento no se pueden comparar directamente con las tasas observadas en los ensayos clínicos de otro medicamento y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

La seguridad del Adynovate® fue evaluada en 237 pacientes tratados previamente (PTP) y 6 pacientes no tratados previamente (PNT) con Hemofilia A grave (factor VIII menos del 1% del valor normal), que recibieron por lo menos una dosis de Adynovate® en 3 estudios multicéntricos, prospectivos a rótulo abierto ya terminados y en 4 estudios clínicos aún en curso. La mediana de la duración de la participación por sujeto fue de 401 (mín.-máx.: 3-1034) días y la mediana del número de días de exposición al Adynovate® por sujeto fue de 111 (mín.-máx.: 1-322). La Tabla 3 enumera las reacciones adversas informadas durante los estudios clínicos.

Tabla 3: Reacciones adversas informadas con ADYNOVATE

Clase de sistema orgánico del MedDRA	Término preferido del MedDRA	Número de sujetos N (%) (N=243)	Tasa de EA por 100 infusiones (N=30.864)
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	1 (0,4%)	0,003
	Náuseas	2 (0,8%)	0,006
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad*	1 (0,4%)	0,003
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	5 (2,1%)	0,026
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Erupción cutánea	1 (0,4%)	0,003
Trastornos vasculares	Ruborización	1 (0,4%)	0,003

a El evento de hipersensibilidad fue una erupción cutánea leve no seria y transitoria, que se presentó en un paciente de 2 años de edad que habían desarrollado una erupción previa mientras recibía ADYNOVATE.

Se informó de dos casos de pancreatitis aguda en adultos, sin causa precipitante identificada en uno de ellos, durante un estudio de extensión de los ensayos clínicos en el cual se evaluaron 137 sujetos. La administración de Adynovate® se continuó y los dos casos se resolvieron.

Inmunogenicidad:

El riesgo del desarrollo de inhibidores del factor VIII con el uso de ADYNOVATE fue evaluado en 3 ensayos clínicos ya terminados y 4 aún en curso. Los sujetos eran adolescentes y adultos (n= 148 con ≥ 150 ED previos) y niños tratados previamente (PTP) (<6 años de edad con ≥ 50 ED previos (n= 32), ≥ 6 años de edad con ≥ 150 ED previos (n= 57), y niños no tratados previamente (PNTP) (n=6). En 191 PTP niños y adultos que fueron tratados durante por lo menos 50 días de exposición con ADYNOVATE, la frecuencia del inhibidor del factor VIII fue de 0 (IC 95%: de 0 a 0,019). Un PNTP de un estudio en curso que recibió por lo menos una infusión de ADYNOVATE desarrolló anticuerpos neutralizantes contra el factor VIII.

La inmunogenicidad también se evaluó midiendo el desarrollo de anticuerpos de unión de tipos IgG e IgM contra el factor VIII, Factor VIII PEGilado (PEG), PEG y proteínas del ovario de hámster chino (CHO) usando ensayos validados de tipo ELISA. La mayoría de los sujetos (238/243) con al menos una infusión de ADYNOVATE no desarrolló una respuesta persistente de anticuerpos de unión a ninguno de estos antígenos. Veintiocho participantes en total tenían anticuerpos preexistentes contra el factor VIII (n=3), el Factor VIII-PEG (n=25) y/o PEG (n=3) antes de la primera exposición a Adynovate®.

Trece pacientes que arrojaron resultados negativos en el tamizaje desarrollaron anticuerpos transitorios contra el factor VIII (n= 6), FVIII-PEG (n= 8) en una o dos visitas consecutivas del estudio. Los anticuerpos fueron transitorios y no se detectaron en las visitas subsiguientes. Cinco sujetos mostraron resultados positivos para anticuerpos de unión al final del estudio, o en el momento del corte de los datos. Los anticuerpos de unión que se detectaron antes de la exposición al Adynovate®, que se desarrollaron transitoriamente durante el ensayo o que seguían siendo detectables al final del estudio o en el corte de los datos, no se pudieron correlacionar con deterioro de la eficacia del tratamiento o alteración de los parámetros FC. No hubo una relación de causalidad entre los eventos adversos observados y los anticuerpos de unión salvo en un sujeto en el cual no se pudo descartar la relación de causalidad con base en los datos disponibles. Ningún sujeto tuvo anticuerpos contra la proteína CHO preexistentes o surgidos del tratamiento.

La detección de anticuerpos que reaccionan contra el factor VIII depende en alto grado de muchos factores, que incluyen la sensibilidad y especificidad del ensayo, la manipulación de la muestra, el momento en que se recoge la muestra, los medicamentos concomitantes y la enfermedad subyacente. Por esto, la comparación de la incidencia de los anticuerpos contra el Adynovate® con la incidencia de los anticuerpos contra otros productos puede resultar engañosa.

Uso en poblaciones específicas Embarazo Resumen de riesgos

No se dispone de datos sobre el uso del ADYNOVATE en mujeres embarazadas que permitan informar un riesgo asociado con el medicamento. No se han hecho estudios de reproducción en animales con ADYNOVATE. Se desconoce si el ADYNOVATE puede causarle daños al feto cuando se administra a una mujer embarazada o si puede afectar la capacidad reproductiva. El ADYNOVATE solo deberá administrarse a una mujer embarazada si claramente es necesario.

En la población general de Estados Unidos se estima que el riesgo de fondo de defectos congénitos mayores y abortos espontáneos en embarazos clínicamente reconocidos es de 2-4% y 15-20%, respectivamente.

Lactancia Resumen de riesgos

No hay información sobre la presencia del ADYNOVATE en la leche humana, el efecto sobre el lactante, o los efectos sobre la producción de leche. Los beneficios para la salud y el desarrollo de la lactancia materna deben ser considerados junto con la necesidad clínica de la madre de usar el ADYNOVATE y cualquier efecto adverso potencial que pueda afectar al lactante por el uso del ADYNOVATE o la patología materna subyacente.

Uso en niños

Se han hecho estudios de eficacia y seguridad en 91 pacientes pediátricos tratados previamente, niños con edades de 1 a <18 años que recibieron por lo menos una dosis de ADYNOVATE como parte de la profilaxis habitual o el tratamiento según necesidad de los episodios hemorrágicos, o el manejo perioperatorio. Los sujetos adolescentes de 12 a <18

años de edad (n=25) se reclutaron en el ensayo de seguridad y eficacia en adultos y adolescentes, y los sujetos <12 años de edad (n=66) se reclutaron en un ensayo pediátrico. La seguridad y la eficacia del ADYNOVATE en la profilaxis habitual y el tratamiento de los episodios hemorrágicos fueron comparables en niños y adultos.

Los estudios de farmacocinética en niños (<12 años) han demostrado mayor depuración, una vida media más corta y menor recuperación incremental del factor VIII en comparación con los adultos. Dado que la depuración (con base en el peso corporal en kg) ha demostrado ser más alta en los niños (<12 años), en esta población puede ser necesario el ajuste de la dosis o la dosificación más frecuente con base el peso corporal en kg.

Uso en ancianos

Los estudios clínicos con ADYNOVATE no incluyen sujetos mayores de 65 años de edad.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

- En cada etiquetado de los viales de Adynovate se indica la potencia del factor VIII en unidades internacionales (UI). Ésta puede ser distinta de la del contenido nominal/potencia del vial. Una unidad internacional corresponde a la actividad de factor VIII contenida en un mililitro de plasma humano normal.
- Inicie el tratamiento bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la hemofilia A.
- La dosis y la duración del tratamiento dependen de la gravedad de la deficiencia de factor VIII, de la localización y de la extensión de la hemorragia; así como del estado clínico del paciente. Se requiere un seguimiento cuidadoso de terapia de reemplazo en casos de episodios hemorrágicos graves o potencialmente fatales.
- La asignación de la potencia se determina empleando un ensayo de coagulación de una etapa. Los niveles de factor VIII en el plasma se pueden monitorear clínicamente usando un ensayo de coagulación de una etapa.
- Calcule la dosis requerida de Adynovate basándose en el hallazgo empírico de que una unidad internacional de Adynovate por kg peso corporal aumenta el nivel de factor VIII circulante en 2 UI por dL de plasma. Utilice la fórmula siguiente para calcular el aumento esperado in vivo del nivel de factor VIII circulante expresado como UI por dL (o % del normal) y la dosis para lograr el aumento máximo deseado in vivo del nivel de factor VIII:

Incremento estimado de factor VIII (UI/dL o % del normal) = [Dosis total (UI)/peso corporal (kg)] x 2 (UI/dL por UI/kg)

Dosis (UI) = Peso corporal (kg) x Aumento deseado de factor VIII (UI/dL o % del normal) x 0,5 (UI/kg por UI/dL)

- Los pacientes pueden variar en sus respuestas farmacocinéticas (p.ej., aclaramiento, vida media, recuperación in vivo) y clínicas. Base la dosis y la frecuencia de Adynovate en la respuesta clínica individual.

Tratamiento a demanda y control de episodios de sangrado

En la Tabla 1 se ofrece una guía para calcular la dosis de Adynovate para el tratamiento a demanda y el control de episodios de sangrado. El nivel de actividad del factor VIII circulante debe mantenerse en los niveles plasmáticos descritos o superiores (en UI por dL o % del normal).

Tabla 1: Dosificación para el tratamiento a demanda y el control de episodios de sangrado

Tipo de episodio de sangrado	Nivel de factor VIII requerido (UI/dL o % del normal)	Dosis* (UI/Kg)	Frecuencia de dosificación	Duración del tratamiento
Menor Hemartrosis sin complicaciones, sangrado muscular leve o episodio de sangrado oral leve	20-40	10-20	12-24	Tratar hasta que se detenga el sangrado
Moderado Sangrado intramuscular, sangrado en la cavidad oral, hemartrosis definitivas y trauma conocido	30-60	15-30	12-24	Tratar hasta que se detenga el sangrado
Mayor Sangrado gastrointestinal significativo, hemorragia intratorácica o intraabdominal, sangrado en los espacios retroperitoneal o retrofaríngeo o en la vaina del psoas ilíaco, fracturas, trauma en la cabeza	60-100	30-50	8-24	Tratar hasta que se detenga el sangrado

* Dosis (UI/kg) = Aumento deseado de factor VIII (UI/dL o % del normal) x 0,5 (UI/kg por UI/dL)

Profilaxis de rutina:

Administrar 40-50 UI por kg de peso corporal 2 veces a la semana. Ajustar la dosis basándose en la respuesta clínica del paciente.

Grupo etario: Indicado en niños y adultos.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 17.5.0.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto y la información para prescribir versión del 2 de septiembre del 2022.

En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 2,0 del producto ADYNOVATE se considera que:

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

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

3.8. ACLARACIONES

3.8.1 GONAL-F

Expediente : 19950133 / 19950134 / 19950135
Radicado : 20231332030
Fecha : 15/12/2023
Interesado : Merck S.A./ Grupo de Apoyo de las Salas Especializadas de la Comisión Revisora

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora resuelva las siguientes inquietudes:

Después de una revisión de la documentación regulatoria y de GMP para el producto Gonal-F, solución inyectable en cartucho precargado 300 UI/0,5 ml, 450 UI/0,75 ml, 900 UI/1,5 ml; se observó un error en el volumen de llenado reportado (0.5/0,75/1.5 ml). La razón de este error es que no se calculó correctamente dicho valor ya que se omitió la densidad real del producto, error que proviene del dossier original elaborado para el producto hace alrededor de 20 años cuando se realizaron los estudios preclínicos y clínicos de los medicamentos, y con esta información “errada” se otorgaron los registros sanitarios iniciales desde 2005 alrededor de todo el mundo.

Esta corrección se está presentando a nivel mundial para alinear el dossier regulatorio sin que haya ninguna modificación en el producto, el cambio es solo a nivel documental. Se enfatiza que

no hay ningún cambio en el proceso de producción ni de llenado, y en el sitio de manufactura no es necesario implementar ningún cambio distinto a aspectos documentales.

La dosis real estimada en unidades internacionales administrada a los pacientes no se ve afectada y permanece sin cambios. Esta dosis se determina únicamente por el volumen de líquido expulsado controlado por el dispositivo de inyección, el cual no cambia.

Con lo anterior, se solicita retroalimentación sobre la opción de corrección de Norma farmacológica, la cual aplicaría para todas las concentraciones de productos Gonal-F, de la siguiente manera:

Norma Farmacológica 9.1.6.0.10 Estimulantes de la ovulación	Corrección propuesta en norma Farmacológica	Unificación/ Corrección de norma farmacológica
300 UI/ 0,5 ml (Equivalente 22, 23 mcg)	300 IU/0,48 mL (Equivalente 21,84 mcg)	625 UI / ml (45.49 mcg/ml) de r-FSH
450 UI/0,75 mL (Equivalente 33,34 mcg)	450 IU/0,72 mL (Equivalente 32,76 mcg)	
900 UI/1,5 mL (Equivalente 66,69 mcg)	900 IU/1,44 mL (Equivalente 65,52 mcg)	

Teniendo en cuenta los argumentos anteriores presentados por el usuario, se solicita a la Sala conceptuar si es procedente realizar corrección de la norma farmacológica o se considera el usuario debe presentar solicitud de registro sanitario nuevo.

CONCEPTO: Revisada la solicitud allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda ajustar la descripción de la concentración en normas farmacológicas del medicamento FOLITROPINA ALFA-(HORMONA FOLICULO ESTIMULANTE (hFSH-r)), así:

Norma farmacológica: 9.1.6.0.N10

ATC	PRINCIPIO ACTIVO	FORMA FARMACÉUTICA	CONCENTRACION
G03GA05	FOLITROPINA ALFA-(HORMONA FOLICULO ESTIMULANTE (hFSH-r))	SOLUCIÓN INYECTABLE	300 UI / 0,48 mL equivalente a 21,84 mcg / 0,48 mL
G03GA05	FOLITROPINA ALFA-(HORMONA FOLICULO ESTIMULANTE (hFSH-r))	SOLUCIÓN INYECTABLE	450 UI / 0,72 mL equivalente a 32,76 mcg / 0,72 mL

G03GA05	FOLITROPINA ALFA- (HORMONA FOLICULO ESTIMULANTE (hFSH- r))	SOLUCIÓN INYECTABLE	900 UI / 1,44 mL equivalente a 65,52 mcg / 1,44 mL
----------------	---	--------------------------------	---

3.9. UNIRS

3.9.1. RITUXIMAB (BIORIMAB®, IXIMAB®, MABALL®, RITUXIMAB®, RITOXEN®, RIXATHON®, RUXIENCE®, RYTUZEQ®, TRUXIMA®, MABTHERA®)

Radicado : 20241027047

Fecha : 06/02/2024

Interesado : Ministerio de Salud y Protección Social de la República de Colombia

Solicitud: Mediante radicado No. 202424000192071 el Ministerio de Salud y Protección Social, solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la evaluación de la siguiente indicación para el principio activo Rituximab, forma farmacéutica: Solución inyectable, Solución concentrada para infusión y concentración: 100mg/10ml 500mg/50ml 1400mg/11,7ml.

Indicaciones:

Rituximab está indicado como coadyuvante en el tratamiento de pacientes con Linfoma No Hodgkin (LNH) de células B indolente, en recaída o resistencia a la quimioterapia. Rituximab en combinación con CHOP para tratamiento de pacientes con linfomas con células B grandes. Tratamiento de primera línea en pacientes con LNH indolente de células B, en combinación con quimioterapia a base de CVP. Rituximab en asociación con metotrexato en el tratamiento de la artritis reumatoidea activa. Terapia de mantenimiento con LNH folicular que hayan respondido al tratamiento de inducción. Tratamiento en primera línea de la Leucemia Linfocítica Crónica (LLC) en asociación con quimioterapia. Rituximab en asociación con quimioterapia para tratamiento de Leucemia Linfocítica Crónica (LLC) recidivante o refractaria. Tratamiento de la vasculitis activa grave asociada a ANCA (anticuerpos anticitoplasma de los neutrófilos) en combinación con glucocorticoides.

CONCEPTO: Revisada la información allegada en los radicados 20241027047 referente al producto RITUXIMAB (BIORIMAB®, IXIMAB®, MABALL®, RITUXIMAB®, RITOXEN®, RIXATHON®, RUXIENCE®, RYTUZEQ®, TRUXIMA®, MABTHERA®), la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos encuentra que el Ministerio de Salud y Protección Social, nombra la indicación “Leucemia linfoblástica aguda CD20+” para ser incluida en el listado de Usos No Incluidos en el Registro Sanitario – UNIRS.

Como soporte clínico presenta:

1. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®)Version 3.2023 que recomiendan el uso de rituximab como parte de diferentes regímenes de tratamiento en pacientes con leucemia linfoblástica aguda Fidadelfia negativo linaje B

309

Acta No. 27 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

que expresan CD20 positivo, así: En adolescentes y adultos jóvenes, lo recomiendan de forma alternativa en: Regímenes GRAALL-2005, Hyper-CVAD, ECOG1910. En adultos < 65 años sin comorbilidades sustanciales: Regimen preferido: ECOG1910, otros egímenes alternativos: GRAALL-2005 (<60 años), Hyper-CVAD, USC/MSKCC, Linker de 4-drogas 4 (edad <60 años). La guía establece que la definición de positividad de CD20 no es clara; la mayoría de los estudios ha utilizado más del 20% de blastos expresando CD20.

2. **Ensayo clínico, Rituximab en pacientes adultos con leucemia linfoblástica aguda linaje B (NCT00327678), también conocido como estudio GRAALL-2005/R.** Fue un estudio multicéntrico, aleatorizado y controlado en el que se administró quimioterapia a adultos con leucemia linfoblástica aguda (LLA) con precursores de células B que expresan CD20-positiva y cromosoma Filadelfia negativo. Los pacientes fueron asignados a recibir quimioterapia con o sin rituximab. Los pacientes que ingresaron al estudio tuvieron edad entre 18 y 59 años, con expresión del antígeno CD20 en más del 20% de las células leucémicas. En total fueron seleccionados 209 pacientes, de ellos 105 fueron asignados al grupo rituximab y 104 al grupo control. En el estudio, el régimen de tratamiento fue el siguiente: Grupo Rituximab: Los pacientes recibieron quimioterapia estándar junto con rituximab. La dosis de rituximab fue de 375 mg/m² de superficie corporal en cada administración. Grupo Control: Los pacientes en este brazo recibieron únicamente el régimen de quimioterapia estándar sin rituximab. Ambos grupos siguieron el protocolo de quimioterapia establecido en el ensayo GRAALL-2005, que incluía fases de inducción, consolidación y mantenimiento. La evaluación de la eficacia encontró supervivencia libre de eventos fue mayor en el grupo con rituximab (HR: 0.66; IC 95% 0.45 a 0.98, p=0.04). La diferencia en la supervivencia libre de eventos se debió principalmente a una menor incidencia de recaída en el grupo de rituximab, con una razón de riesgo de subdistribución de 0.52 (IC 95%, 0.31 a 0.89; P=0.02). En contraste, la incidencia acumulada de muerte durante la primera remisión fue similar en los dos grupos, con una razón de riesgo de subdistribución de 0.98 (IC 95%, 0.45 a 2.12; P=0.96). Este beneficio en la supervivencia libre de eventos no se tradujo en una supervivencia general significativamente más prolongada (razón de riesgo, 0.70; IC 95%, 0.46 a 1.07; P=0.10). Otras variables como respuesta temprana a la terapia, respuesta a la inducción, enfermedad mínima residual <104 de blastos en médula ósea, no evidenciaron diferencias en resultados en ambos grupos de tratamiento. Los principales eventos adversos para el grupo rituximab y grupo control respectivamente, fueron: infecciones 34% vs 26%, Infecciones, alteraciones de laboratorio 21% vs 22%, reacciones alérgicas: 2% (significativamente menor que en el grupo control) vs 11%, eventos neurológicos: 6% vs 6%, eventos pulmonares: 5% vs 3%. No hay datos de calidad de vida.
- **Guía de Práctica Clínica LYHE-005 Versión 3, que incluye el manejo de leucemia linfoblástica aguda en adultos de octubre de 2023 de Cancer Care Alberta, Australia, recomienda un segundo modelo de tratamiento desarrollado en el Centro de Cáncer M.D. Anderson, el cual consiste en el régimen de quimioterapia conocido como Hyper-CVAD, que incluye ciclofosfamida en dosis fraccionadas, vincristina, doxorubicina y dexametasona, alternando con metotrexato en dosis alta y citarabina. El régimen está sustentado por el estudio “La quimioinmunoterapia con**

un régimen de hyper-CVAD modificado y rituximab mejora los resultados en leucemia linfoblástica aguda de precursores de células B, negativa para el cromosoma Filadelfia, de novo” (DOI: [10.1200/JCO.2009.26.9456](https://doi.org/10.1200/JCO.2009.26.9456)), estudio que comparó la terapia combinada de rituximab al régimen de quimioterapia intensiva hyper-CVAD (ciclofosfamida fraccionada, vincristina, doxorubicina, dexametasona). Se trató a 282 adolescentes y adultos con LLA de precursores de células B, negativa para el cromosoma Filadelfia (Ph), con los regímenes hyper-CVAD estándar o modificado. El régimen modificado incorporó rituximab en dosis estándar para los pacientes con expresión de CD20 $\geq 20\%$. En el grupo de pacientes más jóvenes (menores de 60 años) con CD20 positivo, las tasas de duración de la remisión completa (CRD) y sobrevida global (OS) fueron significativamente superiores con el régimen hyper-CVAD modificado con rituximab en comparación con el hyper-CVAD estándar (70% vs. 38%, $P < .001$ y 75% vs. 47%, $P = .003$, respectivamente). Los pacientes mayores con LLA CD20 positivo no se beneficiaron de la quimioinmunoterapia con rituximab, en parte debido a muertes durante la remisión completa (tasas de CRD 45% vs. 50%, $P =$ no significativo y OS 28% vs. 32%, $P =$ no significativo).

Adjunta documento de “National Health Service (NHS)” de Inglaterra, indicando la política clínica de incluir la adición de rituximab a la quimioterapia estándar de primera línea para leucemia linfoblástica aguda de precursores de células B CD20 positivo en adultos, debido a la evaluación de cuatro estudios que cumplieron con los criterios para la revisión de evidencia: una revisión sistemática, un ensayo controlado aleatorizado de fase III abierto (GRAALL-2005R; $n = 209$), un ensayo de fase II abierto no aleatorizado ($n = 282$) y un estudio de evaluación económica. La conclusión del análisis fue que la adición de rituximab a la quimioterapia estándar (con o sin intensificación) incrementó de manera significativa la supervivencia libre de eventos y la duración de la remisión completa a los 3 años en pacientes con LLA-B CD20 positivo y negativa para el cromosoma Filadelfia. El análisis de subgrupos post hoc sugiere que la supervivencia general podría mejorar en pacientes más jóvenes. Sin embargo, estos resultados se basan en estudios abiertos sin un enmascaramiento adecuado para los investigadores, por lo que la menor fiabilidad de estos análisis hace que la interpretación sea incierta. La administración de rituximab fue bien tolerada, sin aumento en el riesgo de eventos adversos. Aún así, rituximab fue recomendado para tratamiento de adición en primera línea en pacientes mayores de 18 años, con diagnóstico de LLA de precursores de células B CD20 positivo, que estén en condiciones de salud para ser tratados bajo los protocolos intensivos UKALL 2011, UKALL-14 o similares. Con suspensión de tratamiento cuando se presente reacciones alérgicas severas incluyendo las reacciones a la infusión, reacciones en piel, reactivación de hepatitis B o C a pesar de la profilaxis, progresión de la enfermedad o desarrollo de leucoencefalopatía multifocal progresiva. La decisión de agregar rituximab a la quimioterapia estándar de primera línea debe ser tomada por el equipo multidisciplinario de hematología y cada paciente individualmente.

Por último, allegó la recomendación del Comité Experto de Medicamentos Oncológicos de Canadá (pCODR), cuya conclusión destaca la incertidumbre en los datos clínicos del estudio GRAALL-2005-R, que mostró un beneficio en supervivencia libre de eventos (EFS)

sin evidencia de mejora en supervivencia global (OS) o calidad de vida (QoL). En general, el Comité considera que la evidencia presentada es insuficiente para recomendar la inclusión de rituximab en el tratamiento estándar, y no se anticipan preocupaciones de implementación.

Con base en la información analizada, la Sala considera que la evidencia clínica es insuficiente, ya que existen actualmente alternativas de tratamiento con resultados similares a los obtenidos con la adición de rituximab. El estudio y recomendaciones presentados indican que el posible beneficio en la supervivencia libre de eventos no se traduce en una mejora en la supervivencia global. Además, existen riesgos de eventos adversos graves, como reacciones fatales relacionadas con la infusión, reacciones mucocutáneas severas, reactivación de los virus de hepatitis B y C, y leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) con desenlace fatal. Por lo tanto, se recomienda negar la inclusión de la indicación “leucemia linfoblástica aguda CD20+” en el listado UNIRS.”

3.9.2. OXALIPLATINO (ALOXA®; OXALISEVEN®; PISA ZOLAXAT; OXALIPLATINO)

Radicado : 20241027051

Fecha : 07/02/2024

Interesado : Ministerio de Salud y Protección Social de la República de Colombia

Solicitud: Mediante radicado No. 202424000192001 el Ministerio de Salud y Protección Social, solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la evaluación de la siguiente indicación para el principio activo Oxaliplatino, forma farmacéutica: Solución inyectable, Solución concentrada para infusión, Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable. y concentración: 100 mg; 50 mg; 5 mg/ml (50 mg/10 ml; 100 mg/20 ml; 200 mg/40 ml).

Indicaciones:

Tratamiento auxiliar de cáncer de colon, estadio III (Dukes C), después de la resección completa del tumor primario. Tratamiento de cáncer metastásico colorrectal en monoquimioterapia o en asociación con otros agentes antineoplásicos.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20241027051 se solicita evaluación de indicación de uso no incluido en el registro sanitario (UNIRS) para el principio activo Oxaliplatino, forma farmacéutica: Solución inyectable, solución concentrada para infusión, polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable. y concentración: 100 mg; 50 mg; 5 mg/ml (50 mg/10ml; 100 mg/20 ml; 200 mg/40 ml). En la indicación Linfoma No Hodgkin B difuso de células grandes refractarios o en recaída.

Como soporte el interesado presenta un estudio clínico fase 2 NCT00169195 donde participaron 49 pacientes con linfoma difuso de células B grandes refractario (n=6) o

recidivante (n=43). La mediana de edad de los pacientes era de 69 años. El tratamiento previo incluyó rituximab en 31 (63%) y trasplante autólogo en 17 (35%) pacientes.

El criterio de valoración primario fue la tasa de respuesta global tras cuatro ciclos de tratamiento (Rituximab, gemcitabina y oxaliplatino). Se planificó que los pacientes recibieran ocho ciclos si alcanzaban al menos una remisión parcial tras cuatro ciclos.

Tras cuatro ciclos, 21 pacientes (44%) estaban en remisión completa y 8 (17%) en remisión parcial, lo que dio lugar a una tasa de respuesta global del 61%. Las tasas de supervivencia global y sin progresión a cinco años fueron del 12,8% y el 13,9%, respectivamente.

Rituximab, gemcitabina y oxaliplatino fueron bien tolerados, con episodios infecciosos de grado 3-4 en el 22% de los ciclos. Estos resultados son la primera confirmación de un estudio multicéntrico de que rituximab, gemcitabina y oxaliplatino proporcionan una tasa de respuesta consistente en pacientes con linfoma difuso de células B grandes refractario/recidivante.

La Sala encuentra que la evidencia allegada no es suficiente para despejar la incertidumbre sobre su eficacia y seguridad y los datos disponibles sugieren que el balance beneficio-riesgo no es favorable para la indicación solicitada “...en pacientes adultos con Linfoma No Hodgkin B difuso de células grandes refractarios o en recaída”, por tanto, recomienda negar la inclusión de oxaliplatino en el Listado UNIRS en esta indicación.

3.9.3. ETOPOSIDO (Etosid®, Etoposido, ETOSID® CIPLA ETOPOSIDO ROPSOHN ETOPOSIDO BLAU ETOPOSIDO FRESENIUS KABI ONCOLOGY LTD.)

Radicado : 20241027058

Fecha : 07/02/2024

Interesado : Ministerio de Salud y Protección Social de la República de Colombia

Solicitud: Mediante radicado No. 202424000192051 el Ministerio de Salud y Protección Social, solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la evaluación de la siguiente indicación para el principio activo Etoposido, forma farmacéutica: Solución inyectable y concentración: 100 mg/5 ml (20 mg/ml).

Indicaciones:

El etopósido está indicado como coadyuvante en el tratamiento de carcinoma pulmonar, linfomas malignos, leucemia aguda no linfocítica, tumores testiculares.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada mediante Radicado No. 202424000192051 la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que se solicita evaluación farmacológica para la inclusión en listado de Uso No Incluido en el Registro Sanitario (UNIRS) de etopósido solución inyectable 100 mg/5 ml en la indicación “timomas y

313

Acta No. 27 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

carcinoma tímico”. Como soporte se allega guía de práctica clínica del NCCN de 2023 que lo propone como parte de terapias combinadas, es una de tres alternativas en segunda línea.

La Sala encuentra que para la nominación de UNIRS de etopósido solución inyectable 100 mg/5 ml en la indicación “timomas y carcinoma tímico” se allega como soporte una guía de práctica clínica y por tanto, no cumple con lo establecido en el artículo 38 de la Resolución 740 de 2024 en el sentido que no adjunta la evidencia científica que soporte la eficacia o efectividad y seguridad del uso no incluido en el registro; adicionalmente, tampoco se evidencia que sea la única alternativa terapéutica disponible para los pacientes. Por tanto, la Sala recomienda solicitar al nominador para que allegue la evidencia científica pertinente.

3.9.4. CISPLATINO (Cisplatino 50mg /100ml Solucion Inyectable – Venus Remedies Limited Cisplatino - Fresenius Kabi Oncology Ltd. Cisplatino 50 Mg / 100 MI - Blau Farmaceutica Colombia S.A.S Cisplatino Inyectable 10 Mg / 10 MI - Ropsohn Therapeutics S.A.S. Cisplatino Inyectable 50 Mg / 50 MI - Ropsohn Therapeutics S.A.S. - Alplatin® - Al Pharma S.A.S Cilat® Solucion Inyectable - Hetero Labs Limited)

Radicado : 20241027169

Fecha : 07/02/2024

Interesado : Ministerio de Salud y Protección Social de la República de Colombia

Solicitud: Mediante radicado No. 202424000192031 el Ministerio de Salud y Protección Social, solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la evaluación de la siguiente indicación para el principio activo Cisplatino, forma farmacéutica: Solución inyectable y concentración: 0,5mg/ml - (50 mg/100 ml); 1 mg/ml - (50 mg/50 ml, 10 mg/10 ml).

Indicaciones:

Cisplatino está indicado como coadyuvante en el tratamiento de tumores testiculares y tumores metastásicos de ovario. Melanoma maligno y osteosarcoma, cáncer avanzado de vejiga, cáncer de ano, cáncer cervical, cáncer de esófago y de la unión esofagogástrica, cáncer pulmonar de células pequeñas y no pequeñas, mesotelioma pleural maligno, cáncer de cabeza y cuello, tratamiento de primera línea de carcinoma endometrial, tratamiento de segunda línea en linfoma de Hodgkin.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala encuentra que el interesado solicita la evaluación del Uso No Incluido en el Registro Sanitario (UNIRS) de Cisplatino en: “*Timomas y carcinoma tímico*”.

Como evidencia de eficacia y seguridad, el interesado adjuntó tres publicaciones, así como la recomendación del UNIRS solicitado en dos guías de práctica clínica (NCCN 2023 y NHS USA 2022):

1. **Chemotherapy for thymic carcinoma and advanced thymoma in adults (Revisión Cochrane 2013).** Ningún ensayo clínico aleatorizado fue elegible para su inclusión en esta revisión. En la práctica actual, el régimen más común para pacientes adultos con carcinoma tímico o timoma avanzado es la quimioterapia basada en cisplatino. Teniendo en cuenta que la afección es poco común, se sugiere que se cree un grupo internacional para organizar y evaluar la recopilación prospectiva de datos de cohortes de pacientes para informar la práctica clínica actual.
2. **Key components of chemotherapy for thymic malignancies: a systematic review and pooled analysis for anthracycline-, carboplatin- or cisplatin-based chemotherapy 2015).** La tasa de respuesta para los 314 pacientes de 15 estudios con timoma avanzado, incluidos datos prospectivos y retrospectivos, fue del 69,4% [intervalo de confianza (IC) del 95%: 63,1-75,0%] para platino con quimioterapia basada en antraciclinas y del 37,8% (IC del 95%: 28,1-48,6%; $p < 0,0001$) para platino con quimioterapia no basada en antraciclinas. Las tasas de respuesta después de la quimioterapia basada en antraciclinas y no basada en antraciclinas para el carcinoma tímico avanzado fueron similares (41,8 frente a 40,9%; $p < 0,91$), mientras que las tasas de respuesta después de la quimioterapia basada en cisplatino y carboplatino para el carcinoma tímico avanzado difirieron significativamente (53,6 frente a 32,8%; $p = 0,0029$) en 206 pacientes de 10 estudios.
3. **Systemic treatments for thymoma and thymic carcinoma: a systematic review.** 55 estudios fueron elegibles para la revisión sistemática. El principal tipo de quimioterapia fue la basada en platino-antraciclina sin etopósido ($n = 16$), seguida de esquemas de platino-etopósido ($n = 12$), de los cuales 6 también contenían antraciclinas y regímenes de platino-taxanos ($n = 5$). Las tasas de respuesta (RR) para los regímenes basados en platino-antraciclinas (sin etopósido) oscilaron entre el 25 % (con carboplatino) y el 100 %. Agregar etopósido a la combinación no agregó más actividad, ya que el RR osciló entre 59% y 100%. El RR pareció similar para los regímenes de platino-etopósido (sin antraciclinas), oscilando entre 25% y 100%. Por el contrario, las combinaciones de platino-taxanos parecieron menos efectivas con un RR entre 30% y 63%.

Se informaron neutropenia y trombocitopenia de grado 3-4 en 27-100% y 0-46% para cisplatino antraciclinas sin etopósido (82% y 20% para carboplatino amrubicina), 61-87 % y 27-46 % para cisplatino-antraciclinas, con etopósido, 18% y 0-44% para cisplatino-etopósido (100% tanto para carboplatino-etopósido con autotrasplante de médula ósea), 10-30% y 0-4% para cisplatino-taxanos, 24-87% y 0- 5% para carboplatino-taxanos.

315

Acta No. 27 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Analizada la información allegada por el interesado, la Sala recomienda incluir a Cisplatino en el listado UNIRS en la indicación: Timomas y carcinoma tímico con la siguiente información:

Indicaciones:

Timomas y carcinoma tímico.

Dosificación y grupo etario:

De 30-60mg/m² IV el día 1-3.

Grupo etario:

Pacientes adultos con timoma o carcinoma tímico.

Contraindicaciones:

Cisplatino está contraindicado en pacientes:

- Con hipersensibilidad al principio activo u otros compuestos que contengan platino o a cualquiera de los excipientes.
- Con disfunción renal (depuración de creatinina < 60 ml/min) – cisplatino es nefrotóxico.
- Con deshidratación (es necesaria una pre- y post-hidratación para prevenir una disfunción renal grave).
- Con mielosupresión.
- Con deterioro auditivo– cisplatino es neurotóxico (en particular ototóxico).
- Con neuropatía causada por cisplatino.
- En combinación con la vacuna de la fiebre amarilla.
- En periodo de lactancia y estado de embarazo.

Durante el tratamiento, deben realizarse análisis periódicos de la función sanguínea

Precauciones y advertencias:

Cisplatino reacciona con el aluminio, lo que provoca la formación de un precipitado negro de platino. Debe evitarse el contacto de cualquier utensilio para administración IV, agujas, catéteres y jeringas que contengan aluminio.

Cisplatino únicamente puede ser administrado bajo supervisión de un médico cualificado en oncología con experiencia en el uso de agentes quimioterapéuticos.

El control y gestión apropiados del tratamiento y sus complicaciones sólo podrán ser debidamente tratadas si se dispone de un diagnóstico adecuado y de facilidades de tratamiento.

Antes, durante y después de la administración de cisplatino, deben determinarse los siguientes parámetros de las funciones de los órganos:

1. función renal;
2. función hepática;
3. función hematopoyética (número de eritrocitos, leucocitos y plaquetas);
4. electrolitos en suero (calcio, sodio, potasio, magnesio).

Estas determinaciones deben repetirse cada semana durante toda la duración del tratamiento con cisplatino.

Debe retrasarse la repetición del tratamiento de cisplatino hasta que los siguientes parámetros muestren de nuevo valores normales:

5. Creatinina sérica < 130 $\mu\text{mol/l}$ resp. 1,5 mg/dl
 6. Urea < 25 mg/dl
 7. Número de leucocitos > 2.500/ μl resp. > 2,5 x 10⁹/l
- Plaquetas > 100.000/ μl resp. > 100 x 10⁹/l
 - Audiograma: resultados dentro de la normalidad.

Nefrotoxicidad

Cisplatino produce nefrotoxicidad acumulativa grave. La diuresis forzada mediante hidratación o mediante hidratación y administración de un diurético antes y después del tratamiento con cisplatino reduce el riesgo de nefrotoxicidad. Una excreción urinaria de 100 ml/hora o superior tiende a disminuir al mínimo la nefrotoxicidad por cisplatino. Para ello es preciso prehidratar con 2 litros de una solución IV apropiada, e hidratación similar después de cisplatino (se recomiendan 2.500 mL/m²/24 horas). Si la hidratación no es capaz de inducir o mantener una excreción urinaria adecuada, es aconsejable la administración de un diurético osmótico (p.ej., manitol).

La hiperuricemia y la hiperalbuminemia pueden predisponer a nefrotoxicidad inducida por cisplatino.

Neuropatías

Se han descrito casos graves de neuropatías.

Estas neuropatías pueden ser irreversibles y manifestarse a través de parestesia, arreflexia y una pérdida propioceptiva y una sensación de vibraciones. También se ha descrito una pérdida de la función motora. Deberá realizarse un examen neurológico a intervalos regulares.

Se deben tomar precauciones especiales en pacientes con neuropatía periférica no causada por el cisplatino.

Ototoxicidad

Se ha observado ototoxicidad en hasta el 31% de los pacientes tratados con una dosis única de 50 mg/m² de cisplatino, que se manifiesta por tinnitus y/o pérdida de audición en las frecuencias altas (4.000 a 8.000 Hz). Ocasionalmente puede aparecer disminución auditiva en los tonos normales de conversación. Los efectos ototóxicos pueden ser más graves en niños tratados con cisplatino. Se han notificado casos de pérdida auditiva de

comienzo tardío en la población pediátrica. Se recomienda realizar un seguimiento a largo plazo en esta población. La pérdida auditiva puede ser unilateral o bilateral, y tiende a ser más frecuente y grave con la repetición de las dosis. Sin embargo, en raras ocasiones tras la dosis inicial de cisplatino se ha descrito sordera. La ototoxicidad puede potenciarse por irradiación craneal previa o simultánea y puede estar relacionada con la concentración plasmática máxima de cisplatino. No está claro si la ototoxicidad inducida por cisplatino es reversible. Deben realizarse pruebas audiométricas antes y durante el tratamiento. También se ha descrito toxicidad vestibular.

También deberán realizarse audiometrías antes de iniciar el tratamiento con cisplatino y siempre después de iniciar otro ciclo de tratamiento.

Fenómenos alérgicos

Al igual que otros productos basados en platino, pueden darse reacciones de hipersensibilidad (reacciones anafiláticas) que aparecen en la mayoría de casos durante la perfusión y requieren una interrupción de la misma y un tratamiento sintomático adecuado (antihistamínicos, adrenalina y/o glucocorticoides). Se han descrito reacciones cruzadas, en ocasiones mortales, con todos los componentes de platino.

Función hepática y fórmula hematológica

Debe controlarse la función hepática y la fórmula hematológica a intervalos regulares.

Potencial carcinogénico

Raramente se ha observado en humanos el desarrollo de leucemia aguda de manera coincidente con el uso de cisplatino. En estos casos, cisplatino fue administrado generalmente en combinación con otros agentes leucemogénicos.

Cisplatino es mutagénico en bacterias y produce alteraciones cromosómicas en cultivos tisulares de células animales. Es posible la carcinogenicidad, aunque no se haya demostrado. Cisplatino es teratogénico y embriotóxico en ratones.

Reacciones en el lugar de la inyección

Pueden tener lugar reacciones en el lugar de la inyección durante la administración de cisplatino. Teniendo en cuenta la posibilidad de extravasación, se recomienda monitorizar estrechamente el lugar de la perfusión para posibles infiltraciones durante la administración del medicamento. Se desconoce por el momento un tratamiento para las reacciones por extravasación.

Es necesario un cuidado especial en pacientes con infecciones agudas bacterianas o víricas. En casos de extravasación:

- finalizar inmediatamente la perfusión de cisplatino;
- no mover la aguja, aspirar el extravasado del tejido, y aclarar con solución de cloruro de sodio al 0,9%.

ADVERTENCIA

Este agente citostático tiene una toxicidad más marcada que la que habitualmente se detecta en la quimioterapia antineoplásica.

La toxicidad renal que es ante todo acumulativa, es grave y requiere precauciones particulares durante la administración.

La toxicidad causada por cisplatino puede incrementarse por el uso combinado con otros medicamentos que son tóxicos para dichos órganos o sistemas.

Pueden experimentarse náuseas y vómitos intensos que requieran un tratamiento antiemético.

A menudo después de la administración de cisplatino se producen náuseas, vómitos y diarrea. Estos síntomas desaparecen en la mayoría de pacientes después de 24 horas. Pueden continuar náuseas y anorexia menos graves hasta siete días después del tratamiento.

La administración profiláctica de un antiemético puede ser efectiva para aliviar o prevenir las náuseas y los vómitos. La pérdida de líquidos por vómitos y diarrea debe ser compensada.

Deberá supervisarse detenidamente la ototoxicidad, la mielosupresión y las reacciones anafilácticas.

Cisplatino ha demostrado ser mutágeno y también afecta la fertilidad. Otras sustancias antineoplásicas han demostrado ser carcinogénicas y esta posibilidad debe tenerse en cuenta en un uso a largo plazo del cisplatino.

Pacientes varones y mujeres deben usar anticonceptivos durante y por lo menos 6 meses después del tratamiento con cisplatino.

Cisplatino contiene sodio

Este medicamento contiene 35,4 mg de sodio en cada envase de 10 ml equivalente a 1,8 % de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

Este medicamento contiene 177 mg de sodio en cada envase de 50 ml equivalente a 8,9 % de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

Este medicamento contiene 354 mg de sodio en cada envase de 100 ml equivalente a 17,7 % de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas dependen de la dosis utilizada y pueden tener efectos acumulativos.

Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas (>10%) de cisplatino fueron hematológicas (leucopenia, trombocitopenia y anemia), gastrointestinales (anorexia,

náuseas, vómitos y diarrea), trastornos del oído (deterioro auditivo), trastornos renales (fallo renal, nefrotoxicidad, hiperuricemia) y fiebre.

Se han notificado efectos tóxicos graves en los riñones, médula ósea y oídos hasta en un tercio de los pacientes administrados con una dosis única de cisplatino; los efectos están generalmente relacionados con la dosis y son acumulativos. La ototoxicidad puede ser más grave en niños. Se han notificado casos de pérdida auditiva de comienzo tardío en la población pediátrica. También se han notificado casos de aparición tardía meses/años después de la administración.

Lista tabulada de reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas han sido notificadas durante los ensayos clínicos, o posterior a la comercialización y han sido clasificadas utilizando la siguiente convención: Muy frecuentes (1/10); frecuentes (1/100 a <1/10); poco frecuentes (1/1.000 a <1/100); raras (1/10.000 a 1/1.000); muy raras (1/10.000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clase órgano del sistema	Frecuencia	Término MedDRA
Infecciones e infestaciones	Frecuentes	Sepsis
	No conocidas	Infección ^a
Neoplasias benignas, malignas e inespecíficas (incluyendo quistes y pólipos)	Raras	Leucemia aguda
Trastornos del sistema linfático y sanguíneo	Muy frecuentes	Fallo de la médula ósea, trombocitopenia, leucopenia, anemia
	Muy raras	Microangiopatía trombótica combinada con síndrome urémico hemolítico
	No conocidas	Anemia hemolítica con prueba de Coombs
Trastornos del sistema inmunológico	Muy raras	Reacción anafilactoide ^b
	Raras	Inmunosupresión
Trastornos endocrinos	No conocidas	Aumento de amilasa en sangre, secreción inapropiada de hormona antidiurética
Trastornos de I metabolismo y la	Muy frecuentes	Hiponatremia
	Poco frecuentes	Hipomagnesemia
	Raras	Hipercolesterolemia
	Muy raras	Aumento de hierro en sangre

nutrición	No conocidas	Deshidratación, hipocalemia, hipofosfatemia, hiperuricemia, tetania
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Neurotoxicidad
	Raras	Convulsión, neuropatía periférica, leucoencefalopatía, síndrome de leucoencefalopatía reversible posterior
	Muy raras	Convulsiones
	No conocidas	Accidente cerebrovascular hemorrágico, ageusia isquémica, arteritis cerebral, síndrome de Lhermitte, mielopatía, neuropatía autonómica
Trastornos oculares	Raras	Neuritis óptica retrobulbar, pérdida en el movimiento de los ojos
	No conocidas	Visión borrosa, ceguera de colores, ceguera cortical, neuritis óptica, papiloedema, pigmentación retinal
Trastornos del oído y del laberinto	Poco	Ototoxicidad
Trastornos cardíacos	frecuentes	
	No conocidas	Tinnitus, sordera
	Frecuentes	Arritmia, bradicardia, taquicardia
	Raras	Infarto de miocardio, enfermedad de las arterias coronarias
Trastornos vasculares	Muy raras	Paro cardíaco
	No conocidas	Trastorno cardíaco
	Frecuentes	Flebitis, tromboembolismo venoso
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Raras	Hipertensión
	No conocidas	Fenómeno de Raynaud
	Frecuentes	Disnea, neumonía y fallo respiratorio
Trastornos gastrointestinales	No conocidas	Embolia pulmonar
	Raras	Estomatitis
	No conocidas	Vómitos, náuseas, anorexia, hipo, diarrea
	Frecuentes	Eritema, úlcera cutánea, edema localizado y dolores

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	No conocidas	Erupción cutánea, alopecia
Alteraciones musculoesqueléticas, y de los tejidos conjuntivos	No conocidas	Espasmos musculares
Trastornos renales y urinarios	No conocidas	Fallo renal agudo, fallo renal ^c , alteración renal tubular
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Poco frecuentes	Espermatogénesis y ovulación anormales, y ginecomastia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Pirexia
	No conocidas	Astenia, malestar, extravasación en el lugar de la inyección ^d
Investigaciones	Raras	Aumento de albúmina en sangre
	No conocidas	Aumento de enzimas hepáticas, aumento de bilirrubina en sangre

a: Complicaciones infecciosas han provocado el fallecimiento de algunos pacientes.

b: Los síntomas indicados de reacciones anafilactoides tales como el edema facial (edema facial de PC), respiración asmática, broncoespasmos, taquicardia e hipertensión se incluyen en el paréntesis de reacciones anafilactoides en la tabla de frecuencias de EA.

c: Elevaciones en BUN y creatinina, ácido úrico sérico y/o reducción de aclaramiento de creatinina se incluyen en fallo/insuficiencia renal.

d: Toxicidad local en tejidos blandos como consecuencia de la extravasación que puede producir celulitis, fibrosis y necrosis (común), dolores (comunes) y edemas (comunes) y eritema (común).

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 siguiente enlace:
<https://farmacoweb.invima.gov.co/reportesfv/login/ingresofv.jsp>

Interacciones:

Sustancias nefrotóxicas:

La administración concomitante de medicamentos nefrotóxicos (p.e. cefalosporinas, aminoglucósidos o anfotericina B o medios de contraste) u ototóxicos (p.e. aminoglucósidos) potenciarán los efectos tóxicos del cisplatino en estos órganos. Se aconseja precaución durante o después del tratamiento con cisplatino con las sustancias eliminadas principalmente por vía renal, por ejemplo agentes citostáticos tales como bleomicina y metotrexato, ya que la eliminación renal puede ser reducida.

La toxicidad renal de ifosfamidas puede ser mayor cuando se utiliza con cisplatino o en pacientes a quienes se les haya administrado cisplatino anteriormente.

Medicamentos excretados por vía renal:

Se observó una reducción de los valores de litio en sangre en unos cuantos casos después del tratamiento con cisplatino combinado con bleomicina y etopósido. Se recomienda, por lo tanto, monitorizar los valores de litio.

La aparición de nefrotoxicidad causada por cisplatino puede ser intensificada por el tratamiento concomitante con antihipertensivos que contengan furosemida, hidralazina, diazóxido, y propranolol.

Puede ser necesario ajustar la dosis de alopurinol, colchicina, probenecid o sulfipirazona si se utilizan conjuntamente con cisplatino, ya que cisplatino causa un aumento de la concentración de ácido úrico sérico.

Excepto en pacientes que reciben dosis de cisplatino superiores a 60 mg/m², cuya secreción de orina es inferior a 1.000 ml por 24 horas, no debe aplicarse diuresis forzada con diuréticos del asa en vista de una posible lesión en las vías renales y ototoxicidad.

El uso simultáneo de ifosfamida incrementa la excreción de proteínas.

Sustancias ototóxicas:

La administración concomitante de medicamentos ototóxicos (p.ej. aminoglicósidos diuréticos del asa) potenciará el efecto tóxico de cisplatino en la función auditiva. Excepto en pacientes que reciben dosis de cisplatino superiores a 60 mg/m², cuya secreción de orina es inferior a 1.000 ml por 24 horas, no debe aplicarse diuresis forzada con diuréticos del asa en vista de una posible lesión en las vías renales y ototoxicidad.

La ifosfamida puede aumentar la pérdida auditiva debido al cisplatino.

Vacunas inactivas:

La vacuna de la fiebre amarilla está estrictamente contraindicada debido al riesgo de una enfermedad vacunal sistémica mortal. En vista del riesgo de enfermedades generalizadas se recomienda el uso de una vacuna inactiva, si está disponible.

No deben administrarse vacunas de virus vivos durante los tres meses siguientes al final del tratamiento con cisplatino.

Anticoagulantes orales:

El uso simultáneo de anticoagulantes orales, tales como cumarínicos/warfarina, requiere un aumento en la frecuencia de la monitorización INR.

Antihistamínicos, fenotiazinas y otros:

El uso simultáneo de antihistamínicos, buclizina, ciclizina, loxapina, meclozina, fenotiazinas, tioxantenos o trimetobenzamidas pueden enmascarar síntomas de ototoxicidad (tales como mareo y tinnitus).

Agentes anticonvulsivos:

En pacientes a los que se les administra cisplatino y anticonvulsivantes, los niveles plasmáticos de los anticonvulsivantes (p. ej., fenitoína) pueden disminuir y llegar a ser potencialmente subterapéuticos. Esto se debe posiblemente a la disminución de la absorción y/o el aumento del metabolismo. En estos pacientes, se deben monitorizarlos niveles séricos de los anticonvulsivantes y realizar ajustes de dosis según sea necesario.

Combinación piridoxina + altretamina:

En un estudio aleatorizado con pacientes que presentaban carcinoma avanzado de ovario la respuesta a la terapia fue influenciada negativamente por la administración simultánea de piridoxina y altretamina (hexametilmelamina) y cisplatino.

Paclitaxel:

El tratamiento con cisplatino previo a una perfusión con paclitaxel puede reducir el aclaramiento de paclitaxel en un 33% y por tanto puede intensificar la neurotoxicidad.

Otros:

El uso simultáneo de mielosupresores o radiación aumentará los efectos de la actividad mielosupresora del cisplatino.

Cisplatino administrado en combinación con bleomicina y vinblastina puede conducir al fenómeno de Raynaud.

En un estudio en pacientes con cáncer con tumores metastásicos o avanzados, el docetaxel en combinación con cisplatino indujo más efectos neurotóxicos graves (relacionados con la dosis y sensoriales) que el fármaco como agente solo en dosis similares.

Los agentes quelantes como la penicilamina pueden disminuir la efectividad del cisplatino.

Debe tenerse en consideración la excesiva inmunosupresión con riesgo de linfoproliferación en el uso concomitante de cisplatino y ciclosporina.

3.9.5. TOCILIZUMAB (ACTEMRA®)

Radicado : 20241030823

Fecha : 12/02/2024

Interesado : Ministerio de Salud y Protección Social de la República de Colombia

Solicitud: Mediante radicado No. 202424000231501 el Ministerio de Salud y Protección Social, solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la evaluación de la siguiente indicación para el principio activo Tocilizumab, forma farmacéutica: Solución inyectable y concentración: 200 mg/10ml; 80 mg/4ml; 162 mg/0.9ml.

Indicaciones:

- Artritis reumatoide (AR) Tocilizumab, en combinación con metotrexato está indicado para el tratamiento de la artritis reumatoide (AR) activa moderada a severa en pacientes adultos que respondieron en forma inadecuada o que fueron intolerantes a terapia previa con uno o más modificadores de la enfermedad o antagonistas del factor de necrosis tumoral. En estos pacientes tocilizumab puede darse como monoterapia en caso de intolerancia al metotrexato, o cuando no puede continuarse el tratamiento con metotrexato.
- Arteritis de células gigantes (ACG) Tocilizumab está indicado para el tratamiento de arteritis de células gigantes (ACG) en pacientes adultos que no han respondido adecuadamente o son intolerantes a la terapia con glucocorticoides.
- Artritis idiopática juvenil sistémica (AIJs) Tocilizumab está indicado para el tratamiento de la artritis idiopática juvenil sistémica (AIJs) activa en pacientes desde 2 años de edad y mayores, que no han respondido adecuadamente a tratamientos anteriores con AINEs y corticoides sistémicos. Tocilizumab puede ser administrado como monoterapia (en caso de intolerancia a MTX o cuando el tratamiento con MTX no es adecuado) o en combinación con MTX.
- Artritis idiopática juvenil poliarticular (AIJp) Tocilizumab, en combinación con Metotrexato (MTX) está indicado para el tratamiento de artritis idiopática juvenil poliarticular (AIJp; factor reumatoide positivo o negativo y oligoartritis extendida) en pacientes de 2 años de edad y mayores, que no han respondido adecuadamente al tratamiento previo con MTX.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada se encuentra que mediante Radicado No. 20231340965 se solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos evaluación de la postulación del Uso No Incluido en el Registro Sanitario (UNIRS) para tocilizumab (Actemra®) Solución inyectable, Polvo liofilizado en el uso “Síndrome de liberación de citoquinas (SLC)”.

El interesado allega revisiones de caso, guías de manejo incluyendo el estudio de la Dra. Lisa L Liu y colaboradores en Suecia, publicado este año (2023) lo cual representa evidencia de baja certeza.

Analizada la información allegada, la Sala considera que se requiere información clínica adicional en el marco de UNIRS, que permita sugerir un balance beneficio-riesgo favorable para el principio activo tocilizumab en la indicación propuesta “Síndrome de liberación de citoquinas (SLC)”, uso para el cual se dispone de alternativas como los glucocorticoides. Por lo anterior, la Sala recomienda negar la solicitud de inclusión en el listado UNIRS.

3.9.6. FILGRASTIM (FILGRASTIM® SOLUCION INYECTABLE 30 MU / 0.5 ML, BIOFIGRAN 300 µG, FILGRASTIM 300 MCG/ML SOLUCIÓN INYECTABLE, FILGRASTIM® SOLUCION INYECTABLE 300 MCG/1ML.)

Radicado : 20241027045
Fecha : 06/02/2024

325

Acta No. 27 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Interesado : Ministerio de Salud y Protección Social de la República de Colombia

Solicitud: Mediante radicado No. 202424000191981 el Ministerio de Salud y Protección Social, solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la evaluación de la siguiente indicación para el principio activo Filgrastim, forma farmacéutica: Solución inyectable y concentración: 300 mcg, 300 mcg / 1 mL, 30 MILLONES DE UNIDADES (MU) EQUIVALENTE A 300 µG, 30 MU / 0,5 mL, 300 mcg / 0.5 mL, 30 MU / 1 mL.

Indicaciones:

Filgrastim está indicado para reducir la duración de la neutropenia y la incidencia de neutropenia febril en pacientes tratados con quimioterapia citotóxica convencional para enfermedades malignas (con la excepción de leucemia mieloide crónica y síndromes mielodisplásicos) y en la reducción de la duración de la neutropenia en los pacientes sometidos a tratamiento mieloablativo seguido de trasplante de médula ósea y que se considere presenten un mayor riesgo de experimentar neutropenia grave prolongada. Filgrastim está indicado para la movilización de células progenitoras hematopoyéticas en sangre periférica (PBPCs, por sus siglas en inglés). En pacientes, tanto niños como adultos, con neutropenia congénita grave, cíclica o idiopática con una Conteo Absoluto de Neutrófilos (CAN) $0,5 \times 10^9/L$, y antecedentes de infecciones graves o recurrentes, la administración prolongada de Filgrastim está indicada para aumentar el conteo de neutrófilos y reducir la incidencia y duración de episodios infecciosos relacionados. Filgrastim está indicado para el tratamiento de la neutropenia persistente (CAN igual o inferior a $1,0 \times 10^9/L$) en pacientes con infección avanzada por el VIH, para reducir el riesgo de desarrollar infecciones bacterianas cuando otras opciones para tratar la neutropenia no sean adecuadas.

CONCEPTO: Revisada la información allegada mediante Radicado No. 202424000191981, se encuentra que el interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la evaluación del Uso No Incluido en el Registro Sanitario (UNIRS): Síndromes mielodisplásicos de bajo riesgo (neutropenia asociada a terapia en síndromes mielodisplásicos de bajo riesgo para el principio activo Filgrastim solución inyectable y concentración: 300 mcg, 300 mcg / 1 mL, 30 millones de unidades (MU) equivalente a 300 µG, 30 MU / 0,5 mL, 300 mcg / 0.5 mL, 30 MU / 1 mL.

El interesado allega como soporte la recomendación de una guía de práctica clínica (NCCN versión 3.2023) y resúmenes de dos ensayos clínicos (Kelaidi, et al (2013); Hellström-Lindberg, et al. (1997)), estudios de baja casuística, que evaluaron el efecto de adicionar un factor estimulante de colonias de granulocitos (FEGR) con un estimulante de la eritropoyesis para el tratamiento de la anemia en pacientes con síndrome mielodisplásico de bajo riesgo. Adicionalmente, entre la información allegada por el interesado se señala que entre los agentes de elección para la indicación propuestos figuran azacitidina, decitabina y lenalidomida, todos ellos alternativas disponibles en Colombia. Por lo anterior, la Sala recomienda requerir al interesado para que:

326

Acta No. 27 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- **Precise si en la indicación solicitada para filgrastim se utilizará asociado o no a un estimulante de la eritropoyesis y cual subgrupo de pacientes con síndrome mielodisplásico de bajo riesgo se puede beneficiar.**
- **Precise en la indicación el lugar terapéutico de filgrastim en relación con azacitidina, decitabina y lenalidomida en pacientes con síndrome mielodisplásico de bajo riesgo.**
- **Presente información de la experiencia de uso de filgrastim en pacientes con síndrome mielodisplásico de bajo riesgo en Colombia.**
- **Aclare el grupo etario en el Formato de Presentación de la Evaluación Farmacológica de Usos No Incluidos en Registros Sanitarios (UNIRS).**

3.9.7. DOLUTEGRAVIR (TIVICAY 10MG TABLETAS RECUBIERTAS TIVICAY® 5 MG TABLETA DISPERSABLE TIVICAY® 50 MG TABLETAS RECUBIERTAS CON PELÍCULA TIVICAY 25MG TABLETAS RECUBIERTAS)

Radicado : 20241086075

Fecha : 11/04/2024

Interesado : Ministerio de Salud y Protección Social de la República de Colombia

Solicitud: Mediante radicado No. 202424000783211 el Ministerio de Salud y Protección Social, solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la evaluación de la siguiente indicación para el principio activo Dolutegravir, forma farmacéutica: Tabletas que no modifican la liberación del fármaco y concentración: 5 mg, 10 mg, 25 mg, 50 mg.

Indicaciones:

Las indicaciones descritas en los cuatro registros sanitarios que se encuentran actualmente vigentes: INVIMA 2023M-0021051, INVIMA 2023M-0021054, INVIMA 2019M-0015552-R1 y INVIMA 2023M-0021052

Tratamiento de la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (HIV) en combinación con otros agentes antirretrovirales en:

- Adultos y niños de al menos 4 semanas de edad
- Adultos y niños mayores de 6 años de edad

Adultos y niños mayores de 12 años de edad.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita la evaluación del Uso No Incluido en el Registro

327

Acta No. 27 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Sanitario (UNIRS) de Dolutegravir en: “*Profilaxis post-exposición en personas expuestas a riesgo de infección por VIH*”.

El interesado allega 4 guías de práctica clínica y un protocolo de atención:

1. Guía de práctica clínica sobre prevención, pruebas, tratamiento, prestación de servicios y monitoreo del VIH: recomendaciones para un enfoque de salud pública de la Organización Mundial de la Salud (2021): **Recomienda Dolutegravir (DTG) como tercer fármaco preferido para la profilaxis postexposición (PEP) por VIH (recomendación fuerte, nivel de certeza baja) en adultos, adolescentes y niños.**
2. Guía de Práctica Clínica (GPC) basada en la evidencia científica para la atención de la infección por VIH/SIDA en personas adultas, gestantes y adolescentes del Ministerio de Salud y de Protección Social (2021) **recomienda el uso de 3 esquemas de tratamiento, dentro de los cuales se encuentra dolutegravir/emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato (DTG + FTC/TDF), como regímenes de profilaxis post-exposición en adultos con exposición no ocupacional y ocupacional. (recomendación fuerte, nivel de certeza muy baja).**
3. Guía de Práctica Clínica de la European AIDS Clinical Society (2023) **recomendó dentro de los esquemas profilaxis post-exposición a dolutegravir.**
4. Protocolo para la atención por exposición de riesgo biológico laboral o no laboral, ante las infecciones de transmisión sexual, el virus de inmunodeficiencia humana, el virus de la hepatitis B y el virus de la hepatitis C del Ministerio de Salud y de Protección Social (2017) **recomendó en relación a la profilaxis post-exposición en personas expuestas a riesgo de infección por VIH, en personas mayores de 13 años incluso mujeres gestantes como primera opción a tenofovir / emtricitabina y dolutegravir.**
5. La actualización de la Guía de práctica clínica para la profilaxis postexposición (PEP) para niños y adolescentes potencialmente expuestos a virus transmitidos por la sangre del Reino Unido (2021), **recomienda dolutegravir.**

Adicionalmente, allega 3 estudios soporte:

1. Seguridad y eficacia de los medicamentos antiretrovirales para la profilaxis post-exposición (Shubber & Ford). Revisión sistemática de la literatura acerca de la profilaxis post-exposición realizada para la OMS que incluyó 16 estudios (ensayos controlados aleatorios, cohortes prospectivas) que informaron los resultados de pacientes que utilizaron profilaxis contra el VIH independiente del tipo de exposición. Los resultados de interés incluyeron el número de pacientes que iniciaron PEP y que completaron un curso completo (28 días); discontinuaciones/sustituciones debido a eventos adversos y seroconversiones. La finalización de la PEP para TDF+XTC+DTG fue de 89,6%

328

Acta No. 27 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

(IC95% 83,7 - 95,5%). La proporción de personas que interrumpieron o sustituyeron la PEP debido a eventos adversos fue de 1.40 para TDF+XTC+DTG (IC 95% 0.90, 3.80). Los regímenes basados en DTG presentan altas tasas de finalización de la terapia postexposición y bajas tasas de eventos adversos, así como una alta tolerabilidad.

2. **Dolutegravir con tenofovir disoproxil fumarato-emtricitabina como profilaxis postexposición al VIH en hombres homosexuales y bisexuales (McAllister et. al).** 100 participantes fueron elegibles, la finalización de la PEP fue del 90% (IC 95%: 84 - 96). Los fracasos comprendieron pérdida durante el seguimiento (9%) y un evento adverso que provocó la interrupción de la PEP (dolor de cabeza, 1%). Las interrupciones se produjeron en una mediana de 9 días (RIC 3-16). No se encontró que ningún participante contrajera el VIH en la semana 4 (n = 90) o en la semana 12 (n = 77). Los eventos adversos subjetivos fueron predominantemente gastrointestinales [náuseas (25%), diarrea (21%), flatos (9%), dolor abdominal (9%), distensión abdominal (4%) y vómitos (2%)] o que afectaron al sistema nervioso central. [dolor de cabeza (10%), sueños vívidos (7%) y mareos (3%)]. Hubo cuatro eventos adversos subjetivos clasificados de 3 a 4 (sueños vívidos, insomnio, dolor de cabeza y fatiga). Un paciente suspendió la medicación del estudio el día 3 debido a un dolor de cabeza de grado 3. No hubo ningún evento adverso inesperado ni evento adverso grave.
3. **Comprensión de la aceptación y los resultados del uso de profilaxis postexposición no ocupacional a través de una plataforma médica en línea en China: estudio transversal basado en la web (Shan et. al).** Desde enero de 2020 hasta junio de 2021, se realizó una encuesta retrospectiva basada en la web entre quienes buscaban servicios de PEP en línea a través de la plataforma médica de Internet "HeHealth" utilizando un cuestionario estructurado. Entre 539 participantes, el 60,7% (327/539) buscó PEP en línea para exposiciones de riesgo relativamente bajo, mientras que el 39,3 % (212/539) se consideraron exposiciones de alto riesgo. A todos los usuarios (539/539) se les prescribió un régimen de 3 medicamentos, y la mayoría comprendía 3TC/TDF+DTG (lamivudina, tenofovir disoproxil fumarato y dolutegravir; 293/539, 54,4%), seguido de FTC/TDF+DTG (emtricitabina), tenofovir disoproxil furato y dolutegravir; 158/539, 29,3%) y FTC/TAF f +DTG 42/538 (7,8%).

Analizada la información allegada por el interesado, la Sala recomienda incluir a Dolutegravir en el listado UNIRS en la indicación solicitada con la siguiente información:

Indicaciones:

- **Profilaxis post exposición (PEP):** Está indicado en pacientes mayores de 12 años con exposición de riesgo al VIH asociado con otros antirretrovirales. Debe emplearse solamente en situaciones de emergencia. Adicional al uso adecuado del condón y demás medidas de protección, el uso del medicamento no debe conducir a descuidar las medidas de prevención de transmisión de la enfermedad.

Dosificación y grupo etario:

Adultos:

50 mg una vez al día por 28 a 30 días

Niños y adolescentes (28 días)

No intercambie tabletas y tabletas para tabletas dispersables en base a mg por mg. La dosis debe ajustarse para la nueva formulación posológica si se cambia de una formulación a otra

Para niños con peso $>20\text{kg}$ 50 mg una vez al día (Tableta: 50 mg, 25 mg, 10 mg)

Para niños con edad mayor de ≥ 4 semanas y peso $\geq 3\text{ kg}$ se recomiendan las tabletas dispersables a la siguiente dosis:

3-5kg 5 mg una vez al día 6-9kg 15 mg

una vez al día

10-13kg 20 mg una vez al día 14-19kg 25

mg una vez al día

$\geq 20\text{ kg}$ 30 mg una vez al día

* Guía de práctica clínica para la profilaxis postexposición (PEP) para niños y Adolescentes potencialmente expuestos a virus transmitidos por la sangre and Antiretroviral / HIV Drug Dosing for Children and Adolescents 2022-23 - Imperial College Healthcare NHS Trust and Micromedex

Contraindicaciones:

No debe administrarse de forma simultánea con medicamentos con ventanas terapéuticas estrechas, que sean sustratos del transportador de cationes orgánicos 2 (OCT2), incluyendo, pero no limitado a dofetilida, pilsicainida o fampridina (también conocida como dalfampridina).

Está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a dolutegravir o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Reacciones por hipersensibilidad Se han informado reacciones de hipersensibilidad con los inhibidores de integrasas, incluyendo DOLUTEGRAVIR, y estaban caracterizadas por erupciones, síntomas generales y, algunas veces, disfunciones de órganos, incluyendo lesiones hepáticas. Interrumpa DOLUTEGRAVIR y otros agentes sospechosos de inmediato si se desarrollan signos o síntomas de reacciones de hipersensibilidad (incluyendo, pero no limitado a, erupción severa o erupción acompañada por fiebre,

330

Acta No. 27 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

malestar general, fatiga, dolores musculares o de las articulaciones, ampollas, lesiones orales, conjuntivitis, edema facial, hepatitis, eosinofilia, angioedema). El estado clínico, incluyendo las aminotransferasas hepáticas, debe monitorearse y la terapia apropiada debe iniciarse. La demora en la detención del tratamiento con DOLUTEGRAVIR u otros agentes sospechosos después del inicio de la hipersensibilidad puede resultar en una reacción potencialmente letal.

- **Síndrome de reconstitución inmune**

En pacientes infectados con HIV con inmunodeficiencia severa al iniciar una terapia antirretroviral (ART), puede surgir una reacción inflamatoria a infecciones oportunistas asintomáticas o residuales y causar condiciones clínicas serias, o empeoramiento de los síntomas. Normalmente, se han observado dichas reacciones dentro de las primeras semanas o meses después de iniciar una ART. Ejemplos relevantes son retinitis por citomegalovirus, infecciones micobacteriales generalizadas y/o focales y neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (*P. carinii*). Cualquier síntoma inflamatorio debe ser evaluado sin demora y el tratamiento iniciado cuando sea necesario. También se ha reportado que ocurren trastornos autoinmunes (como la enfermedad de Graves, la polimiositis y el síndrome de Guillain-Barre) en el ambiente de la reconstitución inmunológica. Sin embargo, el tiempo hasta el inicio es más variable y puede ocurrir muchos meses después de iniciar el tratamiento y algunas veces puede ser una presentación atípica. Se observaron elevaciones en la química hepática consistentes con el síndrome de reconstitución inmune en algunos pacientes coinfectados con hepatitis B y/o C al inicio de la terapia con DOLUTEGRAVIR. Se recomienda el monitoreo de las químicas hepáticas en los pacientes con coinfección con hepatitis B y/o C. Se debe aplicar una diligencia particular al inicio o el mantenimiento de una terapia eficaz contra la hepatitis B (refiriéndose a las guías de tratamiento) al iniciar una terapia con base en dolutegravir en los pacientes coinfectados con hepatitis B (consulte Reacciones adversas).

Infecciones oportunistas Los pacientes que reciban DOLUTEGRAVIR o alguna

- otra terapia antirretroviral aún podrían desarrollar infecciones oportunistas y otras complicaciones de la infección por HIV. Por lo tanto, los pacientes deben permanecer bajo una estricta observación clínica por parte de médicos con experiencia en el tratamiento de estas enfermedades asociadas con HIV.
- **Transmisión de infecciones** Aun cuando se ha comprobado que la supresión viral eficaz con una terapia antirretroviral reduce sustancialmente el riesgo de transmisión sexual, no se puede excluir un riesgo residual. Se deben tomar precauciones para prevenir la transmisión de acuerdo con las guías nacionales.

Interacción farmacológica Se debe tener precaución al coadministrar medicamentos (recetados y no recetados) que pudieran cambiar la exposición de DOLUTEGRAVIR o medicamentos que pudieran tener su exposición cambiada por DOLUTEGRAVIR (consulte Contraindicaciones e Interacciones). La dosis recomendada en adultos de DOLUTEGRAVIR debe proporcionarse dos veces al día al coadministrarse con etravirina (sin inhibidores de proteasa mejorados), efavirenz, nevirapina, tipranavir/ritonavir o

331

Acta No. 27 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

rifampicina, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital y hierva de San Juan (consulte Interacciones). En pacientes pediátricos, la dosis con base en el peso una vez al día debe administrarse dos veces al día. DOLUTEGRAVIR no debe coadministrarse con antiácidos que contengan cationes polivalentes. Se recomienda que DOLUTEGRAVIR sea administrado 2 horas antes o 6 horas después de estos agentes (consulte Interacciones). Se recomienda que DOLUTEGRAVIR sea administrado 2 horas antes o 6 horas después de tomar suplementos de calcio o hierro o, alternativamente, que sea administrado con alimentos (consulte Interacciones). DOLUTEGRAVIR aumentó las concentraciones de metformina. Debe considerarse un ajuste de la dosis de metformina al iniciar y detener la coadministración de dolutegravir con metformina, para mantener el control glucémico (consulte Interacciones).

Reacciones adversas:

Datos de los estudios clínicos Las reacciones adversas al fármaco (ADR) identificadas en un análisis de datos agrupados de los estudios clínicos de la Fase IIb y la Fase III se enumeran a continuación por cada clase de sistemas y órganos de MedDRA y por la frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy comunes ($\geq 1/10$), comunes ($\geq 1/100$ y $< 1/10$), poco comunes ($\geq 1/1,000$ y $< 1/100$), raras ($\geq 1/10,000$ y $< 1/1,000$) y muy raras ($< 1/10,000$), incluyendo reportes aislados.

Tabla 3. Reacciones adversas.

Trastornos del sistema inmunológico	Poco común	Hipersensibilidad (<i>consulte Advertencias y Precauciones</i>)
	Poco común	Síndrome de reconstitución inmune (<i>consulte Advertencias y Precauciones</i>)
Trastornos psiquiátricos	Común	Insomnio
	Común	Sueños anormales
	Común	Depresión
	Común	Ansiedad
	Poco común	Ideas suicidas*, intento de suicidio* *especialmente en pacientes con un antecedente previamente existente de depresión o enfermedad psiquiátrica
Trastornos del sistema nervioso	Muy común	Dolor de cabeza
	Común	Mareo
Trastornos gastrointestinales	Muy común	Náuseas
	Muy común	Diarrea
	Común	Vómito
	Común	Flatulencia
	Común	Dolor abdominal superior
	Común	Dolor abdominal
	Común	Malestar abdominal
Trastornos hepatobiliares	Poco común	Hepatitis
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Común	Erupción
	Común	Prurito
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Común	Fatiga

El perfil de seguridad era similar entre las poblaciones de pacientes sin tratamiento previo, con experiencia con el tratamiento (y sin tratamiento previo con integrasas) y resistentes a las integrasas.

Cambios en análisis químicos de laboratorio

Ocurrieron aumentos en la creatinina sérica dentro de la primera semana del tratamiento con TIVICAY y estos permanecieron estables durante 48 semanas. En los pacientes sin tratamiento previo, se observó un cambio medio desde la basal de 9.96 $\mu\text{mol/L}$ (rango: desde -53 $\mu\text{mol/L}$ hasta 54.8 $\mu\text{mol/L}$) después de 48 semanas de tratamiento. Los aumentos en la creatinina fueron comparables mediante los NRTI de base, y fueron similares en los pacientes con experiencia con el tratamiento. Estos cambios no son considerados como clínicamente relevantes debido a que estos no reflejan un cambio en la tasa de filtración glomerular (consulte Farmacodinamia – Efectos en la función renal). Se observaron pequeños aumentos en la bilirrubina total (sin ictericia clínica) en los grupos con dolutegravir y raltegravir (pero no con efavirenz) en el programa. Estos cambios no son considerados clínicamente relevantes debido a que estos reflejan una competencia entre

333

Acta No. 27 de 2024 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

dolutegravir y la bilirrubina no conjugada por una vía de depuración común (UGT1A1) (consulte Farmacocinética – Metabolismo). También se han reportado elevaciones asintomáticas de creatina fosfoquinasa (CPK) principalmente en asociación con el ejercicio con la terapia con dolutegravir. Población pediátrica Con base en los datos de los estudios P1093 (ING112578) y ODYSSEY (201296) en curso en 172 lactantes, niños y adolescentes (de al menos 4 semanas y hasta menos de 18 años de edad, y con un peso de al menos 3 kg) que recibieron las dosis recomendadas ya sea de las tabletas recubiertas o de las tabletas dispersables una vez al día, no existen tipos adicionales de reacciones adversas más allá de aquellas observadas en la población adulta. Coinfección con Hepatitis B o C En los estudios de Fase III, se les permitió a los pacientes con coinfección por hepatitis B y/o C inscribirse siempre y cuando las pruebas de la química hepática basal no excedieran 5 veces el límite superior del normal (ULN). En general, el perfil de seguridad en los pacientes coinfectados con hepatitis B y/o C fue similar a aquel observado en los pacientes sin coinfección con hepatitis B o C, aunque las tasas de anomalías de AST y ALT fueron más altas en el subgrupo con coinfección con hepatitis B y/o C para todos los grupos de tratamiento. Se observaron elevaciones en la química hepática consistentes con el síndrome de reconstitución inmune en algunos sujetos con coinfección con hepatitis B y/o C al inicio de la terapia con TIVICAY, particularmente en aquellos cuya terapia contra la hepatitis B fue retirada (consulte Advertencias y Precauciones).

Datos posteriores a la comercialización

Trastornos hepatobiliares	Raro	Insuficiencia hepática aguda *
Trastornos del músculo esquelético y del tejido conectivo	Poco común	Artralgia
	Poco común	Mialgia
Investigaciones	Poco común	Aumento de peso

* Se ha reportado insuficiencia hepática aguda en un esquema que contenía dolutegravir. La contribución de dolutegravir en estos casos es poco clara.

Interacciones:

Efecto de dolutegravir en la farmacocinética de otros agentes In vitro, dolutegravir no demostró inhibición directa o débil (IC₅₀>50 µM) de las enzimas citocromo P450 (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A, uridina difosfato glucuronosiltransferasa (UGT)1A1 o UGT2B7, o los transportadores Pgp, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MRP2 o MRP4. In vitro, dolutegravir no indujo a CYP1A2, CYP2B6 o CYP3A4. In vivo, dolutegravir no tuvo efecto sobre midazolam, una sonda de CYP3A4. Con base en estos datos, no se espera que TIVICAY afecte la farmacocinética de los fármacos que sean sustratos de estas enzimas o transportadores (por ejemplo, los inhibidores de transcriptasa y proteasa inversos, abacavir, zidovudina, maraviroc, analgésicos opiáceos, antidepresivos, estatinas, antifúngicos azólicos,

inhibidores de la bomba de protones, agentes para la disfunción eréctil, aciclovir, valaciclovir, sitagliptina, adefovir). En los estudios de interacciones farmacológicas, dolutegravir no tuvo un efecto clínicamente relevante en la farmacocinética de los siguientes: tenofovir, ritonavir, metadona, efavirenz, lopinavir, atazanavir, darunavir, etravirina, fosamprenavir, rilpivirina, boceprevir, telaprevir, daclatasvir y anticonceptivos orales que contengan norelgestimato y etinilestradiol. In vitro, dolutegravir inhibió al transportador de cationes orgánicos renales 2 (OCT2) (IC₅₀ = 1.93 µM), al transportador de extrusión de multifármacos y toxinas (MATE) 1 (IC₅₀ = 6.34 µM) y MATE2-K (IC₅₀ = 24.8 µM). Debido a la exposición in vivo de dolutegravir, este tiene un bajo potencial para afectar el transporte de los sustratos de MATE2-K in vivo. In vivo, dolutegravir puede aumentar las concentraciones plasmáticas de los fármacos en los cuales la excreción depende de OCT2 o MATE1 (por ejemplo, dofetilida, pilsicainida, fampridina [también conocida como dalfampridina] o metformina) (consulte la Tabla 2). In vitro, dolutegravir inhibió los transportadores renales basolaterales: el transportador de aniones orgánicos (OAT) 1 (IC₅₀ = 2.12 µM) y a OAT3 (IC₅₀ = 1.97 µM). Sin embargo, dolutegravir no tuvo un efecto notable en la farmacocinética in vivo de los sustratos de OAT tenofovir y paraaminohipurato y, por lo tanto, tiene una baja propensión a causar interacciones medicamentosas mediante la inhibición de los transportadores de OAT. Efecto de otros agentes en la farmacocinética de dolutegravir Dolutegravir se elimina principalmente a través del metabolismo mediante UGT1A1. Dolutegravir también es un sustrato de UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, Pgp y BCRP; por lo tanto, los fármacos que inducen a esas enzimas o transportadores pueden disminuir teóricamente la concentración de dolutegravir en el plasma y reducir el efecto terapéutico de TIVICAY. La coadministración de TIVICAY y otros fármacos que inhiben a UGT1A1, UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4 y/o Pgp puede aumentar la concentración de dolutegravir en el plasma (consulte la Tabla 2). In vitro, dolutegravir no es un sustrato del polipéptido de transporte de aniones orgánicos humano (OATP)1B1, OATP1B3 o OCT1 y, por lo tanto, no se espera que los fármacos que únicamente modulan a estos transportadores afecten la concentración de dolutegravir en el plasma. Efavirenz, etravirina, nevirapina, rifampicina, carbamazepina y tipranavir en combinación con ritonavir redujeron cada uno las concentraciones plasmáticas de dolutegravir significativamente, y requieren un ajuste de la dosis de TIVICAY a la dosis recomendada dos veces al día. El efecto de etravirina fue mitigado mediante la coadministración de los inhibidores de CYP3A4 lopinavir/ritonavir, darunavir/ritonavir y se espera que sea mitigado por atazanavir/ritonavir. Por lo tanto, no es necesario un ajuste de la dosis de dolutegravir al coadministrarse con etravirina y ya sea con lopinavir/ritonavir, darunavir/ritonavir o atazanavir/ritonavir. Otro inductor, fosamprenavir en combinación con ritonavir disminuyó las concentraciones plasmáticas de dolutegravir pero no requiere un ajuste de la dosificación de TIVICAY (consulte la Tabla 2). Un estudio de interacciones medicamentosas con el inhibidor de UGT1A1, atazanavir, no resultó en un aumento significativo clínicamente en las concentraciones plasmáticas de dolutegravir. Tenofovir, lopinavir/ritonavir, darunavir/ritonavir, rilpivirina, boceprevir, telaprevir, prednisona, rifabutina, daclatasvir y omeprazol no tuvieron un efecto o tuvieron un efecto mínimo en la farmacocinética de dolutegravir y, por lo tanto, no se requiere un ajuste en la dosis de TIVICAY al coadministrarse con estos fármacos. Las interacciones farmacológicas seleccionadas se presentan en la Tabla 2. Las recomendaciones se basan ya sea en los estudios de interacciones farmacológicas o en las interacciones

pronosticadas debido a la magnitud esperada de la interacción y el potencial de eventos adversos serios o la pérdida de la eficacia.

Clase del fármaco concomitante: Nombre del fármaco	Efecto sobre la concentración de dolutegravir o el fármaco concomitante	Comentario clínico
Agentes antivirales para HIV-1		
Inhibidor de la transcriptasa reversa no nucleósido: Etravirina (ETR) sin inhibidores de proteasa potenciados	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 71% C _{máx} ↓ 52% C _t ↓ 88% ETR ↔	Etravirina sin inhibidores de proteasa potenciados disminuyó la concentración de dolutegravir en el plasma. La dosis recomendada de <i>TIVICAY</i> debe administrarse dos veces al día al coadministrarse con etravirina sin inhibidores de proteasa potenciados. <i>TIVICAY</i> no debe utilizarse con etravirina sin la coadministración de darunavir/ritonavir o lopinavir/ritonavir en los pacientes resistentes a INI.
Inhibidor de proteasa: Lopinavir/ritonavir + Etravirina	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11% C _{máx} ↑ 7% C _t ↑ 28% LPV ↔ RTV ↔	Lopinavir/ritonavir y etravirina no cambiaron la concentración de dolutegravir en el plasma a una extensión relevante clínicamente. No es necesario un ajuste de la dosis.
Inhibidor de proteasa: Darunavir/ritonavir + Etravirina	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 25% C _{máx} ↓ 12% C _t ↓ 36%	Darunavir/ritonavir y etravirina no cambiaron la concentración de dolutegravir en el plasma a una extensión relevante clínicamente. No es necesario un ajuste de la dosis.

3.9.8. 5-FLUOROURACILO (CAREBIN®, MEGAFIVE®, FLUOROURACILO 500MG/10ML)

Radicado : 20241234313

Fecha : 11/09/2024

Interesado : Ministerio de Salud y Protección Social de la República de Colombia

Solicitud: Mediante radicado No. 2024240000650871 el Ministerio de Salud y Protección Social, solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicações y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la evaluación de la siguiente indicación para el principio activo 5-Fluorouracilo, forma farmacéutica: Solución inyectable y concentración: 500mg/10mL.

Indicaciones:

Tratamiento paliativo de los tumores malignos, principalmente del recto, colón, mama, estómago y páncreas en pacientes en los cuales no es posible aplicar medidas quirúrgicas o cuando estas no hayan dado resultado.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada mediante Radicado No. 202424000192051 la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que se solicita evaluación farmacológica para la inclusión en listado de Uso No Incluido en el Registro Sanitario (UNIRS) de 5-fluorouracilo solución inyectable 500 mg/10 mL, con la indicación “tratamiento de neoplasia córneo conjuntiva”, vía de administración oftálmica, subconjuntival.

En la información allegada se menciona que la indicación solicitada no está aprobada en las agencias reguladoras consultadas y no está incluida en guías de práctica clínica para esta indicación. Como soporte para la inclusión en el listado de UNIRS se allegan 3 publicaciones que presentan la descripción de resultados del uso tópico de 5-fluorouracilo al 1% en pacientes con neoplasia escamosa de la superficie ocular (OSSN); Joag 2016, que incluyó 44 pacientes que recibieron como tratamiento primario; Leventer 2024, que incluyó 73 pacientes en tratamiento primario y secundario; y Yeatts 2000, que incluyó 6 pacientes; una publicación de la administración subconjuntival/perilesional, Sun 2020, que presenta resultados del seguimiento a largo plazo de 6 pacientes con OSSN intraepitelial; una revisión narrativa sobre el uso de farmacoterapia tópica y una publicación de un ensayo clínico controlado aleatorizado de administración subconjuntival (Prabhasawat 2006, que incluyó 109 pacientes con pterigium recurrente). De la información allegada se puede concluir que evidencia de baja certeza sugiere que la administración tópica ocular de 5-fluorouracilo solución al 1% tiene eficacia similar a mitomicina C, interferón alfa-2b y tratamiento quirúrgico, con diferencias en los perfiles de efectos adversos.

Con base en lo anterior, la Sala recomienda incluir en listado UNIRS a 5-fluorouracilo solución inyectable 500 mg/10 mL para preparación de colirio al 1% para administración tópica ocular en la indicación neoplasia escamosa de la superficie ocular, con la siguiente información:

Indicación:

Neoplasia escamosa de la superficie ocular

Dosificación y grupo etario:

Pacientes: Adultos

Dosis: Colirio 1 gota cada 6 horas en ciclos según criterio médico y respuesta al tratamiento.

Contraindicaciones: las descritas en el registro sanitario:

Hipersensibilidad conocida al fluorouracilo o a cualquier componente del diario de las plaquetas y de los recuentos de glóbulos blancos. Se debe suspender el tratamiento si las plaquetas descienden por debajo de 100.000 por mm³ o si el recuento de glóbulos blancos cae por debajo de 3.500 por mm³. Si el recuento de glóbulos blancos cae por debajo de 2.000 por mm³, se recomienda que el paciente sea llevado a un aislamiento protector en el hospital y se le suministre el tratamiento preventivo apropiado para una infección sistémica.

Precauciones y advertencias:

Las descritas en el registro sanitario:

El fluorouracilo debe ser administrado únicamente por médicos con experiencia en la utilización de antimetabolitos potentes.

Debido a la posibilidad de reacciones tóxicas graves, los pacientes deben ser hospitalizados, al menos durante el curso inicial de la terapia.

El tratamiento adecuado con fluorouracilo suele ir seguido de leucopenia, el recuento más bajo de glóbulos blancos se observa entre el día 7° y el 14° día del primer ciclo, pero ocasionalmente se retrasa hasta 20 días. El recuento generalmente vuelve a la normalidad a los 30 días, se recomienda control.

Reacciones adversas:

Inflamación conjuntival y corneal; defectos epiteliales corneales y el dolor asociado; y eritema, irritación, malestar de la piel del párpado y sequedad ocular.

Interacciones:

Las descritas en el registro sanitario:

Interacciones con otros medicamentos Agentes citotóxicos; Todos los medicamentos mielosupresores (por ejemplo, agentes citotóxicos utilizados en la quimioterapia combinada) pueden aumentar la hematotoxicidad del fluorouracilo. El ácido folínico aumenta la toxicidad dirigida al ADN del fluorouracilo. Esta combinación debe usarse con precaución, ya que se informa que aumenta la toxicidad gastrointestinal del fluorouracilo. El alopurinol puede disminuir el grado de depresión de la médula ósea producido por el fluorouracilo. Los estudios de esta posibilidad han informado resultados contradictorios. Se ha informado que diversos agentes modulan bioquímicamente la eficacia antineoplásica o la toxicidad del fluorouracilo. Los fármacos más habituales incluyen metotrexato, metronidazol y ácido folínico. La terapia de combinación con 5-fluorouracilo y levamisol se ha asociado con leucoencefalopatía inflamatoria multifocal (MILE). Los síntomas pueden incluir pérdida de memoria, confusión, parestesia, letargo, debilidad muscular, trastornos del habla, coma y convulsiones. El líquido cefalorraquídeo puede mostrar pleocitosis leve, y la tomografía computarizada y la resonancia magnética pueden mostrar lesiones en la sustancia blanca sugestiva de desmielinización. Si se produce este síndrome, el tratamiento debe suspenderse de inmediato. La condición es al menos parcialmente reversible si se suspende el 5-fluorouracilo y el levamisol y se administran corticosteroides. El uso de levamisol y 5- fluorouracilo no es recomendado. El

pretratamiento con cimetidina antes del fluorouracilo intravenoso aumentó el área bajo la curva en un 27%. El aclaramiento corporal total se redujo en un 28%. Esto puede conducir a un aumento de las concentraciones plasmáticas de fluorouracilo. Se han notificado aumentos marcados del tiempo de protrombina y del INR en algunos pacientes estabilizados con terapia de warfarina después del inicio de los regímenes de fluorouracilo. Se han reportado concentraciones crecientes de fenitoína en plasma durante el uso concomitante de fenitoína con capecitabina o su metabolito fluorouracilo. No se han realizado estudios formales de interacción entre fenitoína y capecitabina, pero se presume que el mecanismo de interacción es la inhibición del sistema isoenzimático CYP2C9 por capecitabina. Los niveles séricos de fenitoína mantenidos por encima del rango óptimo pueden producir encefalopatía o estados confusionales (psicosis por delirio) o, en raras ocasiones, disfunción cerebelosa irreversible. Por lo tanto, los pacientes que toman fenitoína concomitantemente con capecitabina o fluorouracilo deben ser monitoreados regularmente para detectar niveles elevados de fenitoína en el plasma.

Siendo las 16:00 del día 06 de noviembre de 2024, se da por terminada la sesión.

Se firma por los que en ella intervinieron:

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

MARIO FRANCISCO GUERRERO
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

JENNY PATRICIA CLAVIJO ROJAS
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

FABIO ANCIZAR ARISTIZÁBAL
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

KERVIS ASID RODRÍGUEZ V.
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

MANUEL JAVIER TORRES SÁNCHEZ
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

JOSÉ JULIÁN LÓPEZ GUTIÉRREZ
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

GLORIA CECILIA PEÑUELA SÁNCHEZ
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

ANDREY FORERO ESPINOSA
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

DANAIDA ERIKA SANDOVAL PEÑA
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

WILLIAM SAZA LONDOÑO
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

SANDRA MARÍA MONTOYA ESCOBAR
Director Técnico de Medicamentos y
Productos Biológicos
Presidente SEMNNIMB
Sesión Virtual

HUGO ARMANDO BADILLO ARGUELLES
Secretario SEMNNIMB
Sesión Virtual