



La salud
es de todos

Minsalud

COMISIÓN REVISORA

SALA ESPECIALIZADA DE MOLÉCULAS NUEVAS, NUEVAS INDICACIONES Y MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

ACTA No. 05 DE 2022

SESIÓN ORDINARIA 14, 15, 16, 17 Y 18 DE FEBRERO DE 2022

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
 - 3.2. MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS COMPETIDORES (Registro Sanitario Nuevo)
 - 3.4. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES
 - 3.4.1. Medicamentos de síntesis
 - 3.4.2. Medicamentos biológicos

DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

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

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

Acta No. 05 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La salud
es de todos

Minsalud

Dr. Edwin Leonardo Lopez Ortega
Dr. Guillermo José Pérez Blanco

Secretario:
Dr. Hugo Armando Badillo Arguelles

2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR

Acta No. 04 de 2022 SEMNNIMB

3. TEMAS A TRATAR

3.1 MOLÉCULAS NUEVAS

3.1.1 Medicamentos de síntesis

3.1.1.1. ISTURISA® 1 mg

Expediente: 20194275
Radicado: 20201239730 / 20211203463
Fecha: 05/10/2021
Interesado: Recordati Rare Diseases S.A.S.

Composición:
Cada comprimido recubierto contiene Oscilodrostat 1mg

Forma farmacéutica: Comprimidos recubiertos con película

Indicaciones:
Isturisa está indicado para el tratamiento del síndrome de Cushing endógeno en adultos

Contraindicaciones
Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes

Precauciones y advertencias:

Hipocortisolismo

La inhibición de la síntesis de cortisol por osilodrostat ha provocado acontecimientos relacionados con hipocortisolismo como el síndrome de retirada de cortisol (disminución sintomática de los niveles de cortisol, pero mantenidos por encima del límite inferior de la normalidad) y la insuficiencia suprarrenal (niveles de cortisol por debajo del intervalo normal).

Acta No. 05 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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





Se deben controlar los niveles de cortisol a intervalos regulares, puesto que los acontecimientos relacionados con hipocortisolismo pueden aparecer en cualquier momento durante el tratamiento. Se recomienda un control adicional especialmente en las situaciones de aumento de demanda de cortisol, tales como estrés físico o psicológico, o durante cambios en la medicación concomitante que puedan afectar la exposición a osilodrostat. Se recomienda utilizar métodos de laboratorio que no presenten reactividad cruzada significativa con precursores de cortisol como 11-desoxicortisol, que puede aumentar durante el tratamiento con osilodrostat.

Se debe advertir a los pacientes acerca de los signos y síntomas asociados con hipocortisolismo (p.ej. náuseas, vómitos, fatiga, dolor abdominal, pérdida de apetito y mareo).

En los pacientes sintomáticos se debe controlar la hipotensión, hiponatremia, hiperpotasemia y/o hipoglucemia. Si se sospecha de hipocortisolismo, se deben medir los niveles de cortisol, y se debe considerar una reducción temporal de la dosis o una interrupción temporal de osilodrostat. En caso necesario, se debe iniciar la sustitución con corticosteroides. Se puede reiniciar el tratamiento con Isturisa a dosis más bajas después de la resolución de los síntomas, siempre que los niveles de cortisol estén por encima del límite inferior de normalidad en ausencia de sustitución con glucocorticoides.

Prolongación de QTc

En un estudio de QT, osilodrostat se asoció con una prolongación del intervalo QT dependiente de la dosis (aumento de QTcF medio máximo estimado en +5.3 ms a la dosis más alta recomendada de 30 mg) que puede causar arritmias cardíacas. En los ensayos clínicos se han notificado reacciones adversas de prolongación del intervalo QT y hallazgos en el ECG clínicamente relevantes.

Se debe realizar un ECG antes de iniciar el tratamiento con Isturisa, después de una semana del inicio del tratamiento, y posteriormente según esté clínicamente indicado. Si el intervalo QTc excede 480 ms antes de o durante el tratamiento, se recomienda una consulta a un cardiólogo. Se puede necesitar una reducción temporal de la dosis o una interrupción del tratamiento.

Antes de administrar Isturisa se debe corregir cualquier hipopotasemia, hipocalcemia o hipomagnesemia y se deben controlar los niveles de electrolitos periódicamente durante el tratamiento. Isturisa se debe utilizar con precaución y se debe valorar cuidadosamente el beneficio-riesgo en pacientes con factores de riesgo de prolongación de QT tales como:

- síndrome de QT prolongado congénito,
- enfermedad cardiovascular relevante (incluyendo insuficiencia cardíaca congestiva, infarto de miocardio reciente, angina inestable, taquicardia ventricular sostenida, bloqueo cardíaco avanzado y bradiarritmias clínicamente significativas), y
- medicamentos concomitantes que se sabe que prolongan el intervalo QT.

Acta No. 05 de 2022 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Si se utiliza Isturisa en pacientes con estos factores de riesgo, se recomienda un control más frecuente del ECG.

Crecimiento tumoral corticotrófico

Se debe considerar la interrupción del tratamiento con osilodrostat en pacientes que desarrollan invasividad tumoral corticotrófica durante el tratamiento confirmada por RM.

Uso concomitante con inhibidores e inductores enzimáticos potentes

Se recomienda precaución y un control más estricto cuando se introducen o se interrumpe el tratamiento con medicaciones concomitantes que inhiben o inducen de forma potente múltiples enzimas durante el tratamiento con osilodrostat, ya que puede afectar a la exposición de osilodrostat y puede constituir un riesgo de reacciones adversas (debido a la capacidad de aumentar la exposición) o de eficacia disminuida (debido a la capacidad de reducir la exposición).

Mujeres en edad fértil

Isturisa puede causar daño fetal. En mujeres en edad fértil se debe verificar la ausencia de embarazo antes de iniciar el tratamiento de Isturisa, y se debe advertir a estas pacientes sobre un posible riesgo para el feto y de la necesidad de utilizar una anticoncepción efectiva durante el tratamiento y durante al menos una semana después de interrumpir el tratamiento

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes notificadas en el ensayo pivotal de fase III con osilodrostat fueron insuficiencia suprarrenal (51%), fatiga (44%), edema (21%), vómitos (22%), náuseas (42%) y cefalea (34%).

La reacción adversa más grave asociada con el uso de osilodrostat es la insuficiencia suprarrenal

Tabla de reacciones adversas

Se detallan las reacciones adversas (Tabla 1) de acuerdo a la clasificación de órganos del sistema MedDRA. Dentro de cada clase de sistema orgánico, las reacciones adversas se ordenan por frecuencia, con la reacción más frecuente primero. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad. Además, la categoría de frecuencia correspondiente para cada reacción adversa se basa en la siguiente convención (CIOMS III): 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 ($< 1/10.000$).

Tabla 1 Reacciones adversas

Acta No. 05 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Categoría de frecuencia	Término preferido*
Trastornos endocrinos	Muy frecuentes	Insuficiencia suprarrenal
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	Hipopotasemia, disminución del apetito
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Mareo, cefalea
	Frecuentes	Síncope
Trastornos cardíacos	Frecuentes	Taquicardia
Trastornos vasculares	Muy frecuentes	Hipotensión
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Vómitos, náuseas, diarrea, dolor abdominal
Trastornos de la piel y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	Erupción
	Frecuentes	Hirsutismo**, acné**
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Fatiga, edema
	Frecuentes	Malestar
Exploraciones complementarias	Muy frecuentes	Aumento de testosterona en sangre**, aumento de corticotropina en sangre
	Frecuentes	Prolongación de QT en el electrocardiograma, aumento de transaminasas
* Algunos términos indican un término agrupado de dos o más términos preferidos de MedDRA que se han considerado clínicamente similares. El término “insuficiencia suprarrenal” incluye los términos de deficiencia glucocorticoide, insuficiencia adrenocortical aguda, síndrome de retirada esteroide, disminución del cortisol libre en orina, disminución de cortisol. ** Frecuencia “muy frecuente” en pacientes mujeres.		

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

La inhibición de CYP11B1 por osilodrostat se asocia con la acumulación del precursor esteroide adrenal y aumentos de testosterona. En un ensayo clínico con osilodrostat, los niveles de testosterona medios en pacientes femeninas aumentaron desde normal alto al inicio a por encima del límite superior de la normalidad. Los aumentos se revirtieron con la interrupción del tratamiento. El aumento de testosterona se asoció con casos de hirsutismo leve a moderado o acné en un subgrupo de pacientes.

Se observaron valores de ACTH por encima de 10 veces el límite superior de la normalidad en algunos pacientes con enfermedad de Cushing tratados con osilodrostat en los ensayos clínicos y se pueden asociar con valores de cortisol por debajo de límite inferior de la normalidad.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

Interacciones:

Acta No. 05 de 2022 SEMNMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Interacciones farmacodinámicas posibles

La administración conjunta de osilodrostat con otros tratamientos que se sabe que afectan al intervalo QT puede producir una prolongación de QT en pacientes con alteraciones conocidas del ritmo cardíaco. Se debe considerar un periodo de lavado cuando se cambia del tratamiento con otros productos que se sabe que afectan el intervalo QT tales como pasireotida o ketoconazol.

Efectos de otros medicamentos sobre la farmacocinética de osilodrostat

La posibilidad de interacciones clínicas fármaco-fármaco (DDI) con medicamentos administrados de forma concomitante que inhiben transportadores o un enzima individual CYP o UGT es baja.

Inhibidores enzimáticos potentes

Se recomienda precaución cuando se introducen o se interrumpe el tratamiento con medicaciones concomitantes que inhiben de forma potente múltiples enzimas durante el tratamiento con osilodrostat.

Inductores enzimáticos potentes

Se recomienda precaución cuando se introducen o se interrumpe el tratamiento con medicaciones concomitantes que inducen de forma potente múltiples enzimas (por ejemplo, rifampicina) durante el tratamiento con osilodrostat.

Efectos de osilodrostat sobre la farmacocinética de otros medicamentos

Puesto que osilodrostat y su metabolito mayoritario M34.5 pueden inhibir y/o inducir enzimas y transportadores múltiples, se recomienda precaución al administrar osilodrostat concomitantemente con sustratos sensibles de enzimas o transportadores de estrecho margen terapéutico. Los datos disponibles de interacción se resumen a continuación.

Ensayos clínicos

En un ensayo en voluntarios sanos (n=20) utilizando una dosis única de 50 mg de osilodrostat y una mezcla de fármacos intravenosos, se comprobó que osilodrostat era un inhibidor leve de CYP2D6 y CYP3A4/5, un inhibidor de leve a moderado de CYP2C19 y un inhibidor moderado de CYP1A2.

- CYP2D6: el cociente de la media geométrica del AUC para dextrometorfano (sustrato de CYP2D6) cuando se administra junto con osilodrostat es 1,5 respecto a cuando se administra solo.

- CYP3A4: el cociente de la media geométrica del AUC para midazolam (sustrato de CYP3A4)

cuando se administra junto con osilodrostat es 1,5 respecto a cuando se administra solo.

- CYP2C19: el cociente de la media geométrica del AUC para omeprazol (sustrato de CYP2C19) cuando se administra con osilodrostat es 1,9 respecto a cuando se administra solo. Sin embargo, se ha observado in vitro una inhibición tiempo dependiente por lo que el efecto tras dosis repetidas no se conoce. Osilodrostat debe utilizarse con precaución

Acta No. 05 de 2022 SEMNMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



cuando se administra concomitantemente con sustratos de estrecho margen terapéutico sensibles a CYP2C19.

- CYP1A2: el cociente de la media geométrica del AUC para cafeína (sustrato de CYP1A2) cuando se administra con osilodrostat es 2,5 respecto a cuando se administra solo. Sin embargo, se ha observado in vitro una inducción del CYP1A2 por lo que el efecto tras dosis repetidas no se conoce. Osilodrostat debe utilizarse con precaución cuando se administra concomitantemente con sustratos de estrecho margen terapéutico sensibles a CYP1A2 tales como teofilina y tizanidina.

En un ensayo en voluntarios sanos (n=24), osilodrostat (30 mg dos veces al día durante 7 días previos a la administración concomitante con un anticonceptivo oral combinado que contenía 0,03 mg de etinil estradiol y 0,15 mg de levonorgestrel durante 5 días) no mostró un efecto clínicamente significativo sobre la AUC y la Cmax de etinil estradiol (cociente de la media geométrica: 1,03 y 0,88, respectivamente) y el AUC de levonorgestrel (cociente de la media geométrica: 1,02). La Cmax de levonorgestrel se situó ligeramente fuera del rango de bioequivalencia aceptado (cociente de la media geométrica: 0,86; intervalo de confianza 90%: 0,737 – 1,00. No se han estudiado los efectos de un periodo de inducción más largo y de la interacción con otros anticonceptivos hormonales

Datos in vitro

Los datos in vitro de osilodrostat y su metabolito mayoritario M34.5 sugieren una capacidad de inhibición e inducción de CYP1A2, CYP2B6 y CYP3A4/5, una capacidad de inhibición tiempodependiente de CYP2C19 y una capacidad de inhibición de CYP2E1 y UGT1A1. No se puede descartar que osilodrostat pueda afectar la exposición de sustratos sensibles a estos enzimas.

Los datos in vitro de osilodrostat y su metabolito mayoritario M34.5 sugieren una posible inhibición de OATP1B1, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3 y MATE1. No se puede descartar que osilodrostat pueda afectar la exposición de sustratos sensibles a estos transportadores.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por médicos con experiencia en endocrinología o medicina interna y con acceso a los servicios adecuados para controlar las respuestas bioquímicas, ya que la dosis se debe ajustar a la necesidad terapéutica del paciente, en base a la normalización de los niveles de cortisol.

Posología

La dosis de inicio recomendada es de 2 mg de osilodrostat dos veces al día. Para pacientes de origen asiático, se recomienda una dosis de inicio reducida de 1 mg dos veces al día.

Acta No. 05 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La dosis se puede ajustar gradualmente (inicialmente en incrementos de dosis de 1 a 2 mg) en base a la respuesta y la tolerabilidad individual, con el objetivo de alcanzar niveles normales de cortisol. Se recomienda controlar los niveles de cortisol (p.ej. cortisol libre en orina de 24 horas, cortisol sérico/plasmático) cada una o dos semanas hasta que se mantenga la respuesta clínica adecuada.

Posteriormente, se puede considerar un control menos frecuente, según esté clínicamente indicado, a menos que concurren motivos para un seguimiento adicional. Los aumentos de dosis no se deben realizar más de uno cada 1-2 semanas y deben estar guiados por los resultados de la evaluación del cortisol y por la respuesta clínica individual.

La dosis de osilodrostat se debe reducir o se debe interrumpir temporalmente el tratamiento si los niveles de cortisol están por debajo del límite inferior de la normalidad, o si se observa un descenso rápido de los niveles de cortisol hacia la parte inferior del intervalo de normalidad o si el paciente tiene signos o síntomas que sugieren hipocortisolismo. Se puede reanudar el tratamiento con Isturisa después de la resolución de los síntomas a una dosis más baja, siempre que los niveles de cortisol estén por encima del límite inferior de la normalidad en ausencia de sustitución con glucocorticoides. El manejo de otras posibles reacciones adversas en cualquier momento durante el tratamiento puede requerir también una reducción temporal de la dosis o una interrupción temporal del tratamiento.

La dosis habitual de mantenimiento en ensayos clínicos osciló entre 2 mg y 7 mg dos veces al día. La dosis máxima recomendada de Isturisa es 30 mg dos veces al día.

Si el paciente olvida tomar una dosis, debe tomar la próxima dosis prescrita a la hora habitual; no debe doblar la próxima dosis.

Pacientes de edad avanzada (65 años o más)

No existe evidencia que sugiera que se necesita ajustar la dosis en pacientes de 65 años o más. Sin embargo, los datos sobre el uso de osilodrostat en esta población son limitados y por lo tanto Isturisa se debe utilizar con precaución en este grupo de edad.

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal. Se deben interpretar con precaución los niveles de cortisol libre urinario (CLU) en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave, debido a una excreción de CLU reducida. Se deben considerar métodos alternativos para el control de cortisol en estos pacientes.

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A). Para pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B), la dosis de inicio recomendada es 1 mg dos veces al día. Para pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C), la dosis de inicio recomendada es 1 mg una vez al día por la noche, con un aumento de dosis inicial de 1 mg dos veces al día.

Acta No. 05 de 2022 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La salud
es de todos

Minsalud

Los datos de uso en pacientes con insuficiencia hepática son limitados. En pacientes con insuficiencia hepática, se puede necesitar un control más frecuente de la función suprarrenal durante el ajuste de dosis.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Isturisa en pacientes menores de 18 años. No se dispone de datos.

Condición de venta:

Venta con fórmula médica

Uso institucional

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021010238 emitido mediante Acta No. 06 de 2021 numeral 3.1.1.11 SEMNNIMB, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inclusión en el listado de Medicamentos Vitales no Disponibles
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto versión LED-INS-2020 allegado mediante radicado No. 20201239730
- Información para Prescribir versión LED-INS-2020 allegado mediante radicado No. 20201239730

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado en respuesta a los requerimientos emitidos en el Acta No. 06 de 2021, numeral 3.1.1.11., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición:

Cada comprimido recubierto contiene Oscilodrostat 1mg

Forma farmacéutica: Comprimidos recubiertos con película

Indicaciones:

Isturisa está indicado para el tratamiento del síndrome de Cushing endógeno en pacientes adultos que no son candidatos a cirugía o en quienes no se ha logrado la curación con el tratamiento quirúrgico.

Contraindicaciones

Acta No. 05 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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





Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes

Precauciones y advertencias:

Hipocortisolismo

La inhibición de la síntesis de cortisol por osilodrostat ha provocado acontecimientos relacionados con hipocortisolismo como el síndrome de retirada de cortisol (disminución sintomática de los niveles de cortisol, pero mantenidos por encima del límite inferior de la normalidad) y la insuficiencia suprarrenal (niveles de cortisol por debajo del intervalo normal).

Se deben controlar los niveles de cortisol a intervalos regulares, puesto que los acontecimientos relacionados con hipocortisolismo pueden aparecer en cualquier momento durante el tratamiento. Se recomienda un control adicional especialmente en las situaciones de aumento de demanda de cortisol, tales como estrés físico o psicológico, o durante cambios en la medicación concomitante que puedan afectar la exposición a osilodrostat. Se recomienda utilizar métodos de laboratorio que no presenten reactividad cruzada significativa con precursores de cortisol como 11-desoxicortisol, que puede aumentar durante el tratamiento con osilodrostat.

Se debe advertir a los pacientes acerca de los signos y síntomas asociados con hipocortisolismo (p.ej. náuseas, vómitos, fatiga, dolor abdominal, pérdida de apetito y mareo).

En los pacientes sintomáticos se debe controlar la hipotensión, hiponatremia, hiperpotasemia y/o hipoglucemia. Si se sospecha de hipocortisolismo, se deben medir los niveles de cortisol, y se debe considerar una reducción temporal de la dosis o una interrupción temporal de osilodrostat. En caso necesario, se debe iniciar la sustitución con corticosteroides. Se puede reiniciar el tratamiento con Isturisa a dosis más bajas después de la resolución de los síntomas, siempre que los niveles de cortisol estén por encima del límite inferior de normalidad en ausencia de sustitución con glucocorticoides.

Prolongación de QTc

En un estudio de QT, osilodrostat se asoció con una prolongación del intervalo QT dependiente de la dosis (aumento de QTcF medio máximo estimado en +5.3 ms a la dosis más alta recomendada de 30 mg) que puede causar arritmias cardíacas. En los ensayos clínicos se han notificado reacciones adversas de prolongación del intervalo QT y hallazgos en el ECG clínicamente relevantes.

Se debe realizar un ECG antes de iniciar el tratamiento con Isturisa, después de una semana del inicio del tratamiento, y posteriormente según esté clínicamente indicado. Si el intervalo QTc excede 480 ms antes de o durante el tratamiento, se

Acta No. 05 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



recomienda una consulta a un cardiólogo. Se puede necesitar una reducción temporal de la dosis o una interrupción del tratamiento.

Antes de administrar Isturisa se debe corregir cualquier hipopotasemia, hipocalcemia o hipomagnesemia y se deben controlar los niveles de electrolitos periódicamente durante el tratamiento. Isturisa se debe utilizar con precaución y se debe valorar cuidadosamente el beneficio-riesgo en pacientes con factores de riesgo de prolongación de QT tales como:

- síndrome de QT prolongado congénito,
- enfermedad cardiovascular relevante (incluyendo insuficiencia cardíaca congestiva, infarto de miocardio reciente, angina inestable, taquicardia ventricular sostenida, bloqueo cardíaco avanzado y bradiarritmias clínicamente significativas), y
- medicamentos concomitantes que se sabe que prolongan el intervalo QT.

Si se utiliza Isturisa en pacientes con estos factores de riesgo, se recomienda un control más frecuente del ECG.

Crecimiento tumoral corticotrófico

Se debe considerar la interrupción del tratamiento con osilodrostat en pacientes que desarrollan invasividad tumoral corticotrófica durante el tratamiento confirmada por RM.

Uso concomitante con inhibidores e inductores enzimáticos potentes

Se recomienda precaución y un control más estricto cuando se introducen o se interrumpe el tratamiento con medicaciones concomitantes que inhiben o inducen de forma potente múltiples enzimas durante el tratamiento con osilodrostat, ya que puede afectar a la exposición de osilodrostat y puede constituir un riesgo de reacciones adversas (debido a la capacidad de aumentar la exposición) o de eficacia disminuida (debido a la capacidad de reducir la exposición).

Mujeres en edad fértil

Isturisa puede causar daño fetal. En mujeres en edad fértil se debe verificar la ausencia de embarazo antes de iniciar el tratamiento de Isturisa, y se debe advertir a estas pacientes sobre un posible riesgo para el feto y de la necesidad de utilizar una anticoncepción efectiva durante el tratamiento y durante al menos una semana después de interrumpir el tratamiento

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes notificadas en el ensayo pivotal de fase III con osilodrostat fueron insuficiencia suprarrenal (51%), fatiga (44%), edema (21%), vómitos (22%), náuseas (42%) y cefalea (34%).

La reacción adversa más grave asociada con el uso de osilodrostat es la insuficiencia suprarrenal

Acta No. 05 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Tabla de reacciones adversas

Se detallan las reacciones adversas (Tabla 1) de acuerdo a la clasificación de órganos del sistema MedDRA. Dentro de cada clase de sistema orgánico, las reacciones adversas se ordenan por frecuencia, con la reacción más frecuente primero. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad. Además, la categoría de frecuencia correspondiente para cada reacción adversa se basa en la siguiente convención (CIOMS III): 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 ($< 1/10.000$).

Tabla 1 Reacciones adversas

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Categoría de frecuencia	Término preferido*
Trastornos endocrinos	Muy frecuentes	Insuficiencia suprarrenal
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	Hipopotasemia, disminución del apetito
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Mareo, cefalea
	Frecuentes	Síncope
Trastornos cardíacos	Frecuentes	Taquicardia
Trastornos vasculares	Muy frecuentes	Hipotensión
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Vómitos, náuseas, diarrea, dolor abdominal
Trastornos de la piel y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	Erupción
	Frecuentes	Hirsutismo**, acné**
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Fatiga, edema
	Frecuentes	Malestar
Exploraciones complementarias	Muy frecuentes	Aumento de testosterona en sangre**, aumento de corticotropina en sangre
	Frecuentes	Prolongación de QT en el electrocardiograma, aumento de transaminasas
* Algunos términos indican un término agrupado de dos o más términos preferidos de MedDRA que se han considerado clínicamente similares. El término “insuficiencia suprarrenal” incluye los términos de deficiencia glucocorticoide, insuficiencia adrenocortical aguda, síndrome de retirada esteroide, disminución del cortisol libre en orina, disminución de cortisol.		
** Frecuencia “muy frecuente” en pacientes mujeres.		

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

La inhibición de CYP11B1 por osilodrostat se asocia con la acumulación del precursor esteroide adrenal y aumentos de testosterona. En un ensayo clínico con osilodrostat, los niveles de testosterona medios en pacientes femeninas aumentaron desde normal alto al inicio a por encima del límite superior de la normalidad. Los aumentos se revirtieron con la interrupción del tratamiento. El aumento de testosterona se asoció con casos de hirsutismo leve a moderado o acné en un subgrupo de pacientes.

Acta No. 05 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Se observaron valores de ACTH por encima de 10 veces el límite superior de la normalidad en algunos pacientes con enfermedad de Cushing tratados con osilodrostat en los ensayos clínicos y se pueden asociar con valores de cortisol por debajo de límite inferior de la normalidad.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

Interacciones:

Interacciones farmacodinámicas posibles

La administración conjunta de osilodrostat con otros tratamientos que se sabe que afectan al intervalo QT puede producir una prolongación de QT en pacientes con alteraciones conocidas del ritmo cardiaco. Se debe considerar un periodo de lavado cuando se cambia del tratamiento con otros productos que se sabe que afectan el intervalo QT tales como pasireotida o ketoconazol.

Efectos de otros medicamentos sobre la farmacocinética de osilodrostat

La posibilidad de interacciones clínicas fármaco-fármaco (DDI) con medicamentos administrados de forma concomitante que inhiben transportadores o un enzima individual CYP o UGT es baja.

Inhibidores enzimáticos potentes

Se recomienda precaución cuando se introducen o se interrumpe el tratamiento con medicaciones concomitantes que inhiben de forma potente múltiples enzimas durante el tratamiento con osilodrostat.

Inductores enzimáticos potentes

Se recomienda precaución cuando se introducen o se interrumpe el tratamiento con medicaciones concomitantes que inducen de forma potente múltiples enzimas (por ejemplo, rifampicina) durante el tratamiento con osilodrostat.

Efectos de osilodrostat sobre la farmacocinética de otros medicamentos

Puesto que osilodrostat y su metabolito mayoritario M34.5 pueden inhibir y/o inducir enzimas y transportadores múltiples, se recomienda precaución al administrar osilodrostat concomitantemente con sustratos sensibles de enzimas o transportadores de estrecho margen terapéutico. Los datos disponibles de interacción se resumen a continuación.

Ensayos clínicos

Acta No. 05 de 2022 SEMNMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En un ensayo en voluntarios sanos (n=20) utilizando una dosis única de 50 mg de osilodrostat y una mezcla de fármacos intravenosos, se comprobó que osilodrostat era un inhibidor leve de CYP2D6 y CYP3A4/5, un inhibidor de leve a moderado de CYP2C19 y un inhibidor moderado de CYP1A2.

- CYP2D6: el cociente de la media geométrica del AUC para dextrometorfano (sustrato de CYP2D6) cuando se administra junto con osilodrostat es 1,5 respecto a cuando se administra solo.

- CYP3A4: el cociente de la media geométrica del AUC para midazolam (sustrato de CYP3A4) cuando se administra junto con osilodrostat es 1,5 respecto a cuando se administra solo.

- CYP2C19: el cociente de la media geométrica del AUC para omeprazol (sustrato de CYP2C19) cuando se administra con osilodrostat es 1,9 respecto a cuando se administra solo. Sin embargo, se ha observado in vitro una inhibición tiempo dependiente por lo que el efecto tras dosis repetidas no se conoce. Osilodrostat debe utilizarse con precaución cuando se administra concomitantemente con sustratos de estrecho margen terapéutico sensibles a CYP2C19.

- CYP1A2: el cociente de la media geométrica del AUC para cafeína (sustrato de CYP1A2) cuando se administra con osilodrostat es 2,5 respecto a cuando se administra solo. Sin embargo, se ha observado in vitro una inducción del CYP1A2 por lo que el efecto tras dosis repetidas no se conoce. Osilodrostat debe utilizarse con precaución cuando se administra concomitantemente con sustratos de estrecho margen terapéutico sensibles a CYP1A2 tales como teofilina y tizanidina.

En un ensayo en voluntarios sanos (n=24), osilodrostat (30 mg dos veces al día durante 7 días previos a la administración concomitante con un anticonceptivo oral combinado que contenía 0,03 mg de etinil estradiol y 0,15 mg de levonorgestrel durante 5 días) no mostró un efecto clínicamente significativo sobre la AUC y la Cmax de etinil estradiol (cociente de la media geométrica: 1,03 y 0,88, respectivamente) y el AUC de levonorgestrel (cociente de la media geométrica: 1,02). La Cmax de levonorgestrel se situó ligeramente fuera del rango de bioequivalencia aceptado (cociente de la media geométrica: 0,86; intervalo de confianza 90%: 0,737 – 1,00. No se han estudiado los efectos de un periodo de inducción más largo y de la interacción con otros anticonceptivos hormonales

Datos in vitro

Los datos in vitro de osilodrostat y su metabolito mayoritario M34.5 sugieren una capacidad de inhibición e inducción de CYP1A2, CYP2B6 y CYP3A4/5, una capacidad de inhibición tiempodependiente de CYP2C19 y una capacidad de inhibición de CYP2E1 y UGT1A1. No se puede descartar que osilodrostat pueda afectar la exposición de sustratos sensibles a estas enzimas.

Los datos in vitro de osilodrostat y su metabolito mayoritario M34.5 sugieren una posible inhibición de OATP1B1, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3 y MATE1. No se puede

Acta No. 05 de 2022 SEMNMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



descartar que osilodrostat pueda afectar la exposición de sustratos sensibles a estos transportadores.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por médicos con experiencia en endocrinología o medicina interna y con acceso a los servicios adecuados para controlar las respuestas bioquímicas, ya que la dosis se debe ajustar a la necesidad terapéutica del paciente, en base a la normalización de los niveles de cortisol.

Posología

La dosis de inicio recomendada es de 2 mg de osilodrostat dos veces al día. Para pacientes de origen asiático, se recomienda una dosis de inicio reducida de 1 mg dos veces al día.

La dosis se puede ajustar gradualmente (inicialmente en incrementos de dosis de 1 a 2 mg) en base a la respuesta y la tolerabilidad individual, con el objetivo de alcanzar niveles normales de cortisol. Se recomienda controlar los niveles de cortisol (p.ej. cortisol libre en orina de 24 horas, cortisol sérico/plasmático) cada una o dos semanas hasta que se mantenga la respuesta clínica adecuada.

Posteriormente, se puede considerar un control menos frecuente, según esté clínicamente indicado, a menos que concurren motivos para un seguimiento adicional. Los aumentos de dosis no se deben realizar más de uno cada 1-2 semanas y deben estar guiados por los resultados de la evaluación del cortisol y por la respuesta clínica individual.

La dosis de osilodrostat se debe reducir o se debe interrumpir temporalmente el tratamiento si los niveles de cortisol están por debajo del límite inferior de la normalidad, o si se observa un descenso rápido de los niveles de cortisol hacia la parte inferior del intervalo de normalidad o si el paciente tiene signos o síntomas que sugieren hipocortisolismo. Se puede reanudar el tratamiento con Isturisa después de la resolución de los síntomas a una dosis más baja, siempre que los niveles de cortisol estén por encima del límite inferior de la normalidad en ausencia de sustitución con glucocorticoides. El manejo de otras posibles reacciones adversas en cualquier momento durante el tratamiento puede requerir también una reducción temporal de la dosis o una interrupción temporal del tratamiento.

La dosis habitual de mantenimiento en ensayos clínicos osciló entre 2 mg y 7 mg dos veces al día. La dosis máxima recomendada de Isturisa es 30 mg dos veces al día.

Acta No. 05 de 2022 SEMNNMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La salud
es de todos

Minsalud

Si el paciente olvida tomar una dosis, debe tomar la próxima dosis prescrita a la hora habitual; no debe doblar la próxima dosis.

Pacientes de edad avanzada (65 años o más)

No existe evidencia que sugiera que se necesita ajustar la dosis en pacientes de 65 años o más. Sin embargo, los datos sobre el uso de osilodrostat en esta población son limitados y por lo tanto Isturisa se debe utilizar con precaución en este grupo de edad.

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal. Se deben interpretar con precaución los niveles de cortisol libre urinario (CLU) en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave, debido a una excreción de CLU reducida. Se deben considerar métodos alternativos para el control de cortisol en estos pacientes.

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A). Para pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B), la dosis de inicio recomendada es 1 mg dos veces al día. Para pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C), la dosis de inicio recomendada es 1 mg una vez al día por la noche, con un aumento de dosis inicial de 1 mg dos veces al día.

Los datos de uso en pacientes con insuficiencia hepática son limitados. En pacientes con insuficiencia hepática, se puede necesitar un control más frecuente de la función suprarrenal durante el ajuste de dosis.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Isturisa en pacientes menores de 18 años. No se dispone de datos.

Condición de venta:

Venta con fórmula médica

Uso institucional

Norma farmacológica: 9.2.3.0.N10

Adicionalmente, la información farmacológica del presente concepto es la que debe figurar en el inserto, la información para prescribir y demás documentos que formen parte del producto.

La Sala recomienda declarar el principio activo oscilodrostat como una nueva entidad química a la luz del Decreto 2085 de 2002, considera que no está incluido en ninguna

Acta No. 05 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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





La salud
es de todos

Minsalud

de las excepciones señaladas en dicho decreto y, por lo tanto, recomienda la protección de la información no divulgada del producto de la referencia.

La Sala no recomienda la inclusión en el listado de Medicamentos Vitales no Disponibles por existir alternativas terapéuticas.

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

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

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

3.1.1.2. ISTURISA® 5 mg

Expediente: 20194528

Radicado: 20201243505 / 20211138627 / 20211190571

Fecha: 20/09/2021

Interesado: Recordati Rare Diseases S.A.S.

Composición: Cada comprimido recubierto contiene 5 mg de Oscilodrost

Forma farmacéutica: Comprimidos recubiertos con película

Indicaciones:

Isturisa está indicado para el tratamiento del síndrome de Cushing endógeno en adultos

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes

Precauciones y advertencias:

Hipocortisolismo

Acta No. 05 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742 2121

www.invima.gov.co





La inhibición de la síntesis de cortisol por osilodrostat ha provocado acontecimientos relacionados con hipocortisolismo como el síndrome de retirada de cortisol (disminución sintomática de los niveles de cortisol, pero mantenidos por encima del límite inferior de la normalidad) y la insuficiencia suprarrenal (niveles de cortisol por debajo del intervalo normal).

Se deben controlar los niveles de cortisol a intervalos regulares, puesto que los acontecimientos relacionados con hipocortisolismo pueden aparecer en cualquier momento durante el tratamiento. Se recomienda un control adicional especialmente en las situaciones de aumento de demanda de cortisol, tales como estrés físico o psicológico, o durante cambios en la medicación concomitante que puedan afectar la exposición a osilodrostat. Se recomienda utilizar métodos de laboratorio que no presenten reactividad cruzada significativa con precursores de cortisol como 11-desoxicortisol, que puede aumentar durante el tratamiento con osilodrostat.

Se debe advertir a los pacientes acerca de los signos y síntomas asociados con hipocortisolismo (p.ej. náuseas, vómitos, fatiga, dolor abdominal, pérdida de apetito y mareo).

En los pacientes sintomáticos se debe controlar la hipotensión, hiponatremia, hiperpotasemia y/o hipoglucemia. Si se sospecha de hipocortisolismo, se deben medir los niveles de cortisol, y se debe considerar una reducción temporal de la dosis o una interrupción temporal de osilodrostat. En caso necesario, se debe iniciar la sustitución con corticosteroides. Se puede reiniciar el tratamiento con Isturisa a dosis más bajas después de la resolución de los síntomas, siempre que los niveles de cortisol estén por encima del límite inferior de normalidad en ausencia de sustitución con glucocorticoides.

Prolongación de QTc

En un estudio de QT, osilodrostat se asoció con una prolongación del intervalo QT dependiente de la dosis (aumento de QTcF medio máximo estimado en +5.3 ms a la dosis más alta recomendada de 30 mg) que puede causar arritmias cardíacas. En los ensayos clínicos se han notificado reacciones adversas de prolongación del intervalo QT y hallazgos en el ECG clínicamente relevantes.

Se debe realizar un ECG antes de iniciar el tratamiento con Isturisa, después de una semana del inicio del tratamiento, y posteriormente según esté clínicamente indicado. Si el intervalo QTc excede 480 ms antes de o durante el tratamiento, se recomienda una consulta a un cardiólogo. Se puede necesitar una reducción temporal de la dosis o una interrupción del tratamiento.

Antes de administrar Isturisa se debe corregir cualquier hipopotasemia, hipocalcemia o hipomagnesemia y se deben controlar los niveles de electrolitos periódicamente durante el tratamiento. Isturisa se debe utilizar con precaución y se debe valorar cuidadosamente el beneficio-riesgo en pacientes con factores de riesgo de prolongación de QT tales como:

Acta No. 05 de 2022 SEMNNMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- síndrome de QT prolongado congénito,
 - enfermedad cardiovascular relevante (incluyendo insuficiencia cardíaca congestiva, infarto de miocardio reciente, angina inestable, taquicardia ventricular sostenida, bloqueo cardíaco avanzado y bradiarritmias clínicamente significativas), y
 - medicamentos concomitantes que se sabe que prolongan el intervalo QT.
- Si se utiliza Isturisa en pacientes con estos factores de riesgo, se recomienda un control más frecuente del ECG.

Crecimiento tumoral corticotrófico

Se debe considerar la interrupción del tratamiento con osilodrostat en pacientes que desarrollan invasividad tumoral corticotrófica durante el tratamiento confirmada por RM.

Uso concomitante con inhibidores e inductores enzimáticos potentes

Se recomienda precaución y un control más estricto cuando se introducen o se interrumpe el tratamiento con medicaciones concomitantes que inhiben o inducen de forma potente múltiples enzimas durante el tratamiento con osilodrostat, ya que puede afectar a la exposición de osilodrostat y puede constituir un riesgo de reacciones adversas (debido a la capacidad de aumentar la exposición) o de eficacia disminuida (debido a la capacidad de reducir la exposición).

Mujeres en edad fértil

Isturisa puede causar daño fetal. En mujeres en edad fértil se debe verificar la ausencia de embarazo antes de iniciar el tratamiento de Isturisa, y se debe advertir a estas pacientes sobre un posible riesgo para el feto y de la necesidad de utilizar una anticoncepción efectiva durante el tratamiento y durante al menos una semana después de interrumpir el tratamiento.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes notificadas en el ensayo pivotal de fase III con osilodrostat fueron insuficiencia suprarrenal (51%), fatiga (44%), edema (21%), vómitos (22%), náuseas (42%) y cefalea (34%).

La reacción adversa más grave asociada con el uso de osilodrostat es la insuficiencia suprarrenal

Tabla de reacciones adversas

Se detallan las reacciones adversas (Tabla 1) de acuerdo a la clasificación de órganos del sistema MedDRA. Dentro de cada clase de sistema orgánico, las reacciones adversas se ordenan por frecuencia, con la reacción más frecuente primero. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad. Además, la categoría de frecuencia correspondiente para cada reacción adversa se basa en la siguiente convención (CIOMS III): muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a

Acta No. 05 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



<1/10); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$).

Tabla 1 Reacciones adversas

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Categoría de frecuencia	Término preferido*
Trastornos endocrinos	Muy frecuentes	Insuficiencia suprarrenal
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	Hipopotasemia, disminución del apetito
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Mareo, cefalea
	Frecuentes	Síncope
Trastornos cardíacos	Frecuentes	Taquicardia
Trastornos vasculares	Muy frecuentes	Hipotensión
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Vómitos, náuseas, diarrea, dolor abdominal
Trastornos de la piel y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	Erupción
	Frecuentes	Hirsutismo**, acné**
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Fatiga, edema
	Frecuentes	Malestar
Exploraciones complementarias	Muy frecuentes	Aumento de testosterona en sangre**, aumento de corticotropina en sangre
	Frecuentes	Prolongación de QT en el electrocardiograma, aumento de transaminasas
* Algunos términos indican un término agrupado de dos o más términos preferidos de MedDRA que se han considerado clínicamente similares. El término “insuficiencia suprarrenal” incluye los términos de deficiencia glucocorticoide, insuficiencia adrenocortical aguda, síndrome de retirada esteroide, disminución del cortisol libre en orina, disminución de cortisol.		
** Frecuencia “muy frecuente” en pacientes mujeres.		

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

La inhibición de CYP11B1 por osilodrostat se asocia con la acumulación del precursor esteroide adrenal y aumentos de testosterona. En un ensayo clínico con osilodrostat, los niveles de testosterona medios en pacientes femeninas aumentaron desde normal alto al inicio a por encima del límite superior de la normalidad. Los aumentos se revirtieron con la interrupción del tratamiento. El aumento de testosterona se asoció con casos de hirsutismo leve a moderado o acné en un subgrupo de pacientes.

Se observaron valores de ACTH por encima de 10 veces el límite superior de la normalidad en algunos pacientes con enfermedad de Cushing tratados con osilodrostat en los ensayos clínicos y se pueden asociar con valores de cortisol por debajo de límite inferior de la normalidad.

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

Acta No. 05 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V.

Interacciones:

Interacciones farmacodinámicas posibles

La administración conjunta de osilodrostat con otros tratamientos que se sabe que afectan al intervalo QT puede producir una prolongación de QT en pacientes con alteraciones conocidas del ritmo cardíaco. Se debe considerar un periodo de lavado cuando se cambia del tratamiento con otros productos que se sabe que afectan el intervalo QT tales como pasireotida o ketoconazol.

Efectos de otros medicamentos sobre la farmacocinética de osilodrostat

La posibilidad de interacciones clínicas fármaco-fármaco (DDI) con medicamentos administrados de forma concomitante que inhiben transportadores o un enzima individual CYP o UGT es baja.

Inhibidores enzimáticos potentes

Se recomienda precaución cuando se introducen o se interrumpe el tratamiento con medicaciones concomitantes que inhiben de forma potente múltiples enzimas durante el tratamiento con osilodrostat.

Inductores enzimáticos potentes

Se recomienda precaución cuando se introducen o se interrumpe el tratamiento con medicaciones concomitantes que inducen de forma potente múltiples enzimas (por ejemplo, rifampicina) durante el tratamiento con osilodrostat.

Efectos de osilodrostat sobre la farmacocinética de otros medicamentos

Puesto que osilodrostat y su metabolito mayoritario M34.5 pueden inhibir y/o inducir enzimas y transportadores múltiples, se recomienda precaución al administrar osilodrostat concomitantemente con sustratos sensibles de enzimas o transportadores de estrecho margen terapéutico. Los datos disponibles de interacción se resumen a continuación.

Ensayos clínicos

En un ensayo en voluntarios sanos (n=20) utilizando una dosis única de 50 mg de osilodrostat y una mezcla de fármacos intravenosos, se comprobó que osilodrostat era un inhibidor leve de CYP2D6 y CYP3A4/5, un inhibidor de leve a moderado de CYP2C19 y un inhibidor moderado de CYP1A2.

- CYP2D6: el cociente de la media geométrica del AUC para dextrometorfano (sustrato de CYP2D6) cuando se administra junto con osilodrostat es 1,5 respecto a cuando se administra solo.

- CYP3A4: el cociente de la media geométrica del AUC para midazolam (sustrato de CYP3A4)

Acta No. 05 de 2022 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



cuando se administra junto con osilodrostat es 1,5 respecto a cuando se administra solo.

- CYP2C19: el cociente de la media geométrica del AUC para omeprazol (sustrato de CYP2C19) cuando se administra con osilodrostat es 1,9 respecto a cuando se administra solo. Sin embargo, se ha observado in vitro una inhibición tiempo dependiente por lo que el efecto tras dosis repetidas no se conoce. Osilodrostat debe utilizarse con precaución cuando se administra concomitantemente con sustratos de estrecho margen terapéutico sensibles a CYP2C19.

- CYP1A2: el cociente de la media geométrica del AUC para cafeína (sustrato de CYP1A2) cuando se administra con osilodrostat es 2,5 respecto a cuando se administra solo. Sin embargo, se ha observado in vitro una inducción del CYP1A2 por lo que el efecto tras dosis repetidas no se conoce. Osilodrostat debe utilizarse con precaución cuando se administra concomitantemente con sustratos de estrecho margen terapéutico sensibles a CYP1A2 tales como teofilina y tizanidina.

En un ensayo en voluntarios sanos (n=24), osilodrostat (30 mg dos veces al día durante 7 días previos a la administración concomitante con un anticonceptivo oral combinado que contenía 0,03 mg de etinil estradiol y 0,15 mg de levonorgestrel durante 5 días) no mostró un efecto clínicamente significativo sobre la AUC y la Cmax de etinil estradiol (cociente de la media geométrica: 1,03 y 0,88, respectivamente) y el AUC de levonorgestrel (cociente de la media geométrica: 1,02). La Cmax de levonorgestrel se situó ligeramente fuera del rango de bioequivalencia aceptado (cociente de la media geométrica: 0,86; intervalo de confianza 90%: 0,737 – 1,00. No se han estudiado los efectos de un periodo de inducción más largo y de la interacción con otros anticonceptivos hormonales

Datos in vitro

Los datos in vitro de osilodrostat y su metabolito mayoritario M34.5 sugieren una capacidad de inhibición e inducción de CYP1A2, CYP2B6 y CYP3A4/5, una capacidad de inhibición tiempodependiente de CYP2C19 y una capacidad de inhibición de CYP2E1 y UGT1A1. No se puede descartar que osilodrostat pueda afectar la exposición de sustratos sensibles a estos enzimas.

Los datos in vitro de osilodrostat y su metabolito mayoritario M34.5 sugieren una posible inhibición de OATP1B1, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3 y MATE1. No se puede descartar que osilodrostat pueda afectar la exposición de sustratos sensibles a estos transportadores.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por médicos con experiencia en endocrinología o medicina interna y con acceso a los servicios adecuados para controlar las respuestas bioquímicas, ya que la dosis se debe ajustar a la necesidad terapéutica del paciente, en base a la normalización de los niveles de cortisol.

Acta No. 05 de 2022 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Posología

La dosis de inicio recomendada es de 2 mg de osilodrostat dos veces al día. Para pacientes de origen asiático, se recomienda una dosis de inicio reducida de 1 mg dos veces al día.

La dosis se puede ajustar gradualmente (inicialmente en incrementos de dosis de 1 a 2 mg) en base a la respuesta y la tolerabilidad individual, con el objetivo de alcanzar niveles normales de cortisol. Se recomienda controlar los niveles de cortisol (p.ej. cortisol libre en orina de 24 horas, cortisol sérico/plasmático) cada una o dos semanas hasta que se mantenga la respuesta clínica adecuada.

Posteriormente, se puede considerar un control menos frecuente, según esté clínicamente indicado, a menos que concurren motivos para un seguimiento adicional. Los aumentos de dosis no se deben realizar más de uno cada 1-2 semanas y deben estar guiados por los resultados de la evaluación del cortisol y por la respuesta clínica individual.

La dosis de osilodrostat se debe reducir o se debe interrumpir temporalmente el tratamiento si los niveles de cortisol están por debajo del límite inferior de la normalidad, o si se observa un descenso rápido de los niveles de cortisol hacia la parte inferior del intervalo de normalidad o si el paciente tiene signos o síntomas que sugieren hipocortisolismo. Se puede reanudar el tratamiento con Isturisa después de la resolución de los síntomas a una dosis más baja, siempre que los niveles de cortisol estén por encima del límite inferior de la normalidad en ausencia de sustitución con glucocorticoides. El manejo de otras posibles reacciones adversas en cualquier momento durante el tratamiento puede requerir también una reducción temporal de la dosis o una interrupción temporal del tratamiento.

La dosis habitual de mantenimiento en ensayos clínicos osciló entre 2 mg y 7 mg dos veces al día. La dosis máxima recomendada de Isturisa es 30 mg dos veces al día.

Si el paciente olvida tomar una dosis, debe tomar la próxima dosis prescrita a la hora habitual; no debe doblar la próxima dosis.

Pacientes de edad avanzada (65 años o más)

No existe evidencia que sugiera que se necesita ajustar la dosis en pacientes de 65 años o más. Sin embargo, los datos sobre el uso de osilodrostat en esta población son limitados y por lo tanto Isturisa se debe utilizar con precaución en este grupo de edad.

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal. Se deben interpretar con precaución los niveles de cortisol libre urinario (CLU) en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave, debido a una excreción de CLU reducida. Se deben considerar métodos alternativos para el control de cortisol en estos pacientes.

Insuficiencia hepática

Acta No. 05 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La salud
es de todos

Minsalud

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A). Para pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B), la dosis de inicio recomendada es 1 mg dos veces al día. Para pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C), la dosis de inicio recomendada es 1 mg una vez al día por la noche, con un aumento de dosis inicial de 1 mg dos veces al día.

Los datos de uso en pacientes con insuficiencia hepática son limitados. En pacientes con insuficiencia hepática, se puede necesitar un control más frecuente de la función suprarrenal durante el ajuste de dosis.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Isturisa en pacientes menores de 18 años. No se dispone de datos.

Condición de venta:

Venta con fórmula médica

Uso institucional

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021006829 emitido mediante Acta No. 06 de 2021 numeral 3.1.1.10 SEMNNIMB, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inclusión en el listado de Medicamentos Vitales no Disponibles
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto versión LED-INS-2020 allegado mediante radicado No. 20201243505
- Información para Prescribir versión LED-INS-2020 allegado mediante radicado No. 20201243505

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado en respuesta a los requerimientos emitidos en el Acta No. 06 de 2021, numeral 3.1.1.10., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición: Cada comprimido recubierto contiene 5 mg de Oscilodrostat

Forma farmacéutica: Comprimidos recubiertos con película

Indicaciones:

Acta No. 05 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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





Isturisa está indicado para el tratamiento del síndrome de Cushing endógeno en pacientes adultos que no son candidatos a cirugía o en quienes no se ha logrado la curación con el tratamiento quirúrgico.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes

Precauciones y advertencias:

Hipocortisolismo

La inhibición de la síntesis de cortisol por osilodrostat ha provocado acontecimientos relacionados con hipocortisolismo como el síndrome de retirada de cortisol (disminución sintomática de los niveles de cortisol, pero mantenidos por encima del límite inferior de la normalidad) y la insuficiencia suprarrenal (niveles de cortisol por debajo del intervalo normal).

Se deben controlar los niveles de cortisol a intervalos regulares, puesto que los acontecimientos relacionados con hipocortisolismo pueden aparecer en cualquier momento durante el tratamiento. Se recomienda un control adicional especialmente en las situaciones de aumento de demanda de cortisol, tales como estrés físico o psicológico, o durante cambios en la medicación concomitante que puedan afectar la exposición a osilodrostat. Se recomienda utilizar métodos de laboratorio que no presenten reactividad cruzada significativa con precursores de cortisol como 11-desoxicortisol, que puede aumentar durante el tratamiento con osilodrostat.

Se debe advertir a los pacientes acerca de los signos y síntomas asociados con hipocortisolismo (p.ej. náuseas, vómitos, fatiga, dolor abdominal, pérdida de apetito y mareo).

En los pacientes sintomáticos se debe controlar la hipotensión, hiponatremia, hiperpotasemia y/o hipoglucemia. Si se sospecha de hipocortisolismo, se deben medir los niveles de cortisol, y se debe considerar una reducción temporal de la dosis o una interrupción temporal de osilodrostat. En caso necesario, se debe iniciar la sustitución con corticosteroides. Se puede reiniciar el tratamiento con Isturisa a dosis más bajas después de la resolución de los síntomas, siempre que los niveles de cortisol estén por encima del límite inferior de normalidad en ausencia de sustitución con glucocorticoides.

Prolongación de QTc

En un estudio de QT, osilodrostat se asoció con una prolongación del intervalo QT dependiente de la dosis (aumento de QTcF medio máximo estimado en +5.3 ms a la dosis más alta recomendada de 30 mg) que puede causar arritmias cardíacas. En los ensayos clínicos se han notificado reacciones adversas de prolongación del intervalo QT y hallazgos en el ECG clínicamente relevantes.

Acta No. 05 de 2022 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Se debe realizar un ECG antes de iniciar el tratamiento con Isturisa, después de una semana del inicio del tratamiento, y posteriormente según esté clínicamente indicado. Si el intervalo QTc excede 480 ms antes de o durante el tratamiento, se recomienda una consulta a un cardiólogo. Se puede necesitar una reducción temporal de la dosis o una interrupción del tratamiento.

Antes de administrar Isturisa se debe corregir cualquier hipopotasemia, hipocalcemia o hipomagnesemia y se deben controlar los niveles de electrolitos periódicamente durante el tratamiento. Isturisa se debe utilizar con precaución y se debe valorar cuidadosamente el beneficio-riesgo en pacientes con factores de riesgo de prolongación de QT tales como:

- síndrome de QT prolongado congénito,
- enfermedad cardiovascular relevante (incluyendo insuficiencia cardíaca congestiva, infarto de miocardio reciente, angina inestable, taquicardia ventricular sostenida, bloqueo cardíaco avanzado y bradiarritmias clínicamente significativas), y
- medicamentos concomitantes que se sabe que prolongan el intervalo QT.

Si se utiliza Isturisa en pacientes con estos factores de riesgo, se recomienda un control más frecuente del ECG.

Crecimiento tumoral corticotrófico

Se debe considerar la interrupción del tratamiento con osilodrostat en pacientes que desarrollan invasividad tumoral corticotrófica durante el tratamiento confirmada por RM.

Uso concomitante con inhibidores e inductores enzimáticos potentes

Se recomienda precaución y un control más estricto cuando se introducen o se interrumpe el tratamiento con medicaciones concomitantes que inhiben o inducen de forma potente múltiples enzimas durante el tratamiento con osilodrostat, ya que puede afectar a la exposición de osilodrostat y puede constituir un riesgo de reacciones adversas (debido a la capacidad de aumentar la exposición) o de eficacia disminuida (debido a la capacidad de reducir la exposición).

Mujeres en edad fértil

Isturisa puede causar daño fetal. En mujeres en edad fértil se debe verificar la ausencia de embarazo antes de iniciar el tratamiento de Isturisa, y se debe advertir a estas pacientes sobre un posible riesgo para el feto y de la necesidad de utilizar una anticoncepción efectiva durante el tratamiento y durante al menos una semana después de interrumpir el tratamiento.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Acta No. 05 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Las reacciones adversas más frecuentes notificadas en el ensayo pivotal de fase III con osilodrostat fueron insuficiencia suprarrenal (51%), fatiga (44%), edema (21%), vómitos (22%), náuseas (42%) y cefalea (34%).

La reacción adversa más grave asociada con el uso de osilodrostat es la insuficiencia suprarrenal

Tabla de reacciones adversas

Se detallan las reacciones adversas (Tabla 1) de acuerdo a la clasificación de órganos del sistema MedDRA. Dentro de cada clase de sistema orgánico, las reacciones adversas se ordenan por frecuencia, con la reacción más frecuente primero. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad. Además, la categoría de frecuencia correspondiente para cada reacción adversa se basa en la siguiente convención (CIOMS III): 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 ($< 1/10.000$).

Tabla 1 Reacciones adversas

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Categoría de frecuencia	Término preferido*
Trastornos endocrinos	Muy frecuentes	Insuficiencia suprarrenal
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	Hipopotasemia, disminución del apetito
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Mareo, cefalea
	Frecuentes	Síncope
Trastornos cardíacos	Frecuentes	Taquicardia
Trastornos vasculares	Muy frecuentes	Hipotensión
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Vómitos, náuseas, diarrea, dolor abdominal
Trastornos de la piel y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	Erupción
	Frecuentes	Hirsutismo**, acné**
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Fatiga, edema
	Frecuentes	Malestar
Exploraciones complementarias	Muy frecuentes	Aumento de testosterona en sangre**, aumento de corticotropina en sangre
	Frecuentes	Prolongación de QT en el electrocardiograma, aumento de transaminasas
* Algunos términos indican un término agrupado de dos o más términos preferidos de MedDRA que se han considerado clínicamente similares. El término “insuficiencia suprarrenal” incluye los términos de deficiencia glucocorticoide, insuficiencia adrenocortical aguda, síndrome de retirada esteroide, disminución del cortisol libre en orina, disminución de cortisol.		
** Frecuencia “muy frecuente” en pacientes mujeres.		

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Acta No. 05 de 2022 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La inhibición de CYP11B1 por osilodrostat se asocia con la acumulación del precursor esteroide adrenal y aumentos de testosterona. En un ensayo clínico con osilodrostat, los niveles de testosterona medios en pacientes femeninas aumentaron desde normal alto al inicio a por encima del límite superior de la normalidad. Los aumentos se revirtieron con la interrupción del tratamiento. El aumento de testosterona se asoció con casos de hirsutismo leve a moderado o acné en un subgrupo de pacientes.

Se observaron valores de ACTH por encima de 10 veces el límite superior de la normalidad en algunos pacientes con enfermedad de Cushing tratados con osilodrostat en los ensayos clínicos y se pueden asociar con valores de cortisol por debajo de límite inferior de la normalidad.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

Interacciones:

Interacciones farmacodinámicas posibles

La administración conjunta de osilodrostat con otros tratamientos que se sabe que afectan al intervalo QT puede producir una prolongación de QT en pacientes con alteraciones conocidas del ritmo cardiaco. Se debe considerar un periodo de lavado cuando se cambia del tratamiento con otros productos que se sabe que afectan el intervalo QT tales como pasireotida o ketoconazol.

Efectos de otros medicamentos sobre la farmacocinética de osilodrostat

La posibilidad de interacciones clínicas fármaco-fármaco (DDI) con medicamentos administrados de forma concomitante que inhiben transportadores o un enzima individual CYP o UGT es baja.

Inhibidores enzimáticos potentes

Se recomienda precaución cuando se introducen o se interrumpe el tratamiento con medicaciones concomitantes que inhiben de forma potente múltiples enzimas durante el tratamiento con osilodrostat.

Inductores enzimáticos potentes

Se recomienda precaución cuando se introducen o se interrumpe el tratamiento con medicaciones concomitantes que inducen de forma potente múltiples enzimas (por ejemplo, rifampicina) durante el tratamiento con osilodrostat.

Acta No. 05 de 2022 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Efectos de osilodrostat sobre la farmacocinética de otros medicamentos

Puesto que osilodrostat y su metabolito mayoritario M34.5 pueden inhibir y/o inducir enzimas y transportadores múltiples, se recomienda precaución al administrar osilodrostat concomitantemente con sustratos sensibles de enzimas o transportadores de estrecho margen terapéutico. Los datos disponibles de interacción se resumen a continuación.

Ensayos clínicos

En un ensayo en voluntarios sanos (n=20) utilizando una dosis única de 50 mg de osilodrostat y una mezcla de fármacos intravenosos, se comprobó que osilodrostat era un inhibidor leve de CYP2D6 y CYP3A4/5, un inhibidor de leve a moderado de CYP2C19 y un inhibidor moderado de CYP1A2.

- CYP2D6: el cociente de la media geométrica del AUC para dextrometorfano (sustrato de CYP2D6) cuando se administra junto con osilodrostat es 1,5 respecto a cuando se administra solo.

- CYP3A4: el cociente de la media geométrica del AUC para midazolam (sustrato de CYP3A4) cuando se administra junto con osilodrostat es 1,5 respecto a cuando se administra solo.

- CYP2C19: el cociente de la media geométrica del AUC para omeprazol (sustrato de CYP2C19) cuando se administra con osilodrostat es 1,9 respecto a cuando se administra solo. Sin embargo, se ha observado in vitro una inhibición tiempo dependiente por lo que el efecto tras dosis repetidas no se conoce. Osilodrostat debe utilizarse con precaución cuando se administra concomitantemente con sustratos de estrecho margen terapéutico sensibles a CYP2C19.

- CYP1A2: el cociente de la media geométrica del AUC para cafeína (sustrato de CYP1A2) cuando se administra con osilodrostat es 2,5 respecto a cuando se administra solo. Sin embargo, se ha observado in vitro una inducción del CYP1A2 por lo que el efecto tras dosis repetidas no se conoce. Osilodrostat debe utilizarse con precaución cuando se administra concomitantemente con sustratos de estrecho margen terapéutico sensibles a CYP1A2 tales como teofilina y tizanidina.

En un ensayo en voluntarios sanos (n=24), osilodrostat (30 mg dos veces al día durante 7 días previos a la administración concomitante con un anticonceptivo oral combinado que contenía 0,03 mg de etinil estradiol y 0,15 mg de levonorgestrel durante 5 días) no mostró un efecto clínicamente significativo sobre la AUC y la C_{max} de etinil estradiol (cociente de la media geométrica: 1,03 y 0,88, respectivamente) y el AUC de levonorgestrel (cociente de la media geométrica: 1,02). La C_{max} de levonorgestrel se situó ligeramente fuera del rango de bioequivalencia aceptado (cociente de la media geométrica: 0,86; intervalo de confianza 90%: 0,737 – 1,00. No se han estudiado los efectos de un periodo de inducción más largo y de la interacción con otros anticonceptivos hormonales

Datos in vitro

Acta No. 05 de 2022 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La salud
es de todos

Minsalud

Los datos in vitro de osilodrostat y su metabolito mayoritario M34.5 sugieren una capacidad de inhibición e inducción de CYP1A2, CYP2B6 y CYP3A4/5, una capacidad de inhibición tiempodependiente de CYP2C19 y una capacidad de inhibición de CYP2E1 y UGT1A1. No se puede descartar que osilodrostat pueda afectar la exposición de sustratos sensibles a estas enzimas.

Los datos in vitro de osilodrostat y su metabolito mayoritario M34.5 sugieren una posible inhibición de OATP1B1, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3 y MATE1. No se puede descartar que osilodrostat pueda afectar la exposición de sustratos sensibles a estos transportadores.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por médicos con experiencia en endocrinología o medicina interna y con acceso a los servicios adecuados para controlar las respuestas bioquímicas, ya que la dosis se debe ajustar a la necesidad terapéutica del paciente, en base a la normalización de los niveles de cortisol.

Posología

La dosis de inicio recomendada es de 2 mg de osilodrostat dos veces al día. Para pacientes de origen asiático, se recomienda una dosis de inicio reducida de 1 mg dos veces al día.

La dosis se puede ajustar gradualmente (inicialmente en incrementos de dosis de 1 a 2 mg) en base a la respuesta y la tolerabilidad individual, con el objetivo de alcanzar niveles normales de cortisol. Se recomienda controlar los niveles de cortisol (p.ej. cortisol libre en orina de 24 horas, cortisol sérico/plasmático) cada una o dos semanas hasta que se mantenga la respuesta clínica adecuada.

Posteriormente, se puede considerar un control menos frecuente, según esté clínicamente indicado, a menos que concurren motivos para un seguimiento adicional. Los aumentos de dosis no se deben realizar más de uno cada 1-2 semanas y deben estar guiados por los resultados de la evaluación del cortisol y por la respuesta clínica individual.

La dosis de osilodrostat se debe reducir o se debe interrumpir temporalmente el tratamiento si los niveles de cortisol están por debajo del límite inferior de la normalidad, o si se observa un descenso rápido de los niveles de cortisol hacia la parte inferior del intervalo de normalidad o si el paciente tiene signos o síntomas que sugieren hipocortisolismo. Se puede reanudar el tratamiento con Isturisa después de la resolución de los síntomas a una dosis más baja, siempre que los niveles de cortisol estén por encima del límite inferior de la normalidad en ausencia de

Acta No. 05 de 2022 SEMNMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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





sustitución con glucocorticoides. El manejo de otras posibles reacciones adversas en cualquier momento durante el tratamiento puede requerir también una reducción temporal de la dosis o una interrupción temporal del tratamiento.

La dosis habitual de mantenimiento en ensayos clínicos osciló entre 2 mg y 7 mg dos veces al día. La dosis máxima recomendada de Isturisa es 30 mg dos veces al día.

Si el paciente olvida tomar una dosis, debe tomar la próxima dosis prescrita a la hora habitual; no debe doblar la próxima dosis.

Pacientes de edad avanzada (65 años o más)

No existe evidencia que sugiera que se necesita ajustar la dosis en pacientes de 65 años o más. Sin embargo, los datos sobre el uso de osilodrostat en esta población son limitados y por lo tanto Isturisa se debe utilizar con precaución en este grupo de edad.

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal. Se deben interpretar con precaución los niveles de cortisol libre urinario (CLU) en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave, debido a una excreción de CLU reducida. Se deben considerar métodos alternativos para el control de cortisol en estos pacientes.

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A). Para pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B), la dosis de inicio recomendada es 1 mg dos veces al día. Para pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C), la dosis de inicio recomendada es 1 mg una vez al día por la noche, con un aumento de dosis inicial de 1 mg dos veces al día.

Los datos de uso en pacientes con insuficiencia hepática son limitados. En pacientes con insuficiencia hepática, se puede necesitar un control más frecuente de la función suprarrenal durante el ajuste de dosis.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Isturisa en pacientes menores de 18 años. No se dispone de datos.

Condición de venta:

Venta con fórmula médica

Uso institucional

Norma farmacológica: 9.2.3.0.N10

Acta No. 05 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La salud
es de todos

Minsalud

Adicionalmente, la información farmacológica del presente concepto es la que debe figurar en el inserto, la información para prescribir y demás documentos que formen parte del producto.

La Sala recomienda declarar el principio activo oscilodrostat como una nueva entidad química a la luz del Decreto 2085 de 2002, considera que no está incluido en ninguna de las excepciones señaladas en dicho decreto y, por lo tanto, recomienda la protección de la información no divulgada del producto de la referencia.

La Sala no recomienda la inclusión en el listado de Medicamentos Vitales no Disponibles por existir alternativas terapéuticas.

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

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

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

3.1.1.3. ISTURISA® 10 mg

Expediente: 20194436

Radicado: 20201242264 / 20211138671 / 20211190559

Fecha: 20/09/2021

Interesado: Recordati Rare Diseases S.A.S.

Composición: Cada comprimido recubierto contiene 10 mg de Oscilodrostat

Forma farmacéutica: Comprimidos recubiertos con película

Indicaciones:

Isturisa está indicado para el tratamiento del síndrome de Cushing endógeno en adultos

Acta No. 05 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742 2121

www.invima.gov.co





La salud
es de todos

Minsalud

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes

Precauciones y advertencias:

Hipocortisolismo

La inhibición de la síntesis de cortisol por osilodrostat ha provocado acontecimientos relacionados con hipocortisolismo como el síndrome de retirada de cortisol (disminución sintomática de los niveles de cortisol, pero mantenidos por encima del límite inferior de la normalidad) y la insuficiencia suprarrenal (niveles de cortisol por debajo del intervalo normal).

Se deben controlar los niveles de cortisol a intervalos regulares, puesto que los acontecimientos relacionados con hipocortisolismo pueden aparecer en cualquier momento durante el tratamiento. Se recomienda un control adicional especialmente en las situaciones de aumento de demanda de cortisol, tales como estrés físico o psicológico, o durante cambios en la medicación concomitante que puedan afectar la exposición a osilodrostat. Se recomienda utilizar métodos de laboratorio que no presenten reactividad cruzada significativa con precursores de cortisol como 11-desoxicortisol, que puede aumentar durante el tratamiento con osilodrostat.

Se debe advertir a los pacientes acerca de los signos y síntomas asociados con hipocortisolismo (p.ej. náuseas, vómitos, fatiga, dolor abdominal, pérdida de apetito y mareo).

En los pacientes sintomáticos se debe controlar la hipotensión, hiponatremia, hiperpotasemia y/o hipoglucemia. Si se sospecha de hipocortisolismo, se deben medir los niveles de cortisol, y se debe considerar una reducción temporal de la dosis o una interrupción temporal de osilodrostat. En caso necesario, se debe iniciar la sustitución con corticosteroides. Se puede reiniciar el tratamiento con Isturisa a dosis más bajas después de la resolución de los síntomas, siempre que los niveles de cortisol estén por encima del límite inferior de normalidad en ausencia de sustitución con glucocorticoides.

Prolongación de QTc

En un estudio de QT, osilodrostat se asoció con una prolongación del intervalo QT dependiente de la dosis (aumento de QTcF medio máximo estimado en +5.3 ms a la dosis más alta recomendada de 30 mg) que puede causar arritmias cardíacas. En los ensayos clínicos se han notificado reacciones adversas de prolongación del intervalo QT y hallazgos en el ECG clínicamente relevantes.

Se debe realizar un ECG antes de iniciar el tratamiento con Isturisa, después de una semana del inicio del tratamiento, y posteriormente según esté clínicamente indicado. Si el intervalo QTc excede 480 ms antes de o durante el tratamiento, se recomienda una consulta a un cardiólogo. Se puede necesitar una reducción temporal de la dosis o una interrupción del tratamiento.

Acta No. 05 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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





Antes de administrar Isturisa se debe corregir cualquier hipopotasemia, hipocalcemia o hipomagnesemia y se deben controlar los niveles de electrolitos periódicamente durante el tratamiento.

Isturisa se debe utilizar con precaución y se debe valorar cuidadosamente el beneficio-riesgo en pacientes con factores de riesgo de prolongación de QT tales como:

- síndrome de QT prolongado congénito,
- enfermedad cardiovascular relevante (incluyendo insuficiencia cardíaca congestiva, infarto de miocardio reciente, angina inestable, taquicardia ventricular sostenida, bloqueo cardíaco avanzado y bradiarritmias clínicamente significativas), y
- medicamentos concomitantes que se sabe que prolongan el intervalo QT.

Si se utiliza Isturisa en pacientes con estos factores de riesgo, se recomienda un control más frecuente del ECG.

Crecimiento tumoral corticotrófico

Se debe considerar la interrupción del tratamiento con osilodrostat en pacientes que desarrollan invasividad tumoral corticotrófica durante el tratamiento confirmada por RM.

Uso concomitante con inhibidores e inductores enzimáticos potentes.

Se recomienda precaución y un control más estricto cuando se introducen o se interrumpe el tratamiento con medicaciones concomitantes que inhiben o inducen de forma potente múltiples enzimas durante el tratamiento con osilodrostat, ya que puede afectar a la exposición de osilodrostat y puede constituir un riesgo de reacciones adversas (debido a la capacidad de aumentar la exposición) o de eficacia disminuida (debido a la capacidad de reducir la exposición).

Mujeres en edad fértil

Isturisa puede causar daño fetal. En mujeres en edad fértil se debe verificar la ausencia de embarazo antes de iniciar el tratamiento de Isturisa, y se debe advertir a estas pacientes sobre un posible riesgo para el feto y de la necesidad de utilizar una anticoncepción efectiva durante el tratamiento y durante al menos una semana después de interrumpir el tratamiento

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes notificadas en el ensayo pivotal de fase III con osilodrostat fueron insuficiencia suprarrenal (51%), fatiga (44%), edema (21%), vómitos (22%), náuseas (42%) y cefalea (34%).

La reacción adversa más grave asociada con el uso de osilodrostat es la insuficiencia suprarrenal

Tabla de reacciones adversas

Acta No. 05 de 2022 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Se detallan las reacciones adversas (Tabla 1) de acuerdo a la clasificación de órganos del sistema MedDRA. Dentro de cada clase de sistema orgánico, las reacciones adversas se ordenan por frecuencia, con la reacción más frecuente primero. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad. Además, la categoría de frecuencia correspondiente para cada reacción adversa se basa en la siguiente convención (CIOMS III): 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 ($< 1/10.000$).

Tabla 1 Reacciones adversas

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Categoría de frecuencia	Término preferido*
Trastornos endocrinos	Muy frecuentes	Insuficiencia suprarrenal
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	Hipopotasemia, disminución del apetito
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Mareo, cefalea
	Frecuentes	Síncope
Trastornos cardíacos	Frecuentes	Taquicardia
Trastornos vasculares	Muy frecuentes	Hipotensión
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Vómitos, náuseas, diarrea, dolor abdominal
Trastornos de la piel y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	Erupción
	Frecuentes	Hirsutismo**, acné**
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Fatiga, edema
	Frecuentes	Malestar
Exploraciones complementarias	Muy frecuentes	Aumento de testosterona en sangre**, aumento de corticotropina en sangre
	Frecuentes	Prolongación de QT en el electrocardiograma, aumento de transaminasas
* Algunos términos indican un término agrupado de dos o más términos preferidos de MedDRA que se han considerado clínicamente similares. El término “insuficiencia suprarrenal” incluye los términos de deficiencia glucocorticoide, insuficiencia adrenocortical aguda, síndrome de retirada esteroide, disminución del cortisol libre en orina, disminución de cortisol.		
** Frecuencia “muy frecuente” en pacientes mujeres.		

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

La inhibición de CYP11B1 por osilodrostat se asocia con la acumulación del precursor esteroide adrenal y aumentos de testosterona. En un ensayo clínico con osilodrostat, los niveles de testosterona medios en pacientes femeninas aumentaron desde normal alto al inicio a por encima del límite superior de la normalidad. Los aumentos se revirtieron con la interrupción del tratamiento. El aumento de testosterona se asoció con casos de hirsutismo leve a moderado o acné en un subgrupo de pacientes.

Se observaron valores de ACTH por encima de 10 veces el límite superior de la normalidad en algunos pacientes con enfermedad de Cushing tratados con osilodrostat en los ensayos

Acta No. 05 de 2022 SEMNMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



clínicos y se pueden asociar con valores de cortisol por debajo de límite inferior de la normalidad.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

Interacciones:

Interacciones farmacodinámicas posibles

La administración conjunta de osilodrostat con otros tratamientos que se sabe que afectan al intervalo QT puede producir una prolongación de QT en pacientes con alteraciones conocidas del ritmo cardiaco. Se debe considerar un periodo de lavado cuando se cambia del tratamiento con otros productos que se sabe que afectan el intervalo QT tales como pasireotida o ketoconazol.

Efectos de otros medicamentos sobre la farmacocinética de osilodrostat

La posibilidad de interacciones clínicas fármaco-fármaco (DDI) con medicamentos administrados de forma concomitante que inhiben transportadores o un enzima individual CYP o UGT es baja.

Inhibidores enzimáticos potentes

Se recomienda precaución cuando se introducen o se interrumpe el tratamiento con medicaciones concomitantes que inhiben de forma potente múltiples enzimas durante el tratamiento con osilodrostat.

Inductores enzimáticos potentes

Se recomienda precaución cuando se introducen o se interrumpe el tratamiento con medicaciones concomitantes que inducen de forma potente múltiples enzimas (por ejemplo, rifampicina) durante el tratamiento con osilodrostat.

Efectos de osilodrostat sobre la farmacocinética de otros medicamentos

Puesto que osilodrostat y su metabolito mayoritario M34.5 pueden inhibir y/o inducir enzimas y transportadores múltiples, se recomienda precaución al administrar osilodrostat concomitantemente con sustratos sensibles de enzimas o transportadores de estrecho margen terapéutico. Los datos disponibles de interacción se resumen a continuación.

Ensayos clínicos

En un ensayo en voluntarios sanos (n=20) utilizando una dosis única de 50 mg de osilodrostat y una mezcla de fármacos intravenosos, se comprobó que osilodrostat era un

Acta No. 05 de 2022 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



inhibidor leve de CYP2D6 y CYP3A4/5, un inhibidor de leve a moderado de CYP2C19 y un inhibidor moderado de CYP1A2.

- CYP2D6: el cociente de la media geométrica del AUC para dextrometorfano (sustrato de CYP2D6) cuando se administra junto con osilodrostat es 1,5 respecto a cuando se administra solo.
- CYP3A4: el cociente de la media geométrica del AUC para midazolam (sustrato de CYP3A4) cuando se administra junto con osilodrostat es 1,5 respecto a cuando se administra solo.
- CYP2C19: el cociente de la media geométrica del AUC para omeprazol (sustrato de CYP2C19) cuando se administra con osilodrostat es 1,9 respecto a cuando se administra solo. Sin embargo, se ha observado in vitro una inhibición tiempo dependiente por lo que el efecto tras dosis repetidas no se conoce. Osilodrostat debe utilizarse con precaución cuando se administra concomitantemente con sustratos de estrecho margen terapéutico sensibles a CYP2C19.
- CYP1A2: el cociente de la media geométrica del AUC para cafeína (sustrato de CYP1A2) cuando se administra con osilodrostat es 2,5 respecto a cuando se administra solo. Sin embargo, se ha observado in vitro una inducción del CYP1A2 por lo que el efecto tras dosis repetidas no se conoce. Osilodrostat debe utilizarse con precaución cuando se administra concomitantemente con sustratos de estrecho margen terapéutico sensibles a CYP1A2 tales como teofilina y tizanidina.

En un ensayo en voluntarios sanos (n=24), osilodrostat (30 mg dos veces al día durante 7 días previos a la administración concomitante con un anticonceptivo oral combinado que contenía 0,03 mg de etinil estradiol y 0,15 mg de levonorgestrel durante 5 días) no mostró un efecto clínicamente significativo sobre la AUC y la Cmax de etinil estradiol (cociente de la media geométrica: 1,03 y 0,88, respectivamente) y el AUC de levonorgestrel (cociente de la media geométrica: 1,02). La Cmax de levonorgestrel se situó ligeramente fuera del rango de bioequivalencia aceptado (cociente de la media geométrica: 0,86; intervalo de confianza 90%: 0,737 – 1,00. No se han estudiado los efectos de un periodo de inducción más largo y de la interacción con otros anticonceptivos hormonales.

Datos in vitro

Los datos in vitro de osilodrostat y su metabolito mayoritario M34.5 sugieren una capacidad de inhibición e inducción de CYP1A2, CYP2B6 y CYP3A4/5, una capacidad de inhibición tiempodependiente de CYP2C19 y una capacidad de inhibición de CYP2E1 y UGT1A1. No se puede descartar que osilodrostat pueda afectar la exposición de sustratos sensibles a estos enzimas.

Los datos in vitro de osilodrostat y su metabolito mayoritario M34.5 sugieren una posible inhibición de OATP1B1, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3 y MATE1. No se puede descartar que osilodrostat pueda afectar la exposición de sustratos sensibles a estos transportadores.

Vía de administración: Oral

Acta No. 05 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por médicos con experiencia en endocrinología o medicina interna y con acceso a los servicios adecuados para controlar las respuestas bioquímicas, ya que la dosis se debe ajustar a la necesidad terapéutica del paciente, en base a la normalización de los niveles de cortisol.

Posología

La dosis de inicio recomendada es de 2 mg de osilodrostat dos veces al día. Para pacientes de origen asiático, se recomienda una dosis de inicio reducida de 1 mg dos veces al día.

La dosis se puede ajustar gradualmente (inicialmente en incrementos de dosis de 1 a 2 mg) en base a la respuesta y la tolerabilidad individual, con el objetivo de alcanzar niveles normales de cortisol. Se recomienda controlar los niveles de cortisol (p.ej. cortisol libre en orina de 24 horas, cortisol sérico/plasmático) cada una o dos semanas hasta que se mantenga la respuesta clínica adecuada.

Posteriormente, se puede considerar un control menos frecuente, según esté clínicamente indicado, a menos que concurren motivos para un seguimiento adicional. Los aumentos de dosis no se deben realizar más de uno cada 1-2 semanas y deben estar guiados por los resultados de la evaluación del cortisol y por la respuesta clínica individual.

La dosis de osilodrostat se debe reducir o se debe interrumpir temporalmente el tratamiento si los niveles de cortisol están por debajo del límite inferior de la normalidad, o si se observa un descenso rápido de los niveles de cortisol hacia la parte inferior del intervalo de normalidad o si el paciente tiene signos o síntomas que sugieren hipocortisolismo. Se puede reanudar el tratamiento con Isturisa después de la resolución de los síntomas a una dosis más baja, siempre que los niveles de cortisol estén por encima del límite inferior de la normalidad en ausencia de sustitución con glucocorticoides. El manejo de otras posibles reacciones adversas en cualquier momento durante el tratamiento puede requerir también una reducción temporal de la dosis o una interrupción temporal del tratamiento.

La dosis habitual de mantenimiento en ensayos clínicos osciló entre 2 mg y 7 mg dos veces al día.

La dosis máxima recomendada de Isturisa es 30 mg dos veces al día.

Si el paciente olvida tomar una dosis, debe tomar la próxima dosis prescrita a la hora habitual; no debe doblar la próxima dosis.

Pacientes de edad avanzada (65 años o más)

No existe evidencia que sugiera que se necesita ajustar la dosis en pacientes de 65 años o más. Sin embargo, los datos sobre el uso de osilodrostat en esta población son limitados y por lo tanto Isturisa se debe utilizar con precaución en este grupo de edad.

Acta No. 05 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La salud
es de todos

Minsalud

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal. Se deben interpretar con precaución los niveles de cortisol libre urinario (CLU) en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave, debido a una excreción de CLU reducida. Se deben considerar métodos alternativos para el control de cortisol en estos pacientes.

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A). Para pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B), la dosis de inicio recomendada es 1 mg dos veces al día. Para pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C), la dosis de inicio recomendada es 1 mg una vez al día por la noche, con un aumento de dosis inicial de 1 mg dos veces al día.

Los datos de uso en pacientes con insuficiencia hepática son limitados. En pacientes con insuficiencia hepática, se puede necesitar un control más frecuente de la función suprarrenal durante el ajuste de dosis.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Isturisa en pacientes menores de 18 años. No se dispone de datos.

Condición de venta:

Venta con fórmula médica

Uso institucional

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021006828 emitido mediante Acta No. 06 de 2021 numeral 3.1.1.9 SEMNNIMB, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inclusión en el listado de Medicamentos Vitales no Disponibles
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto versión LED-INS-2020 allegado mediante radicado No. 20201242264
- Información para Prescribir versión LED-INS-2020 allegado mediante radicado No. 20201242264

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado en respuesta a los requerimientos emitidos en el Acta No. 06 de 2021, numeral 3.1.1.9., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información:

Acta No. 05 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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





La salud
es de todos

Minsalud

Composición: Cada comprimido recubierto contiene 10 mg de Oscilodrostat

Forma farmacéutica: Comprimidos recubiertos con película

Indicaciones:

Isturisa está indicado para el tratamiento del síndrome de Cushing endógeno en pacientes adultos que no son candidatos a cirugía o en quienes no se ha logrado la curación con el tratamiento quirúrgico.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes

Precauciones y advertencias:

Hipocortisolismo

La inhibición de la síntesis de cortisol por osilodrostat ha provocado acontecimientos relacionados con hipocortisolismo como el síndrome de retirada de cortisol (disminución sintomática de los niveles de cortisol, pero mantenidos por encima del límite inferior de la normalidad) y la insuficiencia suprarrenal (niveles de cortisol por debajo del intervalo normal).

Se deben controlar los niveles de cortisol a intervalos regulares, puesto que los acontecimientos relacionados con hipocortisolismo pueden aparecer en cualquier momento durante el tratamiento. Se recomienda un control adicional especialmente en las situaciones de aumento de demanda de cortisol, tales como estrés físico o psicológico, o durante cambios en la medicación concomitante que puedan afectar la exposición a osilodrostat. Se recomienda utilizar métodos de laboratorio que no presenten reactividad cruzada significativa con precursores de cortisol como 11-desoxicortisol, que puede aumentar durante el tratamiento con osilodrostat.

Se debe advertir a los pacientes acerca de los signos y síntomas asociados con hipocortisolismo (p.ej. náuseas, vómitos, fatiga, dolor abdominal, pérdida de apetito y mareo).

En los pacientes sintomáticos se debe controlar la hipotensión, hiponatremia, hiperpotasemia y/o hipoglucemia. Si se sospecha de hipocortisolismo, se deben medir los niveles de cortisol, y se debe considerar una reducción temporal de la dosis o una interrupción temporal de osilodrostat. En caso necesario, se debe iniciar la sustitución con corticosteroides. Se puede reiniciar el tratamiento con Isturisa a dosis más bajas después de la resolución de los síntomas, siempre que los niveles de cortisol estén por encima del límite inferior de normalidad en ausencia de sustitución con glucocorticoides.

Acta No. 05 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742 2121

www.invima.gov.co





Prolongación de QTc

En un estudio de QT, osilodrostat se asoció con una prolongación del intervalo QT dependiente de la dosis (aumento de QTcF medio máximo estimado en +5.3 ms a la dosis más alta recomendada de 30 mg) que puede causar arritmias cardíacas. En los ensayos clínicos se han notificado reacciones adversas de prolongación del intervalo QT y hallazgos en el ECG clínicamente relevantes.

Se debe realizar un ECG antes de iniciar el tratamiento con Isturisa, después de una semana del inicio del tratamiento, y posteriormente según esté clínicamente indicado. Si el intervalo QTc excede 480 ms antes de o durante el tratamiento, se recomienda una consulta a un cardiólogo. Se puede necesitar una reducción temporal de la dosis o una interrupción del tratamiento.

Antes de administrar Isturisa se debe corregir cualquier hipopotasemia, hipocalcemia o hipomagnesemia y se deben controlar los niveles de electrolitos periódicamente durante el tratamiento.

Isturisa se debe utilizar con precaución y se debe valorar cuidadosamente el beneficio-riesgo en pacientes con factores de riesgo de prolongación de QT tales como:

- síndrome de QT prolongado congénito,
- enfermedad cardiovascular relevante (incluyendo insuficiencia cardíaca congestiva, infarto de miocardio reciente, angina inestable, taquicardia ventricular sostenida, bloqueo cardíaco avanzado y bradiarritmias clínicamente significativas), y
- medicamentos concomitantes que se sabe que prolongan el intervalo QT.

Si se utiliza Isturisa en pacientes con estos factores de riesgo, se recomienda un control más frecuente del ECG.

Crecimiento tumoral corticotrófico

Se debe considerar la interrupción del tratamiento con osilodrostat en pacientes que desarrollan invasividad tumoral corticotrófica durante el tratamiento confirmada por RM.

Uso concomitante con inhibidores e inductores enzimáticos potentes.

Se recomienda precaución y un control más estricto cuando se introducen o se interrumpe el tratamiento con medicaciones concomitantes que inhiben o inducen de forma potente múltiples enzimas durante el tratamiento con osilodrostat, ya que puede afectar a la exposición de osilodrostat y puede constituir un riesgo de reacciones adversas (debido a la capacidad de aumentar la exposición) o de eficacia disminuida (debido a la capacidad de reducir la exposición).

Mujeres en edad fértil

Isturisa puede causar daño fetal. En mujeres en edad fértil se debe verificar la ausencia de embarazo antes de iniciar el tratamiento de Isturisa, y se debe advertir a

Acta No. 05 de 2022 SEMNNMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



estas pacientes sobre un posible riesgo para el feto y de la necesidad de utilizar una anticoncepción efectiva durante el tratamiento y durante al menos una semana después de interrumpir el tratamiento

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes notificadas en el ensayo pivotal de fase III con osilodrostat fueron insuficiencia suprarrenal (51%), fatiga (44%), edema (21%), vómitos (22%), náuseas (42%) y cefalea (34%).

La reacción adversa más grave asociada con el uso de osilodrostat es la insuficiencia suprarrenal

Tabla de reacciones adversas

Se detallan las reacciones adversas (Tabla 1) de acuerdo a la clasificación de órganos del sistema MedDRA. Dentro de cada clase de sistema orgánico, las reacciones adversas se ordenan por frecuencia, con la reacción más frecuente primero. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad. Además, la categoría de frecuencia correspondiente para cada reacción adversa se basa en la siguiente convención (CIOMS III): 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 ($< 1/10.000$).

Tabla 1 Reacciones adversas

Acta No. 05 de 2022 SEMNNMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Categoría de frecuencia	Término preferido*
Trastornos endocrinos	Muy frecuentes	Insuficiencia suprarrenal
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	Hipopotasemia, disminución del apetito
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Mareo, cefalea
	Frecuentes	Síncope
Trastornos cardíacos	Frecuentes	Taquicardia
Trastornos vasculares	Muy frecuentes	Hipotensión
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Vómitos, náuseas, diarrea, dolor abdominal
Trastornos de la piel y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	Erupción
	Frecuentes	Hirsutismo**, acné**
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Fatiga, edema
	Frecuentes	Malestar
Exploraciones complementarias	Muy frecuentes	Aumento de testosterona en sangre**, aumento de corticotropina en sangre
	Frecuentes	Prolongación de QT en el electrocardiograma, aumento de transaminasas
* Algunos términos indican un término agrupado de dos o más términos preferidos de MedDRA que se han considerado clínicamente similares. El término “insuficiencia suprarrenal” incluye los términos de deficiencia glucocorticoide, insuficiencia adrenocortical aguda, síndrome de retirada esteroide, disminución del cortisol libre en orina, disminución de cortisol. ** Frecuencia “muy frecuente” en pacientes mujeres.		

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

La inhibición de CYP11B1 por osilodrostat se asocia con la acumulación del precursor esteroide adrenal y aumentos de testosterona. En un ensayo clínico con osilodrostat, los niveles de testosterona medios en pacientes femeninas aumentaron desde normal alto al inicio a por encima del límite superior de la normalidad. Los aumentos se revirtieron con la interrupción del tratamiento. El aumento de testosterona se asoció con casos de hirsutismo leve a moderado o acné en un subgrupo de pacientes.

Se observaron valores de ACTH por encima de 10 veces el límite superior de la normalidad en algunos pacientes con enfermedad de Cushing tratados con osilodrostat en los ensayos clínicos y se pueden asociar con valores de cortisol por debajo de límite inferior de la normalidad.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

Acta No. 05 de 2022 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Interacciones:

Interacciones farmacodinámicas posibles

La administración conjunta de osilodrostat con otros tratamientos que se sabe que afectan al intervalo QT puede producir una prolongación de QT en pacientes con alteraciones conocidas del ritmo cardiaco. Se debe considerar un periodo de lavado cuando se cambia del tratamiento con otros productos que se sabe que afectan el intervalo QT tales como pasireotida o ketoconazol.

Efectos de otros medicamentos sobre la farmacocinética de osilodrostat

La posibilidad de interacciones clínicas fármaco-fármaco (DDI) con medicamentos administrados de forma concomitante que inhiben transportadores o un enzima individual CYP o UGT es baja.

Inhibidores enzimáticos potentes

Se recomienda precaución cuando se introducen o se interrumpe el tratamiento con medicaciones concomitantes que inhiben de forma potente múltiples enzimas durante el tratamiento con osilodrostat.

Inductores enzimáticos potentes

Se recomienda precaución cuando se introducen o se interrumpe el tratamiento con medicaciones concomitantes que inducen de forma potente múltiples enzimas (por ejemplo, rifampicina) durante el tratamiento con osilodrostat.

Efectos de osilodrostat sobre la farmacocinética de otros medicamentos

Puesto que osilodrostat y su metabolito mayoritario M34.5 pueden inhibir y/o inducir enzimas y transportadores múltiples, se recomienda precaución al administrar osilodrostat concomitantemente con sustratos sensibles de enzimas o transportadores de estrecho margen terapéutico. Los datos disponibles de interacción se resumen a continuación.

Ensayos clínicos

En un ensayo en voluntarios sanos (n=20) utilizando una dosis única de 50 mg de osilodrostat y una mezcla de fármacos intravenosos, se comprobó que osilodrostat era un inhibidor leve de CYP2D6 y CYP3A4/5, un inhibidor de leve a moderado de CYP2C19 y un inhibidor moderado de CYP1A2.

- CYP2D6: el cociente de la media geométrica del AUC para dextrometorfano (sustrato de CYP2D6) cuando se administra junto con osilodrostat es 1,5 respecto a cuando se administra solo.

- CYP3A4: el cociente de la media geométrica del AUC para midazolam (sustrato de CYP3A4) cuando se administra junto con osilodrostat es 1,5 respecto a cuando se administra solo.

Acta No. 05 de 2022 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- CYP2C19: el cociente de la media geométrica del AUC para omeprazol (sustrato de CYP2C19) cuando se administra con osilodrostat es 1,9 respecto a cuando se administra solo. Sin embargo, se ha observado in vitro una inhibición tiempo dependiente por lo que el efecto tras dosis repetidas no se conoce. Osilodrostat debe utilizarse con precaución cuando se administra concomitantemente con sustratos de estrecho margen terapéutico sensibles a CYP2C19.
- CYP1A2: el cociente de la media geométrica del AUC para cafeína (sustrato de CYP1A2) cuando se administra con osilodrostat es 2,5 respecto a cuando se administra solo. Sin embargo, se ha observado in vitro una inducción del CYP1A2 por lo que el efecto tras dosis repetidas no se conoce. Osilodrostat debe utilizarse con precaución cuando se administra concomitantemente con sustratos de estrecho margen terapéutico sensibles a CYP1A2 tales como teofilina y tizanidina.

En un ensayo en voluntarios sanos (n=24), osilodrostat (30 mg dos veces al día durante 7 días previos a la administración concomitante con un anticonceptivo oral combinado que contenía 0,03 mg de etinil estradiol y 0,15 mg de levonorgestrel durante 5 días) no mostró un efecto clínicamente significativo sobre la AUC y la C_{max} de etinil estradiol (cociente de la media geométrica: 1,03 y 0,88, respectivamente) y el AUC de levonorgestrel (cociente de la media geométrica: 1,02). La C_{max} de levonorgestrel se situó ligeramente fuera del rango de bioequivalencia aceptado (cociente de la media geométrica: 0,86; intervalo de confianza 90%: 0,737 – 1,00. No se han estudiado los efectos de un periodo de inducción más largo y de la interacción con otros anticonceptivos hormonales.

Datos in vitro

Los datos in vitro de osilodrostat y su metabolito mayoritario M34.5 sugieren una capacidad de inhibición e inducción de CYP1A2, CYP2B6 y CYP3A4/5, una capacidad de inhibición tiempodependiente de CYP2C19 y una capacidad de inhibición de CYP2E1 y UGT1A1. No se puede descartar que osilodrostat pueda afectar la exposición de sustratos sensibles a estas enzimas.

Los datos in vitro de osilodrostat y su metabolito mayoritario M34.5 sugieren una posible inhibición de OATP1B1, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3 y MATE1. No se puede descartar que osilodrostat pueda afectar la exposición de sustratos sensibles a estos transportadores.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por médicos con experiencia en endocrinología o medicina interna y con acceso a los servicios adecuados para controlar las respuestas bioquímicas, ya que la dosis se debe ajustar a la necesidad terapéutica del paciente, en base a la normalización de los niveles de cortisol.

Acta No. 05 de 2022 SEMNMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Posología

La dosis de inicio recomendada es de 2 mg de osilodrostat dos veces al día. Para pacientes de origen asiático, se recomienda una dosis de inicio reducida de 1 mg dos veces al día.

La dosis se puede ajustar gradualmente (inicialmente en incrementos de dosis de 1 a 2 mg) en base a la respuesta y la tolerabilidad individual, con el objetivo de alcanzar niveles normales de cortisol. Se recomienda controlar los niveles de cortisol (p.ej. cortisol libre en orina de 24 horas, cortisol sérico/plasmático) cada una o dos semanas hasta que se mantenga la respuesta clínica adecuada.

Posteriormente, se puede considerar un control menos frecuente, según esté clínicamente indicado, a menos que concurren motivos para un seguimiento adicional. Los aumentos de dosis no se deben realizar más de uno cada 1-2 semanas y deben estar guiados por los resultados de la evaluación del cortisol y por la respuesta clínica individual.

La dosis de osilodrostat se debe reducir o se debe interrumpir temporalmente el tratamiento si los niveles de cortisol están por debajo del límite inferior de la normalidad, o si se observa un descenso rápido de los niveles de cortisol hacia la parte inferior del intervalo de normalidad o si el paciente tiene signos o síntomas que sugieren hipocortisolismo. Se puede reanudar el tratamiento con Isturisa después de la resolución de los síntomas a una dosis más baja, siempre que los niveles de cortisol estén por encima del límite inferior de la normalidad en ausencia de sustitución con glucocorticoides. El manejo de otras posibles reacciones adversas en cualquier momento durante el tratamiento puede requerir también una reducción temporal de la dosis o una interrupción temporal del tratamiento.

La dosis habitual de mantenimiento en ensayos clínicos osciló entre 2 mg y 7 mg dos veces al día.

La dosis máxima recomendada de Isturisa es 30 mg dos veces al día.

Si el paciente olvida tomar una dosis, debe tomar la próxima dosis prescrita a la hora habitual; no debe doblar la próxima dosis.

Pacientes de edad avanzada (65 años o más)

No existe evidencia que sugiera que se necesita ajustar la dosis en pacientes de 65 años o más. Sin embargo, los datos sobre el uso de osilodrostat en esta población son limitados y por lo tanto Isturisa se debe utilizar con precaución en este grupo de edad.

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal. Se deben interpretar con precaución los niveles de cortisol libre urinario (CLU) en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave, debido a una excreción de CLU reducida.

Acta No. 05 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Se deben considerar métodos alternativos para el control de cortisol en estos pacientes.

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A). Para pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B), la dosis de inicio recomendada es 1 mg dos veces al día. Para pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C), la dosis de inicio recomendada es 1 mg una vez al día por la noche, con un aumento de dosis inicial de 1 mg dos veces al día.

Los datos de uso en pacientes con insuficiencia hepática son limitados. En pacientes con insuficiencia hepática, se puede necesitar un control más frecuente de la función suprarrenal durante el ajuste de dosis.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Isturisa en pacientes menores de 18 años. No se dispone de datos.

Condición de venta:

Venta con fórmula médica

Uso institucional

Norma farmacológica: 9.2.3.0.N10

Adicionalmente, la información farmacológica del presente concepto es la que debe figurar en el inserto, la información para prescribir y demás documentos que formen parte del producto.

La Sala recomienda declarar el principio activo oscilodrostat como una nueva entidad química a la luz del Decreto 2085 de 2002, considera que no está incluido en ninguna de las excepciones señaladas en dicho decreto y, por lo tanto, recomienda la protección de la información no divulgada del producto de la referencia.

La Sala no recomienda la inclusión en el listado de Medicamentos Vitales no Disponibles por existir alternativas terapéuticas.

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

Acta No. 05 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La salud
es de todos

Minsalud

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

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

3.1.1.4. EVRENZO® 20mg TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20192228
Radicado : 20201210069 / 20211131111 / 20211148485 / 20211192559
Fecha : 22/09/2021
Interesado : Astrazeneca Colombia S.A.S

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 20 mg de Roxadustat

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: (Del Documento)

EVRENZO® está indicado para el tratamiento de la anemia causada por enfermedad renal crónica tanto en pacientes adultos que no están en diálisis como aquellos que están en diálisis.

Contraindicaciones:

EVRENZO está contraindicado en las siguientes condiciones:

- Embarazo
- Lactancia materna

Precauciones y advertencias:

Infecciones graves

Han ocurrido infecciones graves, incluyendo fatales, en pacientes que no estaban en diálisis o que estaban en diálisis, tratados con EVRENZO. No se ha establecido una relación causal entre roxadustat e infecciones graves y fatales.

Acta No. 05 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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





En estudios de pacientes que no estaban en diálisis, se reportaron infecciones graves a una incidencia más alta pero a una tasa ajustada por exposición similar en pacientes tratados con EVRENZO (18.9% 12.4 pacientes con eventos por cada 100 pacientes-años de exposición) comparado con placebo (12.9%, 10.6 pacientes con eventos por cada 100 pacientes-años de exposición). Las infecciones graves reportadas con mayor frecuencia fueron neumonía, sepsis e infección del tracto urinario. En estudios de pacientes en diálisis, se reportaron infecciones graves a una tasa de incidencia similar en pacientes tratados con EVRENZO, comparados con los que recibieron epoetina alfa (24.4% y 14.3/100 pacientes-años de exposición versus 24.6% y 12.8/100 pacientes-años de exposición); las infecciones graves reportadas con mayor frecuencia fueron neumonía, sepsis y peritonitis.

En estudios de pacientes que no estaban en diálisis, se reportaron infecciones fatales a una tasa de incidencia más alta en pacientes tratados con EVRENZO (3.6% 2.0/100 pacientes-años de exposición), comparado con placebo (2.1% 1.2/100 pacientes-años de exposición).

Los desequilibrios numéricos en las infecciones fatales fueron más pronunciados en pacientes que no estaban en diálisis, siendo el más severo en ERC (por ej., eGFR <10 mL/min/1.73m²) al iniciar EVRENZO, y en pacientes que no estaban en diálisis, que iniciaron diálisis mientras estaban recibiendo tratamiento con EVRENZO. En los pacientes en diálisis, las tasas de incidencia de infecciones fatales fueron similares entre los grupos de tratamiento (2.4% 1.4/100 pacientes-años de exposición con EVRENZO versus 2.4% 1.2/100 pacientes-años de exposición con epoetina alfa). Sin embargo, hubo un desequilibrio numérico en el subgrupo de pacientes que inició EVRENZO dentro de 4 meses de iniciada la diálisis (2.5% 1.7/100 pacientes-años exposición con EVRENZO versus 1.4% 0.9/100 pacientes-años exposición con epoetina alfa).

Considere el balance de beneficio-riesgo previamente al inicio del tratamiento con EVRENZO en pacientes con una infección activa severa o grave. Se debe recomendar a los pacientes que se comuniquen con su médico si aparecen signos y síntomas de una infección. Si se sospecha una infección, evaluar y tratar con prontitud.

Trombosis venosa profunda

En estudios clínicos de pacientes que no están en diálisis y que están en diálisis, aquellos tratados con EVRENZO tuvieron una tasa de incidencia aumentada de trombosis venosa profunda (TVP), comparados con los que recibieron tratamiento con placebo o epoetina alfa, respectivamente.

Se debe considerar el balance de beneficio-riesgo del tratamiento con EVRENZO para cada paciente individual. Se debe recomendar a los pacientes que se comuniquen con su médico si aparecen signos y síntomas de TVP. Si se sospecha TVP, evaluar y tratar con prontitud.

Trombosis de acceso vascular

Acta No. 05 de 2022 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En estudios clínicos de pacientes que no están en diálisis y pacientes en diálisis, aquellos tratados con EVRENZO tuvieron una tasa de incidencia aumentada de trombosis de acceso vascular (TAV), comparados con los que recibieron tratamiento con placebo o epoetina alfa, respectivamente.

En estudios clínicos de pacientes en diálisis, las tasas de incidencia de TAV en pacientes tratados con EVRENZO fueron las más elevadas en las primeras 12 semanas posteriores al inicio de EVRENZO y en el marco de la elevación del nivel de hemoglobina mayor de 2 g/dL durante 4 semanas. Se deben monitorear estrechamente los niveles de Hb durante las primeras 12 semanas de tratamiento. Ajustar o mantener la dosis según necesidad, de acuerdo al algoritmo de ajuste de la dosis (ver sección 4.2). Considerar el balance de beneficio-riesgo del tratamiento con EVRENZO para cada paciente individual. Los pacientes con TAV se debe evaluar y tratar con prontitud.

Convulsiones

En estudios clínicos de pacientes que no están en diálisis y pacientes en diálisis, aquellos tratados con EVRENZO tuvieron una tasa de incidencia aumentada de convulsiones, comparados con los que recibieron tratamiento con placebo o epoetina alfa, respectivamente.

Durante los primeros meses posteriores al inicio de EVRENZO, se debe monitorear estrechamente la presencia de síntomas neurológicos premonitorios. Considerar el balance de beneficio-riesgo del tratamiento con EVRENZO para paciente individual. Se debe recomendar a los pacientes que se comuniquen con su médico la presencia de convulsiones de aparición nueva, síntomas premonitorios, o aumento de la frecuencia o severidad de convulsiones.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad de EVRENZO se ha evaluado en 6 estudios clínicos de fase 3, aleatorizados, en 8150 pacientes con ERC, incluyendo 4326 pacientes tratados con EVRENZO (7185.9 pacientes-años exposición PEY), 1940 pacientes con epoetina alfa (3743.6 PEY) y 1884 pacientes que estaban recibiendo placebo (2323.2 PEY).

Estudios clínicos combinados

Pacientes que no estaban en diálisis (ANDES, OLYMPUS y ALPS)

Se determinaron las reacciones adversas según datos combinados de 3 estudios aleatorizados, doble ciegos, controlados con placebo, en 4270 pacientes; 2386 fueron tratados con EVRENZO y 1884 pacientes con placebo. La duración media de exposición

Acta No. 05 de 2022 SEMNNMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



para pacientes que estaban recibiendo EVRENZO fue de 1,62 años, con 71% pacientes expuestos durante más de 1 año y 34% pacientes expuestos por más de 2 años. La duración media de exposición para pacientes que estaban recibiendo placebo fue de 1,23 años, con 53% pacientes expuestos por más de 1 año y 21% pacientes expuestos por más de 2 años.

Pacientes en diálisis (ROCKIES, HIMALAYAS y SIERRAS)

Se determinaron las reacciones adversas según datos combinados de 3 estudios aleatorizados, abiertos, con control activo, en 3880 pacientes; 1940 pacientes fueron tratados con EVRENZO y 1940 pacientes con epoetina alfa. La duración media de exposición para pacientes que estaban recibiendo EVRENZO fue de 1,71 años, con 63% pacientes expuestos por más de 1 año y 43% pacientes expuestos por más de 2 años. La duración media de exposición para pacientes que estaban recibiendo epoetina alfa fue de 1,93 años, con 71% de pacientes expuestos por más de 1 año y 52% de pacientes expuestos por más de 2 años.

En el subgrupo de 1526 pacientes incidentes en diálisis, que iniciaron la diálisis dentro de 4 meses antes de recibir la primera dosis de EVRENZO (n=760) o epoetina alfa (n=766), la duración media de exposición a EVRENZO fue de 1,45 años, con 51% de pacientes expuestos por más de 1 año y 30% de pacientes expuestos por más de 2 años. La duración media de exposición a epoetina alfa fue de 1,55 años, con 54% de pacientes expuestos por más de 1 año y 34% de pacientes expuestos por más de 2 años. Las reacciones adversas reportadas en el subgrupo de pacientes incidentes en diálisis fueron las mismas de los estudios generales combinados en diálisis.

Reacciones adversas

Las reacciones medicamentosas adversas están organizadas según la Clase de Sistema Orgánico (SOC) de MedDRA y frecuencia en la Tabla 3. Las categorías de frecuencia se definen de acuerdo con la siguiente convención: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), infrecuente ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$), raro ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$), muy raro ($< 1/10,000$), y desconocido (no se puede calcular a partir de los datos disponibles).

Tabla 3: Reacciones medicamentosas adversas después de tratamiento con EVRENZO en estudios controlados con placebo y controlados con activo

Acta No. 05 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



MedDRA SOC	Muy común	Común	Poco común
Lesión, intoxicación y complicaciones del procedimiento	Trombosis de acceso vascular ^a	Trombosis de acceso vascular ^b	
Trastornos del sistema nervioso		Convulsiones ^{c,d}	
Trastornos vasculares		Trombosis venosa profunda ^e	

^a Identificado a partir del conjunto de 3 estudios dependientes de diálisis; un término adjudicado agregado para la trombosis de acceso vascular, i.e., no es el término preferido.

^b Identificado a partir del conjunto de 3 estudios no dependientes de diálisis; un término adjudicado agregado para la trombosis de acceso vascular, i.e., no es el término preferido.

^c Identificado a partir de 3 estudios no dependientes de diálisis y 3 estudios dependientes de diálisis.

^d Identificado por un estándar estrecho de búsqueda de MedDRA, i.e., no es el término preferido.

Interacciones:

Uso combinado con agentes estimulantes de eritropoyesis.

EVRENZO no se ha estudiado en combinación con agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEEs).

Efecto de otros medicamentos sobre roxadustat:

Aglutinantes de fosfato

La coadministración de EVRENZO con carbonato de sevelamer o acetato de calcio redujo significativamente la exposición plasmática de roxadustat (AUC_{inf}), un 67% y 46%, respectivamente, y la C_{máx} un 66% y 52%, respectivamente. EVRENZO se debe tomar al menos 1 hora antes o después de aglutinantes de fosfato. Esta restricción no aplica al carbonato de lantano, puesto que la coadministración de EVRENZO con carbonato de lantano no produjo ningún cambio clínicamente significativo en la exposición plasmática de roxadustat.

Modificadores de la actividad de CYP2C8

La coadministración de una dosis única de 100 mg EVRENZO con 600 mg de gemfibrozil (un inhibidor de CYP2C8 y OATP1B1) dos veces al día incrementó el AUC_{inf} y C_{máx} de roxadustat 2,35 y 1,37 veces, respectivamente. Se deben monitorear los niveles de Hb al iniciar o discontinuar el tratamiento simultáneo con gemfibrozil u otros inhibidores o inductores de CYP2C8. Ajustar la dosis de EVRENZO según el monitoreo de la Hb.

Modificadores de la actividad de UGT1A9

Acta No. 05 de 2022 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Roxadustat es un sustrato de UGT1A9. La coadministración de 100 mg de EVRENZO con probenecid (un inhibidor de UGT1A9 y OAT1/OAT3) 500 mg dos veces al día aumentó el AUCinf y C_{máx} de roxadustat 2,3 y 1,4 veces, respectivamente. Se deben monitorear los niveles de Hb al iniciar o discontinuar tratamiento simultáneo con probenecid u otros inhibidores o inductores de UGT1A9. Ajustar la dosis de EVRENZO según el monitoreo de la Hb.

Omeprazol (inhibidor del ácido gástrico)

La coadministración de EVRENZO con omeprazol no tuvo efecto sobre la exposición a roxadustat.

Clopidogrel

La co-administración de EVRENZO con clopidogrel no tiene efecto en la exposición a roxadustat.

Efectos de roxadustat sobre otros medicamentos

Sustratos de OATP1B1 o BPCR

Roxadustat es un inhibidor de BPCR y OATP1B1. La coadministración de roxadustat y simvastatina produjo un aumento de 1,7 y 1,9 veces en el AUCinf y C_{máx} de simvastatina, respectivamente, y un aumento 1,9 y 2,8 veces en el AUCinf y C_{máx} de simvastatina ácido, respectivamente. El efecto máximo se observó cuando se administró simvastatina 4 horas después de roxadustat, con un incremento de 1,7 y 3,1 veces en el AUC y C_{máx}, respectivamente, para simvastatina, y un aumento de 3,4 y 6,0 veces, respectivamente, para simvastatina ácido.

La coadministración de roxadustat con rosuvastatina aumentó el AUC y C_{máx} de rosuvastatina 2,9 y 4,5 veces, respectivamente.

La coadministración de roxadustat con atorvastatina aumentó el AUC y C_{máx} de atorvastatina 2,0 y 1,3 veces, respectivamente.

También se esperan interacciones con otras estatinas. Al coadministrarlas con EVRENZO, se debe tener en cuenta esta interacción, monitorear para detectar posibles reacciones adversas y la necesidad de reducción de la dosis de estatina. Consulte la información de prescripción de la estatina al decidir sobre la dosis apropiada para pacientes individuales. EVRENZO puede aumentar la exposición plasmática de otros productos medicinales que sean sustratos de BPCR o OATP1B1. Monitorear para detectar posibles reacciones adversas de los medicamentos coadministrados y ajustar la dosis según corresponda.

Acta No. 05 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Según la simulación de farmacocinética fisiológica (PBPK), una separación de 12 horas entre la dosis de roxadustat y la estatina puede reducir la magnitud de la interacción los días en que roxadustat sea coadministrado con una estatina.

Otros

La farmacocinética de bupropion, rosiglitazona y S-warfarina (sustratos investigados de CYP2B6, CYP2C8 y CYP2C9, respectivamente) no se vio afectada por la coadministración con EVRENZO.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Posología

Para corrección de la anemia, administrar EVRENZO vía oral 3 veces por semana (TIW) para alcanzar niveles de hemoglobina (Hb) de 11 ± 1 g/dl. Después de la corrección, individualizar la dosis para mantener niveles de Hb de 11 ± 1 g/dl.

Instruir a los pacientes para que tomen su dosis de EVRENZO vía oral, no más de 3 veces por semana y no en días consecutivos.

El rango de dosis es de 20 mg a 400 mg por administración.

Dosis máxima recomendada

- Pacientes que no están en diálisis: no exceder una dosis de 3 mg/kg o 300 mg 3 veces por semana, la que sea más baja.
- Pacientes en diálisis: no exceder una dosis de 3 mg/kg o 400 mg 3 veces por semana, la que sea más baja.

Dosis inicial

Para garantizar el almacenamiento adecuado de hierro en el momento de iniciar el tratamiento con EVRENZO, el nivel de ferritina debe ser de 50 ng/mL como mínimo y la saturación de transferrina (TSAT) de 5% como mínimo.

Pacientes que están iniciando tratamiento para anemia (naïve para agente estimulante de eritropoyesis [AEE]) o que no están recibiendo actualmente dosis estables de AEE La dosis inicial recomendada de EVRENZO es de 70 mg 3 veces a la semana en pacientes con peso corporal menor de 100 kg y 100 mg 3 veces a la semana en pacientes que pesan 100 kg y más.

Pacientes cambiados de un AEE

Acta No. 05 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Para pacientes que son cambiados de un AEE, la dosis inicial de EVRENZO se basa en el promedio de dosis de AEE prescrita antes de la conversión, según lo descrito en la Tabla 1.

La primera toma de la dosis de EVRENZO debe reemplazar a la siguiente dosis programada del AEE actual.

Tabla 1: Dosis inicial de EVRENZO en pacientes que se cambian de un AEE* a EVRENZO

Dosis previa de Darbepoetina alfa (mcg/semana)	Dosis previa de Epoetina alfa (UI/semana)	Dosis previa de Mircera®† (mcg/mes)	Dosis inicial de EVRENZO (mg/dosis TIW)
Menos de 25	Menos de 5000	Menos de 80	70
25 a 39	5000 a 7999	80 a 120	100
40 a 80	8000 a 16000	121 a 200	150
Más de 80	More than 16000	Más de 200	200

mcg: microgramos; UI: unidades internacionales; TIW: tres veces por semana.

* AEE (agente estimulante de eritropoyesis): darbepoetina alfa, epoetina alfa o Mircera®

† Mircera®: metoxi polietilen glicol-epoetina beta.

Titulación y dosis de mantenimiento

Los niveles de Hb se deben monitorear cada dos semanas hasta alcanzar y estabilizar el nivel de hemoglobina, y cada 4 semanas en lo sucesivo, o según esté clínicamente indicado. La dosis de EVRENZO puede ser ajustada en forma ascendente o descendente desde la dosis inicial, 4 semanas después de iniciado el tratamiento, y cada 4 semanas en lo sucesivo. Al ajustar la dosis de EVRENZO, se debe tener en cuenta el nivel actual de Hb y la tasa de cambio reciente del nivel de Hb durante las 4 semanas anteriores, y seguir los pasos para ajustar la dosis de acuerdo con el algoritmo de ajuste de la dosis descrito en la Tabla 2.

Tabla 2: Algoritmo de ajuste de la dosis



Cambio en la Hb durante las 4 semanas previas*	Nivel actual de Hb:			
	Menor de 10,5 g/dL	10,5 a 11,9 g/dL	12,0 a 12,9 g/dL	13,0 g/dL o mayor
Más de +1,0 g/dL	Ningún cambio	Reducir la dosis un paso	Reducir la dosis un paso	- Mantener la dosis - Verificar la Hb y reanudar la dosificación cuando la Hb sea menor de 12,0 g/dL, a una dosis que se reduzca en dos pasos
Entre -1,0 y +1,0 g/dL	Aumentar la dosis un paso	Ningún cambio	Reducir la dosis un paso	
Menos de -1,0 g/dL	Aumentar la dosis un paso	Aumentar la dosis un paso	Ningún cambio	

* Cambio en la Hb durante las 4 semanas previas = (valor de Hb presente) – (valor previo de Hb obtenido hace 4 semanas).

Pasos secuenciales de ajuste de la dosis:

20 mg, 40 mg, 50 mg, 70 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg y 300 mg. Los pacientes en diálisis puede aumentar su dosis de 300 mg a 400 mg si se requiere.

Al aumento o disminución de la dosis se debe hacer en el orden de estos pasos secuenciales de dosificación.

Si se requiere reducción adicional de la dosis para un paciente que ya está recibiendo la dosis mínima (20 mg, 3 veces a la semana), no dividir la tableta de 20 mg sino reducir la frecuencia de la dosis a dos veces por semana (BIW). Si se requiere reducción adicional de la dosis, se debe reducir la frecuencia de dosificación a una vez por semana (QW).

Ajuste de la dosis en caso de aumento de la hemoglobina >2 g/dL dentro de 4 semanas

La dosis de EVRENZO no se debe ajustar con más frecuencia que una vez cada 4 semanas, excepto si la Hb aumenta más de 2 g/dL en cualquier momento dentro de un período de 4 semanas, en cuyo caso la dosis se debe reducir un paso inmediatamente.

Dosis omitida

Si se omite una dosis, se debe instruir a los pacientes para que la tomen lo más pronto posible si falta más de 1 día hasta la siguiente dosis programada. Si queda un día o menos antes de la siguiente dosis programada, el paciente debe omitir la dosis olvidada y tomar la siguiente dosis el día programado regularmente. En cada caso, los pacientes pueden reanudar después su esquema de dosificación habitual.

Tratamiento concomitante

EVRENZO se debe tomar al menos una hora antes o después de aglutinantes de fosfato.

Acta No. 05 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La salud
es de todos

Minsalud

Titular la dosis de EVRENZO según el monitoreo de los niveles de Hb al iniciar o descontinuar tratamiento concomitante con inductores o inhibidores de CYP2C8, o inhibidores de UGT1A9.

Poblaciones especiales

Población pediátrica

Todavía no se ha establecido la seguridad y eficacia de roxadustat en niños y adolescentes menores de 18 años de edad. No hay datos disponibles.

Adultos mayores

No se requiere ajuste de la dosis inicial en pacientes de 65 años de edad y mayores

Pacientes con daño hepático

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de EVRENZO en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC), con daño hepático moderado o severo (clase B y C Child-Pugh) simultáneo. Se debe monitorear estrechamente el tratamiento y considerar la posibilidad de usar una dosis inicial más baja en estos pacientes. No se requiere ajuste de la dosis inicial en pacientes con daño hepático leve (clase A Child-Pugh).

Método de administración

EVRENZO se debe tomar entero, con o sin alimento. Deglutir la tableta entera. No masticarla, triturarla o dividir las tabletas.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021004615 emitido mediante Acta No. 03 de 2021 numeral 3.1.1.1 SEMNNIMB, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto Doc ID-004410825 Versión 1.0 allegado mediante radicado No. 20201210069
- Información para prescribir Versión 1-2020 allegado mediante radicado No. 20201210069

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado en respuesta a los requerimientos emitidos en el Acta No. 03 de 2021, numeral 3.1.1.1., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado no da respuesta satisfactoria al auto por cuanto:

Acta No. 05 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742 2121

www.invima.gov.co





- Argumenta que la mayor mortalidad y eventos trombóticos en el grupo que recibió roxadustat fue debido a una desproporcionada discontinuación del tratamiento en el grupo placebo, creando imbalance entre los grupos de comparación, lo que produce sesgo de interpretación, dado que en el grupo de roxadustat permanecieron pacientes con mayor riesgo cardiovascular y fueron expuestos durante mayor tiempo al tratamiento. El interesado argumenta que el sesgo mencionado fue reevaluado mediante el método PEPA, el cual permite un análisis estadístico ajustado por las diferencias entre los grupos en cuanto a tiempo de exposición y el riesgo cardiovascular durante el tiempo en que los pacientes no habían hecho la transición a la diálisis crónica, cuyos resultados sugieren que no hay diferencia de riesgo cardiovascular entre los dos brazos de tratamiento. La Sala considera que por tratarse de un análisis estadístico Post-hoc debe considerarse como una hipótesis a verificar con estudios adicionales, que el interesado no presenta. Los estudios evidencian que roxadustat incrementa los niveles de hemoglobina sin que sea claro un beneficio en la cantidad y/o calidad de vida; es posible que disminuya la necesidad de hemotransfusiones con los beneficios que ello implica, sin embargo, persiste incertidumbre sobre el incremento de eventos cardiovasculares, por lo cual no es posible establecer un balance beneficio- riesgo favorable con los datos disponibles al momento.

De acuerdo con lo anterior la Sala recomienda negar la solicitud del interesado.

3.1.1.5. EVRENZO® 50mg TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20192634
Radicado : 20201215107 / 20211146681 / 20211205334
Fecha : 07/10/2021
Interesado : Astrazeneca Colombia S.A.S

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 50 mg de Roxadustat

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: (Del Documento)

EVRENZO® está indicado para el tratamiento de la anemia causada por enfermedad renal crónica tanto en pacientes adultos que no están en diálisis como aquellos que están en diálisis.

Contraindicaciones:

Acta No. 05 de 2022 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



EVRENZO está contraindicado en las siguientes condiciones:

- Embarazo
- Lactancia materna

Precauciones y advertencias:

Infecciones graves

Han ocurrido infecciones graves, incluyendo fatales, en pacientes que no estaban en diálisis o que estaban en diálisis, tratados con EVRENZO. No se ha establecido una relación causal entre roxadustat e infecciones graves y fatales.

En estudios de pacientes que no estaban en diálisis, se reportaron infecciones graves a una incidencia más alta pero a una tasa ajustada por exposición similar en pacientes tratados con EVRENZO (18.9% 12.4 pacientes con eventos por cada 100 pacientes-años de exposición) comparado con placebo (12.9%, 10.6 pacientes con eventos por cada 100 pacientes-años de exposición). Las infecciones graves reportadas con mayor frecuencia fueron neumonía, sepsis e infección del tracto urinario. En estudios de pacientes en diálisis, se reportaron infecciones graves a una tasa de incidencia similar en pacientes tratados con EVRENZO, comparados con los que recibieron epoetina alfa (24.4% y 14.3/100 pacientes-años de exposición versus 24.6% y 12.8/100 pacientes-años de exposición); las infecciones graves reportadas con mayor frecuencia fueron neumonía, sepsis y peritonitis.

En estudios de pacientes que no estaban en diálisis, se reportaron infecciones fatales a una tasa de incidencia más alta en pacientes tratados con EVRENZO (3.6% 2.0/100 pacientes-años de exposición), comparado con placebo (2.1% 1.2/100 pacientes-años de exposición). Los desequilibrios numéricos en las infecciones fatales fueron más pronunciados en pacientes que no estaban en diálisis, siendo el más severo en ERC (por ej., eGFR <10 mL/min/1.73m²) al iniciar EVRENZO, y en pacientes que no estaban en diálisis, que iniciaron diálisis mientras estaban recibiendo tratamiento con EVRENZO. En los pacientes en diálisis, las tasas de incidencia de infecciones fatales fueron similares entre los grupos de tratamiento (2.4% 1.4/100 pacientes-años de exposición con EVRENZO versus 2.4% 1.2/100 pacientes-años de exposición con epoetina alfa). Sin embargo, hubo un desequilibrio numérico en el subgrupo de pacientes que inició EVRENZO dentro de 4 meses de iniciada la diálisis (2.5% 1.7/100 pacientes-años exposición con EVRENZO versus 1.4% 0.9/100 pacientes-años exposición con epoetina alfa).

Considere el balance de beneficio-riesgo previamente al inicio del tratamiento con EVRENZO en pacientes con una infección activa severa o grave. Se debe recomendar a los pacientes que se comuniquen con su médico si aparecen signos y síntomas de una infección. Si se sospecha una infección, evaluar y tratar con prontitud.

Trombosis venosa profunda

Acta No. 05 de 2022 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En estudios clínicos de pacientes que no están en diálisis y que están en diálisis, aquellos tratados con EVRENZO tuvieron una tasa de incidencia aumentada de trombosis venosa profunda (TVP), comparados con los que recibieron tratamiento con placebo o epoetina alfa, respectivamente.

Se debe considerar el balance de beneficio-riesgo del tratamiento con EVRENZO para cada paciente individual. Se debe recomendar a los pacientes que se comuniquen con su médico si aparecen signos y síntomas de TVP. Si se sospecha TVP, evaluar y tratar con prontitud.

Trombosis de acceso vascular

En estudios clínicos de pacientes que no están en diálisis y pacientes en diálisis, aquellos tratados con EVRENZO tuvieron una tasa de incidencia aumentada de trombosis de acceso vascular (TAV), comparados con los que recibieron tratamiento con placebo o epoetina alfa, respectivamente.

En estudios clínicos de pacientes en diálisis, las tasas de incidencia de TAV en pacientes tratados con EVRENZO fueron las más elevadas en las primeras 12 semanas posteriores al inicio de EVRENZO y en el marco de la elevación del nivel de hemoglobina mayor de 2 g/dL durante 4 semanas. Se deben monitorear estrechamente los niveles de Hb durante las primeras 12 semanas de tratamiento. Ajustar o mantener la dosis según necesidad, de acuerdo al algoritmo de ajuste de la dosis (ver sección 4.2). Considerar el balance de beneficio-riesgo del tratamiento con EVRENZO para cada paciente individual. Los pacientes con TAV se debe evaluar y tratar con prontitud.

Convulsiones

En estudios clínicos de pacientes que no están en diálisis y pacientes en diálisis, aquellos tratados con EVRENZO tuvieron una tasa de incidencia aumentada de convulsiones, comparados con los que recibieron tratamiento con placebo o epoetina alfa, respectivamente.

Durante los primeros meses posteriores al inicio de EVRENZO, se debe monitorear estrechamente la presencia de síntomas neurológicos premonitorios. Considerar el balance de beneficio-riesgo del tratamiento con EVRENZO para paciente individual. Se debe recomendar a los pacientes que se comuniquen con su médico la presencia de convulsiones de aparición nueva, síntomas premonitorios, o aumento de la frecuencia o severidad de convulsiones.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Acta No. 05 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



El perfil de seguridad de EVRENZO se ha evaluado en 6 estudios clínicos de fase 3, aleatorizados, en 8150 pacientes con ERC, incluyendo 4326 pacientes tratados con EVRENZO (7185.9 pacientes-años exposición PEY), 1940 pacientes con epoetina alfa (3743.6 PEY) y 1884 pacientes que estaban recibiendo placebo (2323.2 PEY).

Estudios clínicos combinados

Pacientes que no estaban en diálisis (ANDES, OLYMPUS y ALPS)

Se determinaron las reacciones adversas según datos combinados de 3 estudios aleatorizados, doble ciegos, controlados con placebo, en 4270 pacientes; 2386 fueron tratados con EVRENZO y 1884 pacientes con placebo. La duración media de exposición para pacientes que estaban recibiendo EVRENZO fue de 1,62 años, con 71% pacientes expuestos durante más de 1 año y 34% pacientes expuestos por más de 2 años. La duración media de exposición para pacientes que estaban recibiendo placebo fue de 1,23 años, con 53% pacientes expuestos por más de 1 año y 21% pacientes expuestos por más de 2 años.

Pacientes en diálisis (ROCKIES, HIMALAYAS y SIERRAS)

Se determinaron las reacciones adversas según datos combinados de 3 estudios aleatorizados, abiertos, con control activo, en 3880 pacientes; 1940 pacientes fueron tratados con EVRENZO y 1940 pacientes con epoetina alfa. La duración media de exposición para pacientes que estaban recibiendo EVRENZO fue de 1,71 años, con 63% pacientes expuestos por más de 1 año y 43% pacientes expuestos por más de 2 años. La duración media de exposición para pacientes que estaban recibiendo epoetina alfa fue de 1,93 años, con 71% de pacientes expuestos por más de 1 año y 52% de pacientes expuestos por más de 2 años.

En el subgrupo de 1526 pacientes incidentes en diálisis, que iniciaron la diálisis dentro de 4 meses antes de recibir la primera dosis de EVRENZO (n=760) o epoetina alfa (n=766), la duración media de exposición a EVRENZO fue de 1,45 años, con 51% de pacientes expuestos por más de 1 año y 30% de pacientes expuestos por más de 2 años. La duración media de exposición a epoetina alfa fue de 1,55 años, con 54% de pacientes expuestos por más de 1 año y 34% de pacientes expuestos por más de 2 años. Las reacciones adversas reportadas en el subgrupo de pacientes incidentes en diálisis fueron las mismas de los estudios generales combinados en diálisis.

Reacciones adversas

Las reacciones medicamentosas adversas están organizadas según la Clase de Sistema Orgánico (SOC) de MedDRA y frecuencia en la Tabla 3. Las categorías de frecuencia se definen de acuerdo con la siguiente convención: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$)

Acta No. 05 de 2022 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



a < 1/10), infrecuente ($\geq 1/1,000$ a < 1/100), raro ($\geq 1/10,000$ a < 1/1,000), muy raro (<1/10,000), y desconocido (no se puede calcular a partir de los datos disponibles).

Tabla 3: Reacciones medicamentosas adversas después de tratamiento con EVRENZO en estudios controlados con placebo y controlados con activo

MedDRA SOC	Muy común	Común	Poco común
Lesión, intoxicación y complicaciones del procedimiento	Trombosis de acceso vascular ^a	Trombosis de acceso vascular ^b	
Trastornos del sistema nervioso		Convulsiones ^{c,d}	
Trastornos vasculares		Trombosis venosa profunda ^c	

^a Identificado a partir del conjunto de 3 estudios dependientes de diálisis; un término adjudicado agregado para la trombosis de acceso vascular, i.e., no es el término preferido.

^b Identificado a partir del conjunto de 3 estudios no dependientes de diálisis; un término adjudicado agregado para la trombosis de acceso vascular, i.e., no es el término preferido.

^c Identificado a partir de 3 estudios no dependientes de diálisis y 3 estudios dependientes de diálisis.

^d Identificado por un estándar estrecho de búsqueda de MedDRA, i.e., no es el término preferido.

Interacciones:

Uso combinado con agentes estimulantes de eritropoyesis.

EVRENZO no se ha estudiado en combinación con agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEEs).

Efecto de otros medicamentos sobre roxadustat:

Aglutinantes de fosfato

La coadministración de EVRENZO con carbonato de sevelamer o acetato de calcio redujo significativamente la exposición plasmática de roxadustat (AUC_{inf}), un 67% y 46%, respectivamente, y la C_{máx} un 66% y 52%, respectivamente. EVRENZO se debe tomar al menos 1 hora antes o después de aglutinantes de fosfato. Esta restricción no aplica al carbonato de lantano, puesto que la coadministración de EVRENZO con carbonato de lantano no produjo ningún cambio clínicamente significativo en la exposición plasmática de roxadustat.

Modificadores de la actividad de CYP2C8

Acta No. 05 de 2022 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La coadministración de una dosis única de 100 mg EVRENZO con 600 mg de gemfibrozil (un inhibidor de CYP2C8 y OATP1B1) dos veces al día incrementó el AUCinf y C_{máx} de roxadustat 2,35 y 1,37 veces, respectivamente. Se deben monitorear los niveles de Hb al iniciar o discontinuar el tratamiento simultáneo con gemfibrozil u otros inhibidores o inductores de CYP2C8. Ajustar la dosis de EVRENZO según el monitoreo de la Hb.

Modificadores de la actividad de UGT1A9

Roxadustat es un sustrato de UGT1A9. La coadministración de 100 mg de EVRENZO con probenecid (un inhibidor de UGT1A9 y OAT1/OAT3) 500 mg dos veces al día aumentó el AUCinf y C_{máx} de roxadustat 2,3 y 1,4 veces, respectivamente. Se deben monitorear los niveles de Hb al iniciar o discontinuar tratamiento simultáneo con probenecid u otros inhibidores o inductores de UGT1A9. Ajustar la dosis de EVRENZO según el monitoreo de la Hb.

Omeprazol (inhibidor del ácido gástrico)

La coadministración de EVRENZO con omeprazol no tuvo efecto sobre la exposición a roxadustat.

Clopidogrel

La co-administración de EVRENZO con clopidogrel no tiene efecto en la exposición a roxadustat.

Efectos de roxadustat sobre otros medicamentos

Sustratos de OATP1B1 o BPCR

Roxadustat es un inhibidor de BPCR y OATP1B1. La coadministración de roxadustat y simvastatina produjo un aumento de 1,7 y 1,9 veces en el AUCinf y C_{máx} de simvastatina, respectivamente, y un aumento 1,9 y 2,8 veces en el AUCinf y C_{máx} de simvastatina ácido, respectivamente. El efecto máximo se observó cuando se administró simvastatina 4 horas después de roxadustat, con un incremento de 1,7 y 3,1 veces en el AUC y C_{máx}, respectivamente, para simvastatina, y un aumento de 3,4 y 6,0 veces, respectivamente, para simvastatina ácido.

La coadministración de roxadustat con rosuvastatina aumentó el AUC y C_{máx} de rosuvastatina 2,9 y 4,5 veces, respectivamente.

La coadministración de roxadustat con atorvastatina aumentó el AUC y C_{máx} de atorvastatina 2,0 y 1,3 veces, respectivamente.

Acta No. 05 de 2022 SEMNNMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



También se esperan interacciones con otras estatinas. Al coadministrarlas con EVRENZO, se debe tener en cuenta esta interacción, monitorear para detectar posibles reacciones adversas y la necesidad de reducción de la dosis de estatina. Consulte la información de prescripción de la estatina al decidir sobre la dosis apropiada para pacientes individuales. EVRENZO puede aumentar la exposición plasmática de otros productos medicinales que sean sustratos de BPCR o OATP1B1. Monitorear para detectar posibles reacciones adversas de los medicamentos coadministrados y ajustar la dosis según corresponda.

Según la simulación de farmacocinética fisiológica (PBPK), una separación de 12 horas entre la dosis de roxadustat y la estatina puede reducir la magnitud de la interacción los días en que roxadustat sea coadministrado con una estatina.

Otros

La farmacocinética de bupropion, rosiglitazona y S-warfarina (sustratos investigados de CYP2B6, CYP2C8 y CYP2C9, respectivamente) no se vio afectada por la coadministración con EVRENZO.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Posología

Para corrección de la anemia, administrar EVRENZO vía oral 3 veces por semana (TIW) para alcanzar niveles de hemoglobina (Hb) de 11 ± 1 g/dl. Después de la corrección, individualizar la dosis para mantener niveles de Hb de 11 ± 1 g/dl.

Instruir a los pacientes para que tomen su dosis de EVRENZO vía oral, no más de 3 veces por semana y no en días consecutivos.

El rango de dosis es de 20 mg a 400 mg por administración.

Dosis máxima recomendada

- Pacientes que no están en diálisis: no exceder una dosis de 3 mg/kg o 300 mg 3 veces por semana, la que sea más baja.
- Pacientes en diálisis: no exceder una dosis de 3 mg/kg o 400 mg 3 veces por semana, la que sea más baja.

Dosis inicial

Acta No. 05 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Para garantizar el almacenamiento adecuado de hierro en el momento de iniciar el tratamiento con EVRENZO, el nivel de ferritina debe ser de 50 ng/mL como mínimo y la saturación de transferrina (TSAT) de 5% como mínimo.

Pacientes que están iniciando tratamiento para anemia (naïve para agente estimulante de eritropoyesis [AEE]) o que no están recibiendo actualmente dosis estables de AEE La dosis inicial recomendada de EVRENZO es de 70 mg 3 veces a la semana en pacientes con peso corporal menor de 100 kg y 100 mg 3 veces a la semana en pacientes que pesan 100 kg y más.

Pacientes cambiados de un AEE

Para pacientes que son cambiados de un AEE, la dosis inicial de EVRENZO se basa en el promedio de dosis de AEE prescrita antes de la conversión, según lo descrito en la Tabla 1.

La primera toma de la dosis de EVRENZO debe reemplazar a la siguiente dosis programada del AEE actual.

Tabla 1: Dosis inicial de EVRENZO en pacientes que se cambian de un AEE* a EVRENZO

Dosis previa de Darbepoetina alfa (mcg/semana)	Dosis previa de Epoetina alfa (UI/semana)	Dosis previa de Mircera®† (mcg/mes)	Dosis inicial de EVRENZO (mg/dosis TIW)
Menos de 25	Menos de 5000	Menos de 80	70
25 a 39	5000 a 7999	80 a 120	100
40 a 80	8000 a 16000	121 a 200	150
Más de 80	More than 16000	Más de 200	200

mcg: microgramos; UI: unidades internacionales; TIW: tres veces por semana.

* AEE (agente estimulante de eritropoyesis): darbepoetina alfa, epoetina alfa o Mircera®

† Mircera®: metoxi polietilen glicol-epoetina beta.

Titulación y dosis de mantenimiento

Los niveles de Hb se deben monitorear cada dos semanas hasta alcanzar y estabilizar el nivel de hemoglobina, y cada 4 semanas en lo sucesivo, o según esté clínicamente indicado. La dosis de EVRENZO puede ser ajustada en forma ascendente o descendente desde la dosis inicial, 4 semanas después de iniciado el tratamiento, y cada 4 semanas en lo sucesivo. Al ajustar la dosis de EVRENZO, se debe tener en cuenta el nivel actual de Hb y la tasa de cambio reciente del nivel de Hb durante las 4 semanas anteriores, y seguir los pasos para ajustar la dosis de acuerdo con el algoritmo de ajuste de la dosis descrito en la Tabla 2.

Tabla 2: Algoritmo de ajuste de la dosis

Acta No. 05 de 2022 SEMNINMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Cambio en la Hb durante las 4 semanas previas*	Nivel actual de Hb:			
	Menor de 10,5 g/dL	10,5 a 11,9 g/dL	12,0 a 12,9 g/dL	13,0 g/dL o mayor
Más de +1,0 g/dL	Ningún cambio	Reducir la dosis un paso	Reducir la dosis un paso	- Mantener la dosis - Verificar la Hb y reanudar la dosificación cuando la Hb sea menor de 12,0 g/dL, a una dosis que se reduzca en dos pasos
Entre -1,0 y +1,0 g/dL	Aumentar la dosis un paso	Ningún cambio	Reducir la dosis un paso	
Menos de -1,0 g/dL	Aumentar la dosis un paso	Aumentar la dosis un paso	Ningún cambio	

* Cambio en la Hb durante las 4 semanas previas = (valor de Hb presente) – (valor previo de Hb obtenido hace 4 semanas).

Pasos secuenciales de ajuste de la dosis:

20 mg, 40 mg, 50 mg, 70 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg y 300 mg. Los pacientes en diálisis puede aumentar su dosis de 300 mg a 400 mg si se requiere.

Al aumento o disminución de la dosis se debe hacer en el orden de estos pasos secuenciales de dosificación.

Si se requiere reducción adicional de la dosis para un paciente que ya está recibiendo la dosis mínima (20 mg, 3 veces a la semana), no dividir la tableta de 20 mg sino reducir la frecuencia de la dosis a dos veces por semana (BIW). Si se requiere reducción adicional de la dosis, se debe reducir la frecuencia de dosificación a una vez por semana (QW).

Ajuste de la dosis en caso de aumento de la hemoglobina >2 g/dL dentro de 4 semanas

La dosis de EVRENZO no se debe ajustar con más frecuencia que una vez cada 4 semanas, excepto si la Hb aumenta más de 2 g/dL en cualquier momento dentro de un período de 4 semanas, en cuyo caso la dosis se debe reducir un paso inmediatamente.

Dosis omitida

Si se omite una dosis, se debe instruir a los pacientes para que la tomen lo más pronto posible si falta más de 1 día hasta la siguiente dosis programada. Si queda un día o menos antes de la siguiente dosis programada, el paciente debe omitir la dosis olvidada y tomar la siguiente dosis el día programado regularmente. En cada caso, los pacientes pueden reanudar después su esquema de dosificación habitual.

Tratamiento concomitante

EVRENZO se debe tomar al menos una hora antes o después de aglutinantes de fosfato.

Acta No. 05 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Titular la dosis de EVRENZO según el monitoreo de los niveles de Hb al iniciar o descontinuar tratamiento concomitante con inductores o inhibidores de CYP2C8, o inhibidores de UGT1A9.

Poblaciones especiales

Población pediátrica

Todavía no se ha establecido la seguridad y eficacia de roxadustat en niños y adolescentes menores de 18 años de edad. No hay datos disponibles.

Adultos mayores

No se requiere ajuste de la dosis inicial en pacientes de 65 años de edad y mayores

Pacientes con daño hepático

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de EVRENZO en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC), con daño hepático moderado o severo (clase B y C Child-Pugh) simultáneo. Se debe monitorear estrechamente el tratamiento y considerar la posibilidad de usar una dosis inicial más baja en estos pacientes. No se requiere ajuste de la dosis inicial en pacientes con daño hepático leve (clase A Child-Pugh).

Método de administración

EVRENZO se debe tomar entero, con o sin alimento. Deglutir la tableta entera. No masticarla, triturarla o dividir las tabletas.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021005663 emitido mediante Acta No. 03 de 2021 numeral 3.1.1.2 SEMNNIMB, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto Doc ID-004410825 Versión 1.0 allegado mediante radicado No. 20201215107
- Información para prescribir Versión 1-2020 allegado mediante radicado No. 20201215107

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado en respuesta a los requerimientos emitidos en el Acta No. 03 de 2021, numeral 3.1.1.2., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado no da respuesta satisfactoria al auto por cuanto:

Acta No. 05 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Argumenta que la mayor mortalidad y eventos trombóticos en el grupo que recibió roxadustat fue debido a una desproporcionada discontinuación del tratamiento en el grupo placebo, creando imbalance entre los grupos de comparación, lo que produce sesgo de interpretación, dado que en el grupo de roxadustat permanecieron pacientes con mayor riesgo cardiovascular y fueron expuestos durante mayor tiempo al tratamiento. El interesado argumenta que el sesgo mencionado fue reevaluado mediante el método PEPA, el cual permite un análisis estadístico ajustado por las diferencias entre los grupos en cuanto a tiempo de exposición y el riesgo cardiovascular durante el tiempo en que los pacientes no habían hecho la transición a la diálisis crónica, cuyos resultados sugieren que no hay diferencia de riesgo cardiovascular entre los dos brazos de tratamiento. La Sala considera que por tratarse de un análisis estadístico Post-hoc debe considerarse como una hipótesis a verificar con estudios adicionales, que el interesado no presenta. Los estudios evidencian que roxadustat incrementa los niveles de hemoglobina sin que sea claro un beneficio en la cantidad y/o calidad de vida; es posible que disminuya la necesidad de hemotransfusiones con los beneficios que ello implica, sin embargo, persiste incertidumbre sobre el incremento de eventos cardiovasculares, por lo cual no es posible establecer un balance beneficio- riesgo favorable con los datos disponibles al momento.

De acuerdo con lo anterior la Sala recomienda negar la solicitud del interesado.

3.1.1.6. EVRENZO® 70mg TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20192767
Radicado : 20201217018 / 20211147423 / 20211191816
Fecha : 21/09/2021
Interesado : Astrazeneca Colombia S.A.S

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 70 mg de Roxadustat

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: (Del Documento)

EVRENZO® está indicado para el tratamiento de la anemia causada por enfermedad renal crónica tanto en pacientes adultos que no están en diálisis como aquellos que están en diálisis.

Contraindicaciones:

Acta No. 05 de 2022 SEMNNMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



EVRENZO está contraindicado en las siguientes condiciones:

- Embarazo
- Lactancia materna

Precauciones y advertencias:

Infecciones graves

Han ocurrido infecciones graves, incluyendo fatales, en pacientes que no estaban en diálisis o que estaban en diálisis, tratados con EVRENZO. No se ha establecido una relación causal entre roxadustat e infecciones graves y fatales.

En estudios de pacientes que no estaban en diálisis, se reportaron infecciones graves a una incidencia más alta pero a una tasa ajustada por exposición similar en pacientes tratados con EVRENZO (18.9% 12.4 pacientes con eventos por cada 100 pacientes-años de exposición) comparado con placebo (12.9%, 10.6 pacientes con eventos por cada 100 pacientes-años de exposición). Las infecciones graves reportadas con mayor frecuencia fueron neumonía, sepsis e infección del tracto urinario. En estudios de pacientes en diálisis, se reportaron infecciones graves a una tasa de incidencia similar en pacientes tratados con EVRENZO, comparados con los que recibieron epoetina alfa (24.4% y 14.3/100 pacientes-años de exposición versus 24.6% y 12.8/100 pacientes-años de exposición); las infecciones graves reportadas con mayor frecuencia fueron neumonía, sepsis y peritonitis.

En estudios de pacientes que no estaban en diálisis, se reportaron infecciones fatales a una tasa de incidencia más alta en pacientes tratados con EVRENZO (3.6% 2.0/100 pacientes-años de exposición), comparado con placebo (2.1% 1.2/100 pacientes-años de exposición).

Los desequilibrios numéricos en las infecciones fatales fueron más pronunciados en pacientes que no estaban en diálisis, siendo el más severo en ERC (por ej., eGFR <10 mL/min/1.73m²) al iniciar EVRENZO, y en pacientes que no estaban en diálisis, que iniciaron diálisis mientras estaban recibiendo tratamiento con EVRENZO. En los pacientes en diálisis, las tasas de incidencia de infecciones fatales fueron similares entre los grupos de tratamiento (2.4% 1.4/100 pacientes-años de exposición con EVRENZO versus 2.4% 1.2/100 pacientes-años de exposición con epoetina alfa). Sin embargo, hubo un desequilibrio numérico en el subgrupo de pacientes que inició EVRENZO dentro de 4 meses de iniciada la diálisis (2.5% 1.7/100 pacientes-años exposición con EVRENZO versus 1.4% 0.9/100 pacientes-años exposición con epoetina alfa).

Considere el balance de beneficio-riesgo previamente al inicio del tratamiento con EVRENZO en pacientes con una infección activa severa o grave. Se debe recomendar a los pacientes que se comuniquen con su médico si aparecen signos y síntomas de una infección. Si se sospecha una infección, evaluar y tratar con prontitud.

Trombosis venosa profunda

Acta No. 05 de 2022 SEMNMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En estudios clínicos de pacientes que no están en diálisis y que están en diálisis, aquellos tratados con EVRENZO tuvieron una tasa de incidencia aumentada de trombosis venosa profunda (TVP), comparados con los que recibieron tratamiento con placebo o epoetina alfa, respectivamente.

Se debe considerar el balance de beneficio-riesgo del tratamiento con EVRENZO para cada paciente individual. Se debe recomendar a los pacientes que se comuniquen con su médico si aparecen signos y síntomas de TVP. Si se sospecha TVP, evaluar y tratar con prontitud.

Trombosis de acceso vascular

En estudios clínicos de pacientes que no están en diálisis y pacientes en diálisis, aquellos tratados con EVRENZO tuvieron una tasa de incidencia aumentada de trombosis de acceso vascular (TAV), comparados con los que recibieron tratamiento con placebo o epoetina alfa, respectivamente.

En estudios clínicos de pacientes en diálisis, las tasas de incidencia de TAV en pacientes tratados con EVRENZO fueron las más elevadas en las primeras 12 semanas posteriores al inicio de EVRENZO y en el marco de la elevación del nivel de hemoglobina mayor de 2 g/dL durante 4 semanas. Se deben monitorear estrechamente los niveles de Hb durante las primeras 12 semanas de tratamiento. Ajustar o mantener la dosis según necesidad, de acuerdo al algoritmo de ajuste de la dosis (ver sección 4.2). Considerar el balance de beneficio-riesgo del tratamiento con EVRENZO para cada paciente individual. Los pacientes con TAV se debe evaluar y tratar con prontitud.

Convulsiones

En estudios clínicos de pacientes que no están en diálisis y pacientes en diálisis, aquellos tratados con EVRENZO tuvieron una tasa de incidencia aumentada de convulsiones, comparados con los que recibieron tratamiento con placebo o epoetina alfa, respectivamente.

Durante los primeros meses posteriores al inicio de EVRENZO, se debe monitorear estrechamente la presencia de síntomas neurológicos premonitorios. Considerar el balance de beneficio-riesgo del tratamiento con EVRENZO para paciente individual. Se debe recomendar a los pacientes que se comuniquen con su médico la presencia de convulsiones de aparición nueva, síntomas premonitorios, o aumento de la frecuencia o severidad de convulsiones.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Acta No. 05 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



El perfil de seguridad de EVRENZO se ha evaluado en 6 estudios clínicos de fase 3, aleatorizados, en 8150 pacientes con ERC, incluyendo 4326 pacientes tratados con EVRENZO (7185.9 pacientes-años exposición PEY), 1940 pacientes con epoetina alfa (3743.6 PEY) y 1884 pacientes que estaban recibiendo placebo (2323.2 PEY).

Estudios clínicos combinados

Pacientes que no estaban en diálisis (ANDES, OLYMPUS y ALPS)

Se determinaron las reacciones adversas según datos combinados de 3 estudios aleatorizados, doble ciegos, controlados con placebo, en 4270 pacientes; 2386 fueron tratados con EVRENZO y 1884 pacientes con placebo. La duración media de exposición para pacientes que estaban recibiendo EVRENZO fue de 1,62 años, con 71% pacientes expuestos durante más de 1 año y 34% pacientes expuestos por más de 2 años. La duración media de exposición para pacientes que estaban recibiendo placebo fue de 1,23 años, con 53% pacientes expuestos por más de 1 año y 21% pacientes expuestos por más de 2 años.

Pacientes en diálisis (ROCKIES, HIMALAYAS y SIERRAS)

Se determinaron las reacciones adversas según datos combinados de 3 estudios aleatorizados, abiertos, con control activo, en 3880 pacientes; 1940 pacientes fueron tratados con EVRENZO y 1940 pacientes con epoetina alfa. La duración media de exposición para pacientes que estaban recibiendo EVRENZO fue de 1,71 años, con 63% pacientes expuestos por más de 1 año y 43% pacientes expuestos por más de 2 años. La duración media de exposición para pacientes que estaban recibiendo epoetina alfa fue de 1,93 años, con 71% de pacientes expuestos por más de 1 año y 52% de pacientes expuestos por más de 2 años.

En el subgrupo de 1526 pacientes incidentes en diálisis, que iniciaron la diálisis dentro de 4 meses antes de recibir la primera dosis de EVRENZO (n=760) o epoetina alfa (n=766), la duración media de exposición a EVRENZO fue de 1,45 años, con 51% de pacientes expuestos por más de 1 año y 30% de pacientes expuestos por más de 2 años. La duración media de exposición a epoetina alfa fue de 1,55 años, con 54% de pacientes expuestos por más de 1 año y 34% de pacientes expuestos por más de 2 años. Las reacciones adversas reportadas en el subgrupo de pacientes incidentes en diálisis fueron las mismas de los estudios generales combinados en diálisis.

Reacciones adversas

Las reacciones medicamentosas adversas están organizadas según la Clase de Sistema Orgánico (SOC) de MedDRA y frecuencia en la Tabla 3. Las categorías de frecuencia se definen de acuerdo con la siguiente convención: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$)

Acta No. 05 de 2022 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



a < 1/10), infrecuente ($\geq 1/1,000$ a < 1/100), raro ($\geq 1/10,000$ a < 1/1,000), muy raro (<1/10,000), y desconocido (no se puede calcular a partir de los datos disponibles).

Tabla 3: Reacciones medicamentosas adversas después de tratamiento con EVRENZO en estudios controlados con placebo y controlados con activo

MedDRA SOC	Muy común	Común	Poco común
Lesión, intoxicación y complicaciones del procedimiento	Trombosis de acceso vascular ^a	Trombosis de acceso vascular ^b	
Trastornos del sistema nervioso		Convulsiones ^{c,d}	
Trastornos vasculares		Trombosis venosa profunda ^c	

^a Identificado a partir del conjunto de 3 estudios dependientes de diálisis; un término adjudicado agregado para la trombosis de acceso vascular, i.e., no es el término preferido.

^b Identificado a partir del conjunto de 3 estudios no dependientes de diálisis; un término adjudicado agregado para la trombosis de acceso vascular, i.e., no es el término preferido.

^c Identificado a partir de 3 estudios no dependientes de diálisis y 3 estudios dependientes de diálisis.

^d Identificado por un estándar estrecho de búsqueda de MedDRA, i.e., no es el término preferido.

Interacciones:

Uso combinado con agentes estimulantes de eritropoyesis.

EVRENZO no se ha estudiado en combinación con agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEEs).

Efecto de otros medicamentos sobre roxadustat:

Aglutinantes de fosfato

La coadministración de EVRENZO con carbonato de sevelamer o acetato de calcio redujo significativamente la exposición plasmática de roxadustat (AUC_{inf}), un 67% y 46%, respectivamente, y la C_{máx} un 66% y 52%, respectivamente. EVRENZO se debe tomar al menos 1 hora antes o después de aglutinantes de fosfato. Esta restricción no aplica al carbonato de lantano, puesto que la coadministración de EVRENZO con carbonato de lantano no produjo ningún cambio clínicamente significativo en la exposición plasmática de roxadustat.

Modificadores de la actividad de CYP2C8

Acta No. 05 de 2022 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La coadministración de una dosis única de 100 mg EVRENZO con 600 mg de gemfibrozil (un inhibidor de CYP2C8 y OATP1B1) dos veces al día incrementó el AUCinf y C_{máx} de roxadustat 2,35 y 1,37 veces, respectivamente. Se deben monitorear los niveles de Hb al iniciar o discontinuar el tratamiento simultáneo con gemfibrozil u otros inhibidores o inductores de CYP2C8. Ajustar la dosis de EVRENZO según el monitoreo de la Hb.

Modificadores de la actividad de UGT1A9

Roxadustat es un sustrato de UGT1A9. La coadministración de 100 mg de EVRENZO con probenecid (un inhibidor de UGT1A9 y OAT1/OAT3) 500 mg dos veces al día aumentó el AUCinf y C_{máx} de roxadustat 2,3 y 1,4 veces, respectivamente. Se deben monitorear los niveles de Hb al iniciar o discontinuar tratamiento simultáneo con probenecid u otros inhibidores o inductores de UGT1A9. Ajustar la dosis de EVRENZO según el monitoreo de la Hb.

Omeprazol (inhibidor del ácido gástrico)

La coadministración de EVRENZO con omeprazol no tuvo efecto sobre la exposición a roxadustat.

Clopidogrel

La co-administración de EVRENZO con clopidogrel no tiene efecto en la exposición a roxadustat.

Efectos de roxadustat sobre otros medicamentos

Sustratos de OATP1B1 o BPCR

Roxadustat es un inhibidor de BPCR y OATP1B1. La coadministración de roxadustat y simvastatina produjo un aumento de 1,7 y 1,9 veces en el AUCinf y C_{máx} de simvastatina, respectivamente, y un aumento 1,9 y 2,8 veces en el AUCinf y C_{máx} de simvastatina ácido, respectivamente. El efecto máximo se observó cuando se administró simvastatina 4 horas después de roxadustat, con un incremento de 1,7 y 3,1 veces en el AUC y C_{máx}, respectivamente, para simvastatina, y un aumento de 3,4 y 6,0 veces, respectivamente, para simvastatina ácido.

La coadministración de roxadustat con rosuvastatina aumentó el AUC y C_{máx} de rosuvastatina 2,9 y 4,5 veces, respectivamente.

La coadministración de roxadustat con atorvastatina aumentó el AUC y C_{máx} de atorvastatina 2,0 y 1,3 veces, respectivamente.

Acta No. 05 de 2022 SEMNNMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



También se esperan interacciones con otras estatinas. Al coadministrarlas con EVRENZO, se debe tener en cuenta esta interacción, monitorear para detectar posibles reacciones adversas y la necesidad de reducción de la dosis de estatina. Consulte la información de prescripción de la estatina al decidir sobre la dosis apropiada para pacientes individuales. EVRENZO puede aumentar la exposición plasmática de otros productos medicinales que sean sustratos de BPCR o OATP1B1. Monitorear para detectar posibles reacciones adversas de los medicamentos coadministrados y ajustar la dosis según corresponda.

Según la simulación de farmacocinética fisiológica (PBPK), una separación de 12 horas entre la dosis de roxadustat y la estatina puede reducir la magnitud de la interacción los días en que roxadustat sea coadministrado con una estatina.

Otros

La farmacocinética de bupropion, rosiglitazona y S-warfarina (sustratos investigados de CYP2B6, CYP2C8 y CYP2C9, respectivamente) no se vio afectada por la coadministración con EVRENZO.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Posología

Para corrección de la anemia, administrar EVRENZO vía oral 3 veces por semana (TIW) para alcanzar niveles de hemoglobina (Hb) de 11 ± 1 g/dl. Después de la corrección, individualizar la dosis para mantener niveles de Hb de 11 ± 1 g/dl.

Instruir a los pacientes para que tomen su dosis de EVRENZO vía oral, no más de 3 veces por semana y no en días consecutivos.

El rango de dosis es de 20 mg a 400 mg por administración.

Dosis máxima recomendada

- Pacientes que no están en diálisis: no exceder una dosis de 3 mg/kg o 300 mg 3 veces por semana, la que sea más baja.
- Pacientes en diálisis: no exceder una dosis de 3 mg/kg o 400 mg 3 veces por semana, la que sea más baja.

Dosis inicial

Acta No. 05 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Para garantizar el almacenamiento adecuado de hierro en el momento de iniciar el tratamiento con EVRENZO, el nivel de ferritina debe ser de 50 ng/mL como mínimo y la saturación de transferrina (TSAT) de 5% como mínimo.

Pacientes que están iniciando tratamiento para anemia (naïve para agente estimulante de eritropoyesis [AEE]) o que no están recibiendo actualmente dosis estables de AEE La dosis inicial recomendada de EVRENZO es de 70 mg 3 veces a la semana en pacientes con peso corporal menor de 100 kg y 100 mg 3 veces a la semana en pacientes que pesan 100 kg y más.

Pacientes cambiados de un AEE

Para pacientes que son cambiados de un AEE, la dosis inicial de EVRENZO se basa en el promedio de dosis de AEE prescrita antes de la conversión, según lo descrito en la Tabla 1.

La primera toma de la dosis de EVRENZO debe reemplazar a la siguiente dosis programada del AEE actual.

Tabla 1: Dosis inicial de EVRENZO en pacientes que se cambian de un AEE* a EVRENZO

Dosis previa de Darbepoetina alfa (mcg/semana)	Dosis previa de Epoetina alfa (UI/semana)	Dosis previa de Mircera®† (mcg/mes)	Dosis inicial de EVRENZO (mg/dosis TIW)
Menos de 25	Menos de 5000	Menos de 80	70
25 a 39	5000 a 7999	80 a 120	100
40 a 80	8000 a 16000	121 a 200	150
Más de 80	More than 16000	Más de 200	200

mcg: microgramos; UI: unidades internacionales; TIW: tres veces por semana.

* AEE (agente estimulante de eritropoyesis): darbepoetina alfa, epoetina alfa o Mircera®

† Mircera®: metoxi polietilen glicol-epoetina beta.

Titulación y dosis de mantenimiento

Los niveles de Hb se deben monitorear cada dos semanas hasta alcanzar y estabilizar el nivel de hemoglobina, y cada 4 semanas en lo sucesivo, o según esté clínicamente indicado. La dosis de EVRENZO puede ser ajustada en forma ascendente o descendente desde la dosis inicial, 4 semanas después de iniciado el tratamiento, y cada 4 semanas en lo sucesivo. Al ajustar la dosis de EVRENZO, se debe tener en cuenta el nivel actual de Hb y la tasa de cambio reciente del nivel de Hb durante las 4 semanas anteriores, y seguir los pasos para ajustar la dosis de acuerdo con el algoritmo de ajuste de la dosis descrito en la Tabla 2.

Tabla 2: Algoritmo de ajuste de la dosis

Acta No. 05 de 2022 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Cambio en la Hb durante las 4 semanas previas*	Nivel actual de Hb:			
	Menor de 10,5 g/dL	10,5 a 11,9 g/dL	12,0 a 12,9 g/dL	13,0 g/dL o mayor
Más de +1,0 g/dL	Ningún cambio	Reducir la dosis un paso	Reducir la dosis un paso	- Mantener la dosis - Verificar la Hb y reanudar la dosificación cuando la Hb sea menor de 12,0 g/dL, a una dosis que se reduzca en dos pasos
Entre -1,0 y +1,0 g/dL	Aumentar la dosis un paso	Ningún cambio	Reducir la dosis un paso	
Menos de -1,0 g/dL	Aumentar la dosis un paso	Aumentar la dosis un paso	Ningún cambio	

* Cambio en la Hb durante las 4 semanas previas = (valor de Hb presente) – (valor previo de Hb obtenido hace 4 semanas).

Pasos secuenciales de ajuste de la dosis:

20 mg, 40 mg, 50 mg, 70 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg y 300 mg. Los pacientes en diálisis puede aumentar su dosis de 300 mg a 400 mg si se requiere.

Al aumento o disminución de la dosis se debe hacer en el orden de estos pasos secuenciales de dosificación.

Si se requiere reducción adicional de la dosis para un paciente que ya está recibiendo la dosis mínima (20 mg, 3 veces a la semana), no dividir la tableta de 20 mg sino reducir la frecuencia de la dosis a dos veces por semana (BIW). Si se requiere reducción adicional de la dosis, se debe reducir la frecuencia de dosificación a una vez por semana (QW).

Ajuste de la dosis en caso de aumento de la hemoglobina >2 g/dL dentro de 4 semanas

La dosis de EVRENZO no se debe ajustar con más frecuencia que una vez cada 4 semanas, excepto si la Hb aumenta más de 2 g/dL en cualquier momento dentro de un período de 4 semanas, en cuyo caso la dosis se debe reducir un paso inmediatamente.

Dosis omitida

Si se omite una dosis, se debe instruir a los pacientes para que la tomen lo más pronto posible si falta más de 1 día hasta la siguiente dosis programada. Si queda un día o menos antes de la siguiente dosis programada, el paciente debe omitir la dosis olvidada y tomar la siguiente dosis el día programado regularmente. En cada caso, los pacientes pueden reanudar después su esquema de dosificación habitual.

Tratamiento concomitante

Acta No. 05 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La salud
es de todos

Minsalud

EVRENZO se debe tomar al menos una hora antes o después de aglutinantes de fosfato. Titular la dosis de EVRENZO según el monitoreo de los niveles de Hb al iniciar o descontinuar tratamiento concomitante con inductores o inhibidores de CYP2C8, o inhibidores de UGT1A9.

Poblaciones especiales

Población pediátrica

Todavía no se ha establecido la seguridad y eficacia de roxadustat en niños y adolescentes menores de 18 años de edad. No hay datos disponibles.

Adultos mayores

No se requiere ajuste de la dosis inicial en pacientes de 65 años de edad y mayores

Pacientes con daño hepático

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de EVRENZO en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC), con daño hepático moderado o severo (clase B y C Child-Pugh) simultáneo. Se debe monitorear estrechamente el tratamiento y considerar la posibilidad de usar una dosis inicial más baja en estos pacientes. No se requiere ajuste de la dosis inicial en pacientes con daño hepático leve (clase A Child-Pugh).

Método de administración

EVRENZO se debe tomar entero, con o sin alimento. Deglutir la tableta entera. No masticarla, triturarla o dividir las tabletas.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021005666 emitido mediante Acta No. 03 de 2021 numeral 3.1.1.3 SEMNNIMB, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto Doc ID-004410825 Versión 1.0 allegado mediante radicado No. 20201217018
- Información para prescribir Versión 1-2020 allegado mediante radicado No. 20201217018

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado en respuesta a los requerimientos emitidos en el Acta No. 03 de 2021, numeral 3.1.1.3., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos

Acta No. 05 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742 2121

www.invima.gov.co





La salud
es de todos

Minsalud

Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado no da respuesta satisfactoria al auto por cuanto:

- **Argumenta que la mayor mortalidad y eventos trombóticos en el grupo que recibió roxadustat fue debido a una desproporcionada discontinuación del tratamiento en el grupo placebo, creando imbalance entre los grupos de comparación, lo que produce sesgo de interpretación, dado que en el grupo de roxadustat permanecieron pacientes con mayor riesgo cardiovascular y fueron expuestos durante mayor tiempo al tratamiento. El interesado argumenta que el sesgo mencionado fue reevaluado mediante el método PEPA, el cual permite un análisis estadístico ajustado por las diferencias entre los grupos en cuanto a tiempo de exposición y el riesgo cardiovascular durante el tiempo en que los pacientes no habían hecho la transición a la diálisis crónica, cuyos resultados sugieren que no hay diferencia de riesgo cardiovascular entre los dos brazos de tratamiento. La Sala considera que por tratarse de un análisis estadístico Post-hoc debe considerarse como una hipótesis a verificar con estudios adicionales, que el interesado no presenta. Los estudios evidencian que roxadustat incrementa los niveles de hemoglobina sin que sea claro un beneficio en la cantidad y/o calidad de vida; es posible que disminuya la necesidad de hemotransfusiones con los beneficios que ello implica, sin embargo, persiste incertidumbre sobre el incremento de eventos cardiovasculares, por lo cual no es posible establecer un balance beneficio- riesgo favorable con los datos disponibles al momento.**

De acuerdo con lo anterior la Sala recomienda negar la solicitud del interesado.

3.1.1.7. EVRENZO® 100mg TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20192629
Radicado : 20201215050 / 20211146278 / 20211192564
Fecha : 22/09/2021
Interesado : Astrazeneca Colombia S.A.S

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 100 mg de Roxadustat

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: (Del Documento)

EVRENZO® está indicado para el tratamiento de la anemia causada por enfermedad renal

Acta No. 05 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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





crónica tanto en pacientes adultos que no están en diálisis como aquellos que están en diálisis.

Contraindicaciones:

EVRENZO está contraindicado en las siguientes condiciones:

- Embarazo
- Lactancia materna

Precauciones y advertencias:

Infecciones graves

Han ocurrido infecciones graves, incluyendo fatales, en pacientes que no estaban en diálisis o que estaban en diálisis, tratados con EVRENZO. No se ha establecido una relación causal entre roxadustat e infecciones graves y fatales.

En estudios de pacientes que no estaban en diálisis, se reportaron infecciones graves a una incidencia más alta pero a una tasa ajustada por exposición similar en pacientes tratados con EVRENZO (18.9% 12.4 pacientes con eventos por cada 100 pacientes-años de exposición) comparado con placebo (12.9%, 10.6 pacientes con eventos por cada 100 pacientes-años de exposición). Las infecciones graves reportadas con mayor frecuencia fueron neumonía, sepsis e infección del tracto urinario. En estudios de pacientes en diálisis, se reportaron infecciones graves a una tasa de incidencia similar en pacientes tratados con EVRENZO, comparados con los que recibieron epoetina alfa (24.4% y 14.3/100 pacientes-años de exposición versus 24.6% y 12.8/100 pacientes-años de exposición); las infecciones graves reportadas con mayor frecuencia fueron neumonía, sepsis y peritonitis.

En estudios de pacientes que no estaban en diálisis, se reportaron infecciones fatales a una tasa de incidencia más alta en pacientes tratados con EVRENZO (3.6% 2.0/100 pacientes-años de exposición), comparado con placebo (2.1% 1.2/100 pacientes-años de exposición). Los desequilibrios numéricos en las infecciones fatales fueron más pronunciados en pacientes que no estaban en diálisis, siendo el más severo en ERC (por ej., eGFR <10 mL/min/1,73m²) al iniciar EVRENZO, y en pacientes que no estaban en diálisis, que iniciaron diálisis mientras estaban recibiendo tratamiento con EVRENZO. En los pacientes en diálisis, las tasas de incidencia de infecciones fatales fueron similares entre los grupos de tratamiento (2.4% 1.4/100 pacientes-años de exposición con EVRENZO versus 2.4% 1.2/100 pacientes-años de exposición con epoetina alfa). Sin embargo, hubo un desequilibrio numérico en el subgrupo de pacientes que inició EVRENZO dentro de 4 meses de iniciada la diálisis (2.5% 1.7/100 pacientes-años exposición con EVRENZO versus 1.4% 0.9/100 pacientes-años exposición con epoetina alfa).

Considere el balance de beneficio-riesgo previamente al inicio del tratamiento con EVRENZO en pacientes con una infección activa severa o grave. Se debe recomendar a

Acta No. 05 de 2022 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



los pacientes que se comuniquen con su médico si aparecen signos y síntomas de una infección. Si se sospecha una infección, evaluar y tratar con prontitud.

Trombosis venosa profunda

En estudios clínicos de pacientes que no están en diálisis y que están en diálisis, aquellos tratados con EVRENZO tuvieron una tasa de incidencia aumentada de trombosis venosa profunda (TVP), comparados con los que recibieron tratamiento con placebo o epoetina alfa, respectivamente.

Se debe considerar el balance de beneficio-riesgo del tratamiento con EVRENZO para cada paciente individual. Se debe recomendar a los pacientes que se comuniquen con su médico si aparecen signos y síntomas de TVP. Si se sospecha TVP, evaluar y tratar con prontitud.

Trombosis de acceso vascular

En estudios clínicos de pacientes que no están en diálisis y pacientes en diálisis, aquellos tratados con EVRENZO tuvieron una tasa de incidencia aumentada de trombosis de acceso vascular (TAV), comparados con los que recibieron tratamiento con placebo o epoetina alfa, respectivamente.

En estudios clínicos de pacientes en diálisis, las tasas de incidencia de TAV en pacientes tratados con EVRENZO fueron las más elevadas en las primeras 12 semanas posteriores al inicio de EVRENZO y en el marco de la elevación del nivel de hemoglobina mayor de 2 g/dL durante 4 semanas. Se deben monitorear estrechamente los niveles de Hb durante las primeras 12 semanas de tratamiento. Ajustar o mantener la dosis según necesidad, de acuerdo al algoritmo de ajuste de la dosis (ver sección 4.2). Considerar el balance de beneficio-riesgo del tratamiento con EVRENZO para cada paciente individual. Los pacientes con TAV se debe evaluar y tratar con prontitud.

Convulsiones

En estudios clínicos de pacientes que no están en diálisis y pacientes en diálisis, aquellos tratados con EVRENZO tuvieron una tasa de incidencia aumentada de convulsiones, comparados con los que recibieron tratamiento con placebo o epoetina alfa, respectivamente.

Durante los primeros meses posteriores al inicio de EVRENZO, se debe monitorear estrechamente la presencia de síntomas neurológicos premonitorios. Considerar el balance de beneficio-riesgo del tratamiento con EVRENZO para paciente individual. Se debe recomendar a los pacientes que se comuniquen con su médico la presencia de convulsiones de aparición nueva, síntomas premonitorios, o aumento de la frecuencia o severidad de convulsiones.

Acta No. 05 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad de EVRENZO se ha evaluado en 6 estudios clínicos de fase 3, aleatorizados, en 8150 pacientes con ERC, incluyendo 4326 pacientes tratados con EVRENZO (7185.9 pacientes-años exposición PEY), 1940 pacientes con epoetina alfa (3743.6 PEY) y 1884 pacientes que estaban recibiendo placebo (2323.2 PEY).

Estudios clínicos combinados

Pacientes que no estaban en diálisis (ANDES, OLYMPUS y ALPS)

Se determinaron las reacciones adversas según datos combinados de 3 estudios aleatorizados, doble ciegos, controlados con placebo, en 4270 pacientes; 2386 fueron tratados con EVRENZO y 1884 pacientes con placebo. La duración media de exposición para pacientes que estaban recibiendo EVRENZO fue de 1,62 años, con 71% pacientes expuestos durante más de 1 año y 34% pacientes expuestos por más de 2 años. La duración media de exposición para pacientes que estaban recibiendo placebo fue de 1,23 años, con 53% pacientes expuestos por más de 1 año y 21% pacientes expuestos por más de 2 años.

Pacientes en diálisis (ROCKIES, HIMALAYAS y SIERRAS)

Se determinaron las reacciones adversas según datos combinados de 3 estudios aleatorizados, abiertos, con control activo, en 3880 pacientes; 1940 pacientes fueron tratados con EVRENZO y 1940 pacientes con epoetina alfa. La duración media de exposición para pacientes que estaban recibiendo EVRENZO fue de 1,71 años, con 63% pacientes expuestos por más de 1 año y 43% pacientes expuestos por más de 2 años. La duración media de exposición para pacientes que estaban recibiendo epoetina alfa fue de 1,93 años, con 71% de pacientes expuestos por más de 1 año y 52% de pacientes expuestos por más de 2 años.

En el subgrupo de 1526 pacientes incidentes en diálisis, que iniciaron la diálisis dentro de 4 meses antes de recibir la primera dosis de EVRENZO (n=760) o epoetina alfa (n=766), la duración media de exposición a EVRENZO fue de 1,45 años, con 51% de pacientes expuestos por más de 1 año y 30% de pacientes expuestos por más de 2 años. La duración media de exposición a epoetina alfa fue de 1,55 años, con 54% de pacientes expuestos por más de 1 año y 34% de pacientes expuestos por más de 2 años. Las reacciones adversas reportadas en el subgrupo de pacientes incidentes en diálisis fueron las mismas de los estudios generales combinados en diálisis.

Reacciones adversas

Acta No. 05 de 2022 SEMNNMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Las reacciones medicamentosas adversas están organizadas según la Clase de Sistema Orgánico (SOC) de MedDRA y frecuencia en la Tabla 3. Las categorías de frecuencia se definen de acuerdo con la siguiente convención: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), infrecuente ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$), raro ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$), muy raro ($< 1/10,000$), y desconocido (no se puede calcular a partir de los datos disponibles).

Tabla 3: Reacciones medicamentosas adversas después de tratamiento con EVRENZO en estudios controlados con placebo y controlados con activo

MedDRA SOC	Muy común	Común	Poco común
Lesión, intoxicación y complicaciones del procedimiento	Trombosis de acceso vascular ^a	Trombosis de acceso vascular ^b	
Trastornos del sistema nervioso		Convulsiones ^{c,d}	
Trastornos vasculares		Trombosis venosa profunda ^e	

^a Identificado a partir del conjunto de 3 estudios dependientes de diálisis; un término adjudicado agregado para la trombosis de acceso vascular, i.e., no es el término preferido.

^b Identificado a partir del conjunto de 3 estudios no dependientes de diálisis; un término adjudicado agregado para la trombosis de acceso vascular, i.e., no es el término preferido.

^c Identificado a partir de 3 estudios no dependientes de diálisis y 3 estudios dependientes de diálisis.

^d Identificado por un estándar estrecho de búsqueda de MedDRA, i.e., no es el término preferido.

Interacciones:

Uso combinado con agentes estimulantes de eritropoyesis.

EVRENZO no se ha estudiado en combinación con agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEEs).

Efecto de otros medicamentos sobre roxadustat:

Aglutinantes de fosfato

La coadministración de EVRENZO con carbonato de sevelamer o acetato de calcio redujo significativamente la exposición plasmática de roxadustat (AUC_{inf}), un 67% y 46%, respectivamente, y la C_{máx} un 66% y 52%, respectivamente. EVRENZO se debe tomar al menos 1 hora antes o después de aglutinantes de fosfato. Esta restricción no aplica al carbonato de lantano, puesto que la coadministración de EVRENZO con carbonato de lantano no produjo ningún cambio clínicamente significativo en la exposición plasmática de roxadustat.

Modificadores de la actividad de CYP2C8

Acta No. 05 de 2022 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La coadministración de una dosis única de 100 mg EVRENZO con 600 mg de gemfibrozil (un inhibidor de CYP2C8 y OATP1B1) dos veces al día incrementó el AUCinf y C_{máx} de roxadustat 2,35 y 1,37 veces, respectivamente. Se deben monitorear los niveles de Hb al iniciar o discontinuar el tratamiento simultáneo con gemfibrozil u otros inhibidores o inductores de CYP2C8. Ajustar la dosis de EVRENZO según el monitoreo de la Hb.

Modificadores de la actividad de UGT1A9

Roxadustat es un sustrato de UGT1A9. La coadministración de 100 mg de EVRENZO con probenecid (un inhibidor de UGT1A9 y OAT1/OAT3) 500 mg dos veces al día aumentó el AUCinf y C_{máx} de roxadustat 2,3 y 1,4 veces, respectivamente. Se deben monitorear los niveles de Hb al iniciar o discontinuar tratamiento simultáneo con probenecid u otros inhibidores o inductores de UGT1A9. Ajustar la dosis de EVRENZO según el monitoreo de la Hb.

Omeprazol (inhibidor del ácido gástrico)

La coadministración de EVRENZO con omeprazol no tuvo efecto sobre la exposición a roxadustat.

Clopidogrel

La co-administración de EVRENZO con clopidogrel no tiene efecto en la exposición a roxadustat.

Efectos de roxadustat sobre otros medicamentos

Sustratos de OATP1B1 o BPCR

Roxadustat es un inhibidor de BPCR y OATP1B1. La coadministración de roxadustat y simvastatina produjo un aumento de 1,7 y 1,9 veces en el AUCinf y C_{máx} de simvastatina, respectivamente, y un aumento 1,9 y 2,8 veces en el AUCinf y C_{máx} de simvastatina ácido, respectivamente. El efecto máximo se observó cuando se administró simvastatina 4 horas después de roxadustat, con un incremento de 1,7 y 3,1 veces en el AUC y C_{máx}, respectivamente, para simvastatina, y un aumento de 3,4 y 6,0 veces, respectivamente, para simvastatina ácido.

La coadministración de roxadustat con rosuvastatina aumentó el AUC y C_{máx} de rosuvastatina 2,9 y 4,5 veces, respectivamente.

La coadministración de roxadustat con atorvastatina aumentó el AUC y C_{máx} de atorvastatina 2,0 y 1,3 veces, respectivamente.

Acta No. 05 de 2022 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



También se esperan interacciones con otras estatinas. Al coadministrarlas con EVRENZO, se debe tener en cuenta esta interacción, monitorear para detectar posibles reacciones adversas y la necesidad de reducción de la dosis de estatina. Consulte la información de prescripción de la estatina al decidir sobre la dosis apropiada para pacientes individuales. EVRENZO puede aumentar la exposición plasmática de otros productos medicinales que sean sustratos de BPCR o OATP1B1. Monitorear para detectar posibles reacciones adversas de los medicamentos coadministrados y ajustar la dosis según corresponda.

Según la simulación de farmacocinética fisiológica (PBPK), una separación de 12 horas entre la dosis de roxadustat y la estatina puede reducir la magnitud de la interacción los días en que roxadustat sea coadministrado con una estatina.

Otros

La farmacocinética de bupropion, rosiglitazona y S-warfarina (sustratos investigados de CYP2B6, CYP2C8 y CYP2C9, respectivamente) no se vio afectada por la coadministración con EVRENZO.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Posología

Para corrección de la anemia, administrar EVRENZO vía oral 3 veces por semana (TIW) para alcanzar niveles de hemoglobina (Hb) de 11 ± 1 g/dl. Después de la corrección, individualizar la dosis para mantener niveles de Hb de 11 ± 1 g/dl.

Instruir a los pacientes para que tomen su dosis de EVRENZO vía oral, no más de 3 veces por semana y no en días consecutivos.

El rango de dosis es de 20 mg a 400 mg por administración.

Dosis máxima recomendada

- Pacientes que no están en diálisis: no exceder una dosis de 3 mg/kg o 300 mg 3 veces por semana, la que sea más baja.
- Pacientes en diálisis: no exceder una dosis de 3 mg/kg o 400 mg 3 veces por semana, la que sea más baja.

Dosis inicial

Acta No. 05 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Para garantizar el almacenamiento adecuado de hierro en el momento de iniciar el tratamiento con EVRENZO, el nivel de ferritina debe ser de 50 ng/mL como mínimo y la saturación de transferrina (TSAT) de 5% como mínimo.

Pacientes que están iniciando tratamiento para anemia (naïve para agente estimulante de eritropoyesis [AEE]) o que no están recibiendo actualmente dosis estables de AEE La dosis inicial recomendada de EVRENZO es de 70 mg 3 veces a la semana en pacientes con peso corporal menor de 100 kg y 100 mg 3 veces a la semana en pacientes que pesan 100 kg y más.

Pacientes cambiados de un AEE

Para pacientes que son cambiados de un AEE, la dosis inicial de EVRENZO se basa en el promedio de dosis de AEE prescrita antes de la conversión, según lo descrito en la Tabla 1.

La primera toma de la dosis de EVRENZO debe reemplazar a la siguiente dosis programada del AEE actual.

Tabla 1: Dosis inicial de EVRENZO en pacientes que se cambian de un AEE* a EVRENZO

Dosis previa de Darbepoetina alfa (mcg/semana)	Dosis previa de Epoetina alfa (UI/semana)	Dosis previa de Mircera®† (mcg/mes)	Dosis inicial de EVRENZO (mg/dosis TIW)
Menos de 25	Menos de 5000	Menos de 80	70
25 a 39	5000 a 7999	80 a 120	100
40 a 80	8000 a 16000	121 a 200	150
Más de 80	More than 16000	Más de 200	200

mcg: microgramos; UI: unidades internacionales; TIW: tres veces por semana.

* AEE (agente estimulante de eritropoyesis): darbepoetina alfa, epoetina alfa o Mircera®

† Mircera®: metoxi polietilen glicol-epoetina beta.

Titulación y dosis de mantenimiento

Los niveles de Hb se deben monitorear cada dos semanas hasta alcanzar y estabilizar el nivel de hemoglobina, y cada 4 semanas en lo sucesivo, o según esté clínicamente indicado. La dosis de EVRENZO puede ser ajustada en forma ascendente o descendente desde la dosis inicial, 4 semanas después de iniciado el tratamiento, y cada 4 semanas en lo sucesivo. Al ajustar la dosis de EVRENZO, se debe tener en cuenta el nivel actual de Hb y la tasa de cambio reciente del nivel de Hb durante las 4 semanas anteriores, y seguir los pasos para ajustar la dosis de acuerdo con el algoritmo de ajuste de la dosis descrito en la Tabla 2.

Tabla 2: Algoritmo de ajuste de la dosis

Acta No. 05 de 2022 SEMNMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Cambio en la Hb durante las 4 semanas previas*	Nivel actual de Hb:			
	Menor de 10,5 g/dL	10,5 a 11,9 g/dL	12,0 a 12,9 g/dL	13,0 g/dL o mayor
Más de +1,0 g/dL	Ningún cambio	Reducir la dosis un paso	Reducir la dosis un paso	- Mantener la dosis - Verificar la Hb y reanudar la dosificación cuando la Hb sea menor de 12,0 g/dL, a una dosis que se reduzca en dos pasos
Entre -1,0 y +1,0 g/dL	Aumentar la dosis un paso	Ningún cambio	Reducir la dosis un paso	
Menos de -1,0 g/dL	Aumentar la dosis un paso	Aumentar la dosis un paso	Ningún cambio	

* Cambio en la Hb durante las 4 semanas previas = (valor de Hb presente) – (valor previo de Hb obtenido hace 4 semanas).

Pasos secuenciales de ajuste de la dosis:

20 mg, 40 mg, 50 mg, 70 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg y 300 mg. Los pacientes en diálisis puede aumentar su dosis de 300 mg a 400 mg si se requiere.

Al aumento o disminución de la dosis se debe hacer en el orden de estos pasos secuenciales de dosificación.

Si se requiere reducción adicional de la dosis para un paciente que ya está recibiendo la dosis mínima (20 mg, 3 veces a la semana), no dividir la tableta de 20 mg sino reducir la frecuencia de la dosis a dos veces por semana (BIW). Si se requiere reducción adicional de la dosis, se debe reducir la frecuencia de dosificación a una vez por semana (QW).

Ajuste de la dosis en caso de aumento de la hemoglobina >2 g/dL dentro de 4 semanas

La dosis de EVRENZO no se debe ajustar con más frecuencia que una vez cada 4 semanas, excepto si la Hb aumenta más de 2 g/dL en cualquier momento dentro de un período de 4 semanas, en cuyo caso la dosis se debe reducir un paso inmediatamente.

Dosis omitida

Si se omite una dosis, se debe instruir a los pacientes para que la tomen lo más pronto posible si falta más de 1 día hasta la siguiente dosis programada. Si queda un día o menos antes de la siguiente dosis programada, el paciente debe omitir la dosis olvidada y tomar la siguiente dosis el día programado regularmente. En cada caso, los pacientes pueden reanudar después su esquema de dosificación habitual.

Tratamiento concomitante

EVRENZO se debe tomar al menos una hora antes o después de aglutinantes de fosfato.

Acta No. 05 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La salud
es de todos

Minsalud

Titular la dosis de EVRENZO según el monitoreo de los niveles de Hb al iniciar o descontinuar tratamiento concomitante con inductores o inhibidores de CYP2C8, o inhibidores de UGT1A9.

Poblaciones especiales

Población pediátrica

Todavía no se ha establecido la seguridad y eficacia de roxadustat en niños y adolescentes menores de 18 años de edad. No hay datos disponibles.

Adultos mayores

No se requiere ajuste de la dosis inicial en pacientes de 65 años de edad y mayores

Pacientes con daño hepático

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de EVRENZO en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC), con daño hepático moderado o severo (clase B y C Child-Pugh) simultáneo. Se debe monitorear estrechamente el tratamiento y considerar la posibilidad de usar una dosis inicial más baja en estos pacientes. No se requiere ajuste de la dosis inicial en pacientes con daño hepático leve (clase A Child-Pugh).

Método de administración

EVRENZO se debe tomar entero, con o sin alimento. Deglutir la tableta entera. No masticarla, triturarla o dividir las tabletas.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021005662 emitido mediante Acta No. 03 de 2021 numeral 3.1.1.4 SEMNNIMB, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto Doc ID-004410825 Versión 1.0 allegado mediante radicado No. 20201215050
- Información para prescribir Versión 1-2020 allegado mediante radicado No. 20201215050

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado en respuesta a los requerimientos emitidos en el Acta No. 03 de 2021, numeral 3.1.1.4., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos

Acta No. 05 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La salud
es de todos

Minsalud

Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado no da respuesta satisfactoria al auto por cuanto:

- **Argumenta que la mayor mortalidad y eventos trombóticos en el grupo que recibió roxadustat fue debido a una desproporcionada discontinuación del tratamiento en el grupo placebo, creando imbalance entre los grupos de comparación, lo que produce sesgo de interpretación, dado que en el grupo de roxadustat permanecieron pacientes con mayor riesgo cardiovascular y fueron expuestos durante mayor tiempo al tratamiento. El interesado argumenta que el sesgo mencionado fue reevaluado mediante el método PEPA, el cual permite un análisis estadístico ajustado por las diferencias entre los grupos en cuanto a tiempo de exposición y el riesgo cardiovascular durante el tiempo en que los pacientes no habían hecho la transición a la diálisis crónica, cuyos resultados sugieren que no hay diferencia de riesgo cardiovascular entre los dos brazos de tratamiento. La Sala considera que por tratarse de un análisis estadístico Post-hoc debe considerarse como una hipótesis a verificar con estudios adicionales, que el interesado no presenta. Los estudios evidencian que roxadustat incrementa los niveles de hemoglobina sin que sea claro un beneficio en la cantidad y/o calidad de vida; es posible que disminuya la necesidad de hemotransfusiones con los beneficios que ello implica, sin embargo, persiste incertidumbre sobre el incremento de eventos cardiovasculares, por lo cual no es posible establecer un balance beneficio- riesgo favorable con los datos disponibles al momento.**

De acuerdo con lo anterior la Sala recomienda negar la solicitud del interesado.

3.1.1.8. EVRENZO® 150mg TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20192637
Radicado : 20201215126 / 20211147381 / 20211192570
Fecha : 22/09/2021
Interesado : Astrazeneca Colombia S.A.S

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 150 mg de Roxadustat

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: (Del Documento)

EVRENZO® está indicado para el tratamiento de la anemia causada por enfermedad renal

Acta No. 05 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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





crónica tanto en pacientes adultos que no están en diálisis como aquellos que están en diálisis.

Contraindicaciones:

EVRENZO está contraindicado en las siguientes condiciones:

- Embarazo
- Lactancia materna

Precauciones y advertencias:

Infecciones graves

Han ocurrido infecciones graves, incluyendo fatales, en pacientes que no estaban en diálisis o que estaban en diálisis, tratados con EVRENZO. No se ha establecido una relación causal entre roxadustat e infecciones graves y fatales.

En estudios de pacientes que no estaban en diálisis, se reportaron infecciones graves a una incidencia más alta pero a una tasa ajustada por exposición similar en pacientes tratados con EVRENZO (18.9% 12.4 pacientes con eventos por cada 100 pacientes-años de exposición) comparado con placebo (12.9%, 10.6 pacientes con eventos por cada 100 pacientes-años de exposición). Las infecciones graves reportadas con mayor frecuencia fueron neumonía, sepsis e infección del tracto urinario. En estudios de pacientes en diálisis, se reportaron infecciones graves a una tasa de incidencia similar en pacientes tratados con EVRENZO, comparados con los que recibieron epoetina alfa (24.4% y 14.3/100 pacientes-años de exposición versus 24.6% y 12.8/100 pacientes-años de exposición); las infecciones graves reportadas con mayor frecuencia fueron neumonía, sepsis y peritonitis.

En estudios de pacientes que no estaban en diálisis, se reportaron infecciones fatales a una tasa de incidencia más alta en pacientes tratados con EVRENZO (3.6% 2.0/100 pacientes-años de exposición), comparado con placebo (2.1% 1.2/100 pacientes-años de exposición). Los desequilibrios numéricos en las infecciones fatales fueron más pronunciados en pacientes que no estaban en diálisis, siendo el más severo en ERC (por ej., eGFR <10 mL/min/1.73m²) al iniciar EVRENZO, y en pacientes que no estaban en diálisis, que iniciaron diálisis mientras estaban recibiendo tratamiento con EVRENZO. En los pacientes en diálisis, las tasas de incidencia de infecciones fatales fueron similares entre los grupos de tratamiento (2.4% 1.4/100 pacientes-años de exposición con EVRENZO versus 2.4% 1.2/100 pacientes-años de exposición con epoetina alfa). Sin embargo, hubo un desequilibrio numérico en el subgrupo de pacientes que inició EVRENZO dentro de 4 meses de iniciada la diálisis (2.5% 1.7/100 pacientes-años exposición con EVRENZO versus 1.4% 0.9/100 pacientes-años exposición con epoetina alfa).

Considere el balance de beneficio-riesgo previamente al inicio del tratamiento con EVRENZO en pacientes con una infección activa severa o grave. Se debe recomendar a

Acta No. 05 de 2022 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



los pacientes que se comuniquen con su médico si aparecen signos y síntomas de una infección. Si se sospecha una infección, evaluar y tratar con prontitud.

Trombosis venosa profunda

En estudios clínicos de pacientes que no están en diálisis y que están en diálisis, aquellos tratados con EVRENZO tuvieron una tasa de incidencia aumentada de trombosis venosa profunda (TVP), comparados con los que recibieron tratamiento con placebo o epoetina alfa, respectivamente.

Se debe considerar el balance de beneficio-riesgo del tratamiento con EVRENZO para cada paciente individual. Se debe recomendar a los pacientes que se comuniquen con su médico si aparecen signos y síntomas de TVP. Si se sospecha TVP, evaluar y tratar con prontitud.

Trombosis de acceso vascular

En estudios clínicos de pacientes que no están en diálisis y pacientes en diálisis, aquellos tratados con EVRENZO tuvieron una tasa de incidencia aumentada de trombosis de acceso vascular (TAV), comparados con los que recibieron tratamiento con placebo o epoetina alfa, respectivamente.

En estudios clínicos de pacientes en diálisis, las tasas de incidencia de TAV en pacientes tratados con EVRENZO fueron las más elevadas en las primeras 12 semanas posteriores al inicio de EVRENZO y en el marco de la elevación del nivel de hemoglobina mayor de 2 g/dL durante 4 semanas. Se deben monitorear estrechamente los niveles de Hb durante las primeras 12 semanas de tratamiento. Ajustar o mantener la dosis según necesidad, de acuerdo al algoritmo de ajuste de la dosis (ver sección 4.2). Considerar el balance de beneficio-riesgo del tratamiento con EVRENZO para cada paciente individual. Los pacientes con TAV se debe evaluar y tratar con prontitud.

Convulsiones

En estudios clínicos de pacientes que no están en diálisis y pacientes en diálisis, aquellos tratados con EVRENZO tuvieron una tasa de incidencia aumentada de convulsiones, comparados con los que recibieron tratamiento con placebo o epoetina alfa, respectivamente.

Durante los primeros meses posteriores al inicio de EVRENZO, se debe monitorear estrechamente la presencia de síntomas neurológicos premonitorios. Considerar el balance de beneficio-riesgo del tratamiento con EVRENZO para paciente individual. Se debe recomendar a los pacientes que se comuniquen con su médico la presencia de convulsiones de aparición nueva, síntomas premonitorios, o aumento de la frecuencia o severidad de convulsiones.

Acta No. 05 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad de EVRENZO se ha evaluado en 6 estudios clínicos de fase 3, aleatorizados, en 8150 pacientes con ERC, incluyendo 4326 pacientes tratados con EVRENZO (7185.9 pacientes-años exposición PEY), 1940 pacientes con epoetina alfa (3743.6 PEY) y 1884 pacientes que estaban recibiendo placebo (2323.2 PEY).

Estudios clínicos combinados

Pacientes que no estaban en diálisis (ANDES, OLYMPUS y ALPS)

Se determinaron las reacciones adversas según datos combinados de 3 estudios aleatorizados, doble ciegos, controlados con placebo, en 4270 pacientes; 2386 fueron tratados con EVRENZO y 1884 pacientes con placebo. La duración media de exposición para pacientes que estaban recibiendo EVRENZO fue de 1,62 años, con 71% pacientes expuestos durante más de 1 año y 34% pacientes expuestos por más de 2 años. La duración media de exposición para pacientes que estaban recibiendo placebo fue de 1,23 años, con 53% pacientes expuestos por más de 1 año y 21% pacientes expuestos por más de 2 años.

Pacientes en diálisis (ROCKIES, HIMALAYAS y SIERRAS)

Se determinaron las reacciones adversas según datos combinados de 3 estudios aleatorizados, abiertos, con control activo, en 3880 pacientes; 1940 pacientes fueron tratados con EVRENZO y 1940 pacientes con epoetina alfa. La duración media de exposición para pacientes que estaban recibiendo EVRENZO fue de 1,71 años, con 63% pacientes expuestos por más de 1 año y 43% pacientes expuestos por más de 2 años. La duración media de exposición para pacientes que estaban recibiendo epoetina alfa fue de 1,93 años, con 71% de pacientes expuestos por más de 1 año y 52% de pacientes expuestos por más de 2 años.

En el subgrupo de 1526 pacientes incidentes en diálisis, que iniciaron la diálisis dentro de 4 meses antes de recibir la primera dosis de EVRENZO (n=760) o epoetina alfa (n=766), la duración media de exposición a EVRENZO fue de 1,45 años, con 51% de pacientes expuestos por más de 1 año y 30% de pacientes expuestos por más de 2 años. La duración media de exposición a epoetina alfa fue de 1,55 años, con 54% de pacientes expuestos por más de 1 año y 34% de pacientes expuestos por más de 2 años. Las reacciones adversas reportadas en el subgrupo de pacientes incidentes en diálisis fueron las mismas de los estudios generales combinados en diálisis.

Reacciones adversas

Acta No. 05 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Las reacciones medicamentosas adversas están organizadas según la Clase de Sistema Orgánico (SOC) de MedDRA y frecuencia en la Tabla 3. Las categorías de frecuencia se definen de acuerdo con la siguiente convención: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), infrecuente ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$), raro ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$), muy raro ($< 1/10,000$), y desconocido (no se puede calcular a partir de los datos disponibles).

Tabla 3: Reacciones medicamentosas adversas después de tratamiento con EVRENZO en estudios controlados con placebo y controlados con activo

MedDRA SOC	Muy común	Común	Poco común
Lesión, intoxicación y complicaciones del procedimiento	Trombosis de acceso vascular ^a	Trombosis de acceso vascular ^b	
Trastornos del sistema nervioso		Convulsiones ^{c,d}	
Trastornos vasculares		Trombosis venosa profunda ^c	

^a Identificado a partir del conjunto de 3 estudios dependientes de diálisis; un término adjudicado agregado para la trombosis de acceso vascular, i.e., no es el término preferido.

^b Identificado a partir del conjunto de 3 estudios no dependientes de diálisis; un término adjudicado agregado para la trombosis de acceso vascular, i.e., no es el término preferido.

^c Identificado a partir de 3 estudios no dependientes de diálisis y 3 estudios dependientes de diálisis.

^d Identificado por un estándar estrecho de búsqueda de MedDRA, i.e., no es el término preferido.

Interacciones:

Uso combinado con agentes estimulantes de eritropoyesis.

EVRENZO no se ha estudiado en combinación con agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEEs).

Efecto de otros medicamentos sobre roxadustat:

Aglutinantes de fosfato

La coadministración de EVRENZO con carbonato de sevelamer o acetato de calcio redujo significativamente la exposición plasmática de roxadustat (AUC_{inf}), un 67% y 46%, respectivamente, y la C_{máx} un 66% y 52%, respectivamente. EVRENZO se debe tomar al menos 1 hora antes o después de aglutinantes de fosfato. Esta restricción no aplica al carbonato de lantano, puesto que la coadministración de EVRENZO con carbonato de lantano no produjo ningún cambio clínicamente significativo en la exposición plasmática de roxadustat.

Acta No. 05 de 2022 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Modificadores de la actividad de CYP2C8

La coadministración de una dosis única de 100 mg EVRENZO con 600 mg de gemfibrozil (un inhibidor de CYP2C8 y OATP1B1) dos veces al día incrementó el AUCinf y C_{máx} de roxadustat 2,35 y 1,37 veces, respectivamente. Se deben monitorear los niveles de Hb al iniciar o discontinuar el tratamiento simultáneo con gemfibrozil u otros inhibidores o inductores de CYP2C8. Ajustar la dosis de EVRENZO según el monitoreo de la Hb.

Modificadores de la actividad de UGT1A9

Roxadustat es un sustrato de UGT1A9. La coadministración de 100 mg de EVRENZO con probenecid (un inhibidor de UGT1A9 y OAT1/OAT3) 500 mg dos veces al día aumentó el AUCinf y C_{máx} de roxadustat 2,3 y 1,4 veces, respectivamente. Se deben monitorear los niveles de Hb al iniciar o discontinuar tratamiento simultáneo con probenecid u otros inhibidores o inductores de UGT1A9. Ajustar la dosis de EVRENZO según el monitoreo de la Hb.

Omeprazol (inhibidor del ácido gástrico)

La coadministración de EVRENZO con omeprazol no tuvo efecto sobre la exposición a roxadustat.

Clopidogrel

La co-administración de EVRENZO con clopidogrel no tiene efecto en la exposición a roxadustat.

Efectos de roxadustat sobre otros medicamentos

Sustratos de OATP1B1 o BPCR

Roxadustat es un inhibidor de BPCR y OATP1B1. La coadministración de roxadustat y simvastatina produjo un aumento de 1,7 y 1,9 veces en el AUCinf y C_{máx} de simvastatina, respectivamente, y un aumento 1,9 y 2,8 veces en el AUCinf y C_{máx} de simvastatina ácido, respectivamente. El efecto máximo se observó cuando se administró simvastatina 4 horas después de roxadustat, con un incremento de 1,7 y 3,1 veces en el AUC y C_{máx}, respectivamente, para simvastatina, y un aumento de 3,4 y 6,0 veces, respectivamente, para simvastatina ácido.

La coadministración de roxadustat con rosuvastatina aumentó el AUC y C_{máx} de rosuvastatina 2,9 y 4,5 veces, respectivamente.

La coadministración de roxadustat con atorvastatina aumentó el AUC y C_{máx} de atorvastatina 2,0 y 1,3 veces, respectivamente.

Acta No. 05 de 2022 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



También se esperan interacciones con otras estatinas. Al coadministrarlas con EVRENZO, se debe tener en cuenta esta interacción, monitorear para detectar posibles reacciones adversas y la necesidad de reducción de la dosis de estatina. Consulte la información de prescripción de la estatina al decidir sobre la dosis apropiada para pacientes individuales. EVRENZO puede aumentar la exposición plasmática de otros productos medicinales que sean sustratos de BPCR o OATP1B1. Monitorear para detectar posibles reacciones adversas de los medicamentos coadministrados y ajustar la dosis según corresponda.

Según la simulación de farmacocinética fisiológica (PBPK), una separación de 12 horas entre la dosis de roxadustat y la estatina puede reducir la magnitud de la interacción los días en que roxadustat sea coadministrado con una estatina.

Otros

La farmacocinética de bupropion, rosiglitazona y S-warfarina (sustratos investigados de CYP2B6, CYP2C8 y CYP2C9, respectivamente) no se vio afectada por la coadministración con EVRENZO.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Posología

Para corrección de la anemia, administrar EVRENZO vía oral 3 veces por semana (TIW) para alcanzar niveles de hemoglobina (Hb) de 11 ± 1 g/dl. Después de la corrección, individualizar la dosis para mantener niveles de Hb de 11 ± 1 g/dl.

Instruir a los pacientes para que tomen su dosis de EVRENZO vía oral, no más de 3 veces por semana y no en días consecutivos.

El rango de dosis es de 20 mg a 400 mg por administración.

Dosis máxima recomendada

- Pacientes que no están en diálisis: no exceder una dosis de 3 mg/kg o 300 mg 3 veces por semana, la que sea más baja.
- Pacientes en diálisis: no exceder una dosis de 3 mg/kg o 400 mg 3 veces por semana, la que sea más baja.

Dosis inicial

Acta No. 05 de 2022 SEMNNMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Para garantizar el almacenamiento adecuado de hierro en el momento de iniciar el tratamiento con EVRENZO, el nivel de ferritina debe ser de 50 ng/mL como mínimo y la saturación de transferrina (TSAT) de 5% como mínimo.

Pacientes que están iniciando tratamiento para anemia (naïve para agente estimulante de eritropoyesis [AEE]) o que no están recibiendo actualmente dosis estables de AEE La dosis inicial recomendada de EVRENZO es de 70 mg 3 veces a la semana en pacientes con peso corporal menor de 100 kg y 100 mg 3 veces a la semana en pacientes que pesan 100 kg y más.

Pacientes cambiados de un AEE

Para pacientes que son cambiados de un AEE, la dosis inicial de EVRENZO se basa en el promedio de dosis de AEE prescrita antes de la conversión, según lo descrito en la Tabla 1.

La primera toma de la dosis de EVRENZO debe reemplazar a la siguiente dosis programada del AEE actual.

Tabla 1: Dosis inicial de EVRENZO en pacientes que se cambian de un AEE* a EVRENZO

Dosis previa de Darbepoetina alfa (mcg/semana)	Dosis previa de Epoetina alfa (UI/semana)	Dosis previa de Mircera®† (mcg/mes)	Dosis inicial de EVRENZO (mg/dosis TIW)
Menos de 25	Menos de 5000	Menos de 80	70
25 a 39	5000 a 7999	80 a 120	100
40 a 80	8000 a 16000	121 a 200	150
Más de 80	More than 16000	Más de 200	200

mcg: microgramos; UI: unidades internacionales; TIW: tres veces por semana.

* AEE (agente estimulante de eritropoyesis): darbepoetina alfa, epoetina alfa o Mircera®

† Mircera®: metoxi polietilen glicol-epoetina beta.

Titulación y dosis de mantenimiento

Los niveles de Hb se deben monitorear cada dos semanas hasta alcanzar y estabilizar el nivel de hemoglobina, y cada 4 semanas en lo sucesivo, o según esté clínicamente indicado. La dosis de EVRENZO puede ser ajustada en forma ascendente o descendente desde la dosis inicial, 4 semanas después de iniciado el tratamiento, y cada 4 semanas en lo sucesivo. Al ajustar la dosis de EVRENZO, se debe tener en cuenta el nivel actual de Hb y la tasa de cambio reciente del nivel de Hb durante las 4 semanas anteriores, y seguir los pasos para ajustar la dosis de acuerdo con el algoritmo de ajuste de la dosis descrito en la Tabla 2.

Tabla 2: Algoritmo de ajuste de la dosis

Acta No. 05 de 2022 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Cambio en la Hb durante las 4 semanas previas*	Nivel actual de Hb:			
	Menor de 10,5 g/dL	10,5 a 11,9 g/dL	12,0 a 12,9 g/dL	13,0 g/dL o mayor
Más de +1,0 g/dL	Ningún cambio	Reducir la dosis un paso	Reducir la dosis un paso	- Mantener la dosis - Verificar la Hb y reanudar la dosificación cuando la Hb sea menor de 12,0 g/dL, a una dosis que se reduzca en dos pasos
Entre -1,0 y +1,0 g/dL	Aumentar la dosis un paso	Ningún cambio	Reducir la dosis un paso	
Menos de -1,0 g/dL	Aumentar la dosis un paso	Aumentar la dosis un paso	Ningún cambio	

* Cambio en la Hb durante las 4 semanas previas = (valor de Hb presente) – (valor previo de Hb obtenido hace 4 semanas).

Pasos secuenciales de ajuste de la dosis:

20 mg, 40 mg, 50 mg, 70 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg y 300 mg. Los pacientes en diálisis puede aumentar su dosis de 300 mg a 400 mg si se requiere.

Al aumento o disminución de la dosis se debe hacer en el orden de estos pasos secuenciales de dosificación.

Si se requiere reducción adicional de la dosis para un paciente que ya está recibiendo la dosis mínima (20 mg, 3 veces a la semana), no dividir la tableta de 20 mg sino reducir la frecuencia de la dosis a dos veces por semana (BIW). Si se requiere reducción adicional de la dosis, se debe reducir la frecuencia de dosificación a una vez por semana (QW).

Ajuste de la dosis en caso de aumento de la hemoglobina >2 g/dL dentro de 4 semanas

La dosis de EVRENZO no se debe ajustar con más frecuencia que una vez cada 4 semanas, excepto si la Hb aumenta más de 2 g/dL en cualquier momento dentro de un período de 4 semanas, en cuyo caso la dosis se debe reducir un paso inmediatamente.

Dosis omitida

Si se omite una dosis, se debe instruir a los pacientes para que la tomen lo más pronto posible si falta más de 1 día hasta la siguiente dosis programada. Si queda un día o menos antes de la siguiente dosis programada, el paciente debe omitir la dosis olvidada y tomar la siguiente dosis el día programado regularmente. En cada caso, los pacientes pueden reanudar después su esquema de dosificación habitual.

Tratamiento concomitante

Acta No. 05 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La salud
es de todos

Minsalud

EVRENZO se debe tomar al menos una hora antes o después de aglutinantes de fosfato. Titular la dosis de EVRENZO según el monitoreo de los niveles de Hb al iniciar o descontinuar tratamiento concomitante con inductores o inhibidores de CYP2C8, o inhibidores de UGT1A9.

Poblaciones especiales

Población pediátrica

Todavía no se ha establecido la seguridad y eficacia de roxadustat en niños y adolescentes menores de 18 años de edad. No hay datos disponibles.

Adultos mayores

No se requiere ajuste de la dosis inicial en pacientes de 65 años de edad y mayores

Pacientes con daño hepático

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de EVRENZO en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC), con daño hepático moderado o severo (clase B y C Child-Pugh) simultáneo. Se debe monitorear estrechamente el tratamiento y considerar la posibilidad de usar una dosis inicial más baja en estos pacientes. No se requiere ajuste de la dosis inicial en pacientes con daño hepático leve (clase A Child-Pugh).

Método de administración

EVRENZO se debe tomar entero, con o sin alimento. Deglutir la tableta entera. No masticarla, triturarla o dividir las tabletas.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021005665 emitido mediante Acta No. 03 de 2021 numeral 3.1.1.5 SEMNNIMB, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto Doc ID-004410825 Versión 1.0 allegado mediante radicado No. 20201215126
- Información para prescribir Versión 1-2020 allegado mediante radicado No. 20201215126

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado en respuesta a los requerimientos emitidos en el Acta No. 03 de 2021, numeral 3.1.1.5., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos

Acta No. 05 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742 2121

www.invima.gov.co





Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado no da respuesta satisfactoria al auto por cuanto:

- **Argumenta que la mayor mortalidad y eventos trombóticos en el grupo que recibió roxadustat fue debido a una desproporcionada discontinuación del tratamiento en el grupo placebo, creando imbalance entre los grupos de comparación, lo que produce sesgo de interpretación, dado que en el grupo de roxadustat permanecieron pacientes con mayor riesgo cardiovascular y fueron expuestos durante mayor tiempo al tratamiento. El interesado argumenta que el sesgo mencionado fue reevaluado mediante el método PEPA, el cual permite un análisis estadístico ajustado por las diferencias entre los grupos en cuanto a tiempo de exposición y el riesgo cardiovascular durante el tiempo en que los pacientes no habían hecho la transición a la diálisis crónica, cuyos resultados sugieren que no hay diferencia de riesgo cardiovascular entre los dos brazos de tratamiento. La Sala considera que por tratarse de un análisis estadístico Post-hoc debe considerarse como una hipótesis a verificar con estudios adicionales, que el interesado no presenta. Los estudios evidencian que roxadustat incrementa los niveles de hemoglobina sin que sea claro un beneficio en la cantidad y/o calidad de vida; es posible que disminuya la necesidad de hemotransfusiones con los beneficios que ello implica, sin embargo, persiste incertidumbre sobre el incremento de eventos cardiovasculares, por lo cual no es posible establecer un balance beneficio- riesgo favorable con los datos disponibles al momento.**

De acuerdo con lo anterior la Sala recomienda negar la solicitud del interesado.

**3.1.1.9. EVIVORY® 2 MG TABLETAS RECUBIERTAS
EVIVORY® 3 MG TABLETAS RECUBIERTAS
EVIVORY® 4 MG TABLETAS RECUBIERTAS
EVIVORY® 5 MG TABLETAS RECUBIERTAS
EVIVORY® 6 MG TABLETAS RECUBIERTAS
EVIVORY® 7 MG TABLETAS RECUBIERTAS
EVIVORY® 8 MG TABLETAS RECUBIERTAS
EVIVORY® 9 MG TABLETAS RECUBIERTAS
EVIVORY® 10 MG TABLETAS RECUBIERTAS
EVIVORY® 20 MG TABLETAS RECUBIERTAS**

**Expediente : 20211438 / 20212318 / 20211445 / 20212849 / 20212317 / 20212284 /
20212321 / 20212324 / 20212325 / 20212327**
**Radicado : 20211189233 / 20211198735 / 20211189394 / 20211204130 /
20211198695 / 20211198261 / 20211198792 / 20211198811 / 20211198824
/ 20211198836**

Acta No. 05 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La salud
es de todos

Minsalud

Fecha : 17/09/2021 // 29/09/2021 // 17/09/2021 // 06/10/2021 // 29/09/2021 // 29/09/2021 // 29/09/2021 // 29/09/2021 // 29/09/2021 // 29/09/2021

Interesado : Janssen Cilag S.A.

Composición: Cada tableta recubierta contiene:

Ponesimod 2 mg, 3 mg, 4 mg, 5 mg, 6 mg, 7 mg, 8 mg, 9 mg, 10 mg o 20 mg

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

EVIVORY® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con formas reincidentes de esclerosis múltiple.

Contraindicaciones:

EVIVORY® está contraindicado:

- En pacientes que en los últimos 6 meses han experimentado infarto de miocardio, angina inestable, accidente cerebrovascular, ataque isquémico transitorio (TIA, por sus siglas en inglés), insuficiencia cardíaca descompensada que requirió hospitalización o insuficiencia cardíaca de clase III o IV.
- En pacientes con presencia de bloqueo AV de segundo grado de Mobitz tipo II, bloqueo AV de tercer grado, o síndrome del seno enfermo, a menos que el paciente tenga un marcapasos en funcionamiento (ver sección Advertencias y precauciones -Bradiarritmia y retrasos en la conducción auriculoventricular).
- Durante el embarazo y en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos altamente eficaces (ver sección Embarazo y lactancia - Embarazo, Anticoncepción).

Precauciones y advertencias:

Infecciones

Riesgo de infecciones

EVIVORY® causa una reducción dependiente de la dosis del recuento de linfocitos periféricos a 30-40% de los valores basales debido al secuestro reversible de linfocitos en los tejidos linfoides. Por lo tanto, EVIVORY® puede aumentar el riesgo de infecciones. No se han notificado casos de infecciones mortales en pacientes tratados con EVIVORY® en el programa de desarrollo, sin embargo, se han notificado infecciones mortales raras y potencialmente mortales en asociación con otros moduladores del receptor S1P.

En el estudio de fase 3 OPTIMUM (ver sección Propiedades farmacológicas - Estudios clínicos), la tasa general de infecciones fue comparable entre pacientes tratados con

Acta No. 05 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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





EVIVORY® y los que recibieron 14 mg de teriflunomida (54.2% vs. 52.1% respectivamente). La nasofaringitis y las infecciones virales fueron más comunes en los pacientes tratados con EVIVORY®. Ocurrieron infecciones serias o severas en el 1.6% de los pacientes tratados con EVIVORY® en comparación con el 0.9% de los pacientes que recibieron 14 mg de teriflunomida.

Antes de iniciar el tratamiento con EVIVORY®, se deben revisar los resultados de un hemograma completo reciente con diferencial (es decir, dentro de los 6 meses o después de la discontinuación del tratamiento anterior).

El inicio del tratamiento con EVIVORY® debe retrasarse en pacientes con infección activa severa hasta su resolución. En el programa de desarrollo, los efectos farmacodinámicos, como los efectos reductores sobre el recuento de linfocitos periféricos, se restablecieron a la normalidad dentro de la semana siguiente a la discontinuación de EVIVORY®. En el estudio OPTIMUM, los recuentos de linfocitos periféricos se restablecieron a la normalidad dentro de las 2 semanas posteriores a la discontinuación de EVIVORY®, que fue el primer momento de valoración evaluado. La vigilancia de los signos y síntomas de infección debe continuarse durante 1-2 semanas después de discontinuar EVIVORY® (ver sección Advertencias y precauciones - Reversibilidad de los efectos del sistema inmunológico después de suspender EVIVORY®).

Deben emplearse estrategias de diagnóstico y terapéuticas eficaces en pacientes con síntomas de infección durante el tratamiento. Se debe considerar la suspensión del tratamiento con EVIVORY® si un paciente desarrolla una infección seria.

Infecciones virales por herpes

Se han reportado casos de infección viral por herpes en el programa de desarrollo de EVIVORY®.

En el estudio OPTIMUM, la tasa de infecciones por herpes fue de 4.8% tanto en pacientes tratados con EVIVORY® como en los que recibieron 14 mg de teriflunomida. Los pacientes sin un historial confirmado de varicela por un profesional de la salud o sin la documentación de un ciclo completo de vacunación contra VZV, deben someterse a pruebas de detección de anticuerpos contra VZV antes de iniciar EVIVORY® (ver sección Vacunas a continuación).

Infecciones por criptococo

Se han reportado casos de meningitis por criptococo (CM, por sus siglas en inglés) mortales e infecciones por criptococo diseminadas con otros moduladores del receptor S1P. No se han reportado casos de CM en pacientes tratados con EVIVORY® en el programa de desarrollo. Los médicos deben estar atentos a los síntomas o signos clínicos de la CM. Los pacientes con síntomas o signos compatibles con una infección por criptococo deben someterse a una evaluación de diagnóstico y un tratamiento inmediato. El tratamiento con

Acta No. 05 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



EVIVORY® debe suspenderse hasta que se haya descartado una infección por criptococo. Si se diagnostica CM, se debe iniciar el tratamiento adecuado.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva

La leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML, por sus siglas en inglés) es una infección viral oportunista del cerebro causada por el virus JC (JCV, por sus siglas en inglés) que generalmente solo ocurre en pacientes inmunodeprimidos y que generalmente conduce a la muerte o discapacidad severa. 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 provocan confusión y cambios de personalidad.

No se han reportado casos de PML en pacientes tratados con EVIVORY® en el programa de desarrollo; sin embargo, se ha reportado PML en pacientes tratados con un modulador del receptor S1P y otras terapias para la esclerosis múltiple (MS, por sus siglas en inglés), y se ha asociado con algunos factores de riesgo (por ejemplo, pacientes inmunodeprimidos, politerapia con inmunosupresores). Los médicos deben estar atentos a los síntomas clínicos o los hallazgos en la imagen de la resonancia magnética (MRI, por sus siglas en inglés) que puedan sugerir PML. Los hallazgos en la MRI pueden ser evidentes antes que los signos o síntomas clínicos. Si se sospecha PML, debe suspenderse el tratamiento con EVIVORY® hasta que se haya descartado PML. Si se confirma la PML, se debe discontinuar el tratamiento con EVIVORY®.

Tratamiento previo y concomitante con terapias antineoplásicas, inmunomoduladoras o inmunosupresoras

Las terapias antineoplásicas, inmunomoduladoras o inmunosupresoras (incluidos los corticosteroides), deben ser coadministradas con precaución debido al riesgo de efectos aditivos sobre el sistema inmunológico (ver sección Interacciones - Terapias antineoplásicas, inmunomoduladoras o inmunosupresoras).

Vacunaciones

Los pacientes sin antecedente confirmado por un profesional de la salud de varicela o sin la documentación de un curso completo de vacunación contra el VZV deben someterse a análisis de anticuerpos contra VZV antes de iniciar el tratamiento con EVIVORY®. Se recomienda un ciclo completo de vacunación en pacientes negativos para anticuerpos con la vacuna contra la varicela antes de comenzar el tratamiento con EVIVORY®. Retrasar el tratamiento con EVIVORY® hasta 4 semanas después de la vacunación para permitir que se produzca el efecto completo de la vacunación.

Acta No. 05 de 2022 SEMNNMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La salud
es de todos

Minsalud

No se dispone de datos clínicos sobre la eficacia y seguridad de las vacunas en pacientes que toman EVIVORY®. Las vacunas pueden ser menos efectivas si se administran durante el tratamiento con EVIVORY®.

Se debe evitar el uso de vacunas vivas atenuadas mientras los pacientes estén tomando EVIVORY®. Si se requiere inmunización con vacunas vivas atenuadas, el tratamiento con EVIVORY® debe suspenderse desde 1 semana antes a 4 semanas después de una vacunación planeada (ver sección Interacciones - Vacunas).

Edema macular

EVIVORY® aumenta el riesgo de edema macular. Se recomienda una evaluación oftálmica del fondo de ojo, incluida la mácula, en todos los pacientes antes de comenzar el tratamiento y nuevamente en cualquier momento si un paciente informa algún cambio en la visión durante el tratamiento con EVIVORY®.

En la experiencia de estudios clínicos en pacientes con todas las dosis de ponesimod, la tasa de edema macular fue del 0.7%. La mayoría de los casos ocurrieron dentro de los primeros 6 meses de terapia.

En el estudio OPTIMUM, se reportó edema macular en el 1.1% de los pacientes tratados con EVIVORY® en comparación con ninguno de los pacientes que recibieron 14 mg de teriflunomida.

No se ha evaluado la continuación del tratamiento con EVIVORY® en pacientes con edema macular. La decisión sobre si EVIVORY® debe discontinuarse, debe tomar en cuenta los posibles beneficios y riesgos para el paciente individual.

Edema macular en pacientes con antecedente de uveítis o diabetes mellitus

Los pacientes con antecedente de uveítis y los pacientes con diabetes mellitus tienen un mayor riesgo de edema macular durante el tratamiento con moduladores del receptor S1P. Por lo tanto, estos pacientes deben tener un seguimiento regular con exámenes del fondo de ojo, incluida la mácula, durante el tratamiento con EVIVORY®.

Bradiarritmia y retrasos en la conducción auriculoventricular

Dado que el inicio del tratamiento con EVIVORY® da como resultado una disminución transitoria de la frecuencia cardíaca y retrasos en la conducción auriculoventricular (AV), se debe utilizar un esquema ascendente de titulación para alcanzar la dosis de mantenimiento de EVIVORY® (20 mg) (ver sección Posología y administración - Posología recomendada, Efectos farmacodinámicos - Frecuencia y ritmo cardíaco).

EVIVORY® no se estudió en pacientes que tenían:

Acta No. 05 de 2022 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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





- Infarto de miocardio o cardiopatía isquémica inestable en los últimos 6 meses.
- Insuficiencia cardíaca (clase III-IV de la Asociación del Corazón de Nueva York) o presencia de cualquier enfermedad cardíaca severa.
- Trastornos de la conducción o del ritmo cardíaco (incluido bloqueo cardíaco sinoauricular, bradicardia sintomática, aleteo auricular o fibrilación auricular, arritmias ventriculares, paro cardíaco) ya sea como antecedente o detectados en la selección.
- Bloqueo AV de segundo grado de Mobitz Tipo II o bloqueo AV de grado superior observado en la selección.
- Intervalo QTcF mayor a 470 ms (mujeres) y mayor a 450 ms (varones) observado en la selección.

Reducción de la frecuencia cardíaca

Después de la primera dosis de EVIVORY®, la disminución de la frecuencia cardíaca generalmente comienza en una hora y alcanza su punto más bajo en 2-4 horas. La frecuencia cardíaca generalmente se recupera a los niveles basales 4-5 horas después de la administración. La disminución promedio de la frecuencia cardíaca el día 1 de la dosificación fue de 6 lpm. Con la titulación ascendente después del día 1, la disminución de la frecuencia cardíaca es menos pronunciada.

En el estudio OPTIMUM, se produjo bradicardia al inicio del tratamiento (bradicardia sinusal en el ECG (HR menor de 50 lpm) en el 5.8% de los pacientes tratados con EVIVORY® en comparación con el 1.6% de los pacientes que recibieron 14 mg teriflunomida. Los pacientes que experimentaron bradicardia fueron generalmente asintomáticos. La bradicardia se resolvió en todos los pacientes sin intervención y no se requirió la discontinuación del tratamiento con EVIVORY®. El día 1, 3 los pacientes tratados con EVIVORY® tuvieron una HR asintomática posterior a la dosis menor o igual a 40 lpm; los 3 pacientes tenían HR basales por debajo de 55 lpm.

Retrasos en la conducción auriculoventricular

El inicio del tratamiento con EVIVORY® se ha asociado con retrasos transitorios de la conducción auriculoventricular que siguen un patrón temporal similar al de la disminución observada de la frecuencia cardíaca durante la titulación de la dosis. En el estudio OPTIMUM, los retrasos en la conducción AV se manifestaron como bloqueo AV de primer grado (intervalo PR prolongado en el ECG), que ocurrió en el 3.4% de los pacientes tratados con EVIVORY® y en el 1.2% de los pacientes que recibieron 14mg de teriflunomida. En OPTIMUM, no se observaron bloqueos AV de segundo grado de Mobitz tipo I (Wenckebach). Las anomalías de la conducción fueron generalmente transitorias, asintomáticas, se resolvieron en 24 horas, se resolvieron sin intervención y no requirieron la discontinuación del tratamiento con EVIVORY®.

Si se considera el tratamiento con EVIVORY®, se debe buscar la asesoría de un cardiólogo:

Acta No. 05 de 2022 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- En pacientes con prolongación significativa del QT (QTc mayor a 500 mseg).
- En pacientes con aleteo/fibrilación auricular o arritmias tratados con medicamentos antiarrítmicos de Clase Ia o Clase III (ver sección Interacciones -Medicamentos antiarrítmicos, medicamentos que prolongan el QT, medicamentos que pueden disminuir la frecuencia cardíaca).
- En pacientes con cardiopatía isquémica inestable, insuficiencia cardíaca descompensada que ocurrió más de 6 meses antes del inicio del tratamiento, antecedente de paro cardíaco, enfermedad cerebrovascular (TIA, accidente cerebrovascular que ocurrió más de 6 meses antes del inicio del tratamiento) e hipertensión no controlada.
- En pacientes con antecedentes de bloqueo AV de segundo grado de Mobitz tipo II o bloqueo AV de grado superior, síndrome del seno enfermo o bloqueo cardíaco sinoauricular (ver sección Contraindicaciones).

Recomendaciones para el inicio del tratamiento

- Obtener un ECG en todos los pacientes para determinar si existen anomalías de conducción preexistentes.
- En todos los pacientes, se recomienda un ajuste de la dosis para iniciar el tratamiento con EVIVORY® para mitigar los efectos cardíacos (ver sección Posología y administración – Posología recomendada).
- En pacientes con bradicardia sinusal, bloqueo AV de primer o segundo grado [Mobitz tipo I], o antecedente de infarto de miocardio o insuficiencia cardíaca que comenzó más de 6 meses antes del inicio, se recomienda realizar una prueba de ECG y el monitoreo de la primera dosis (ver sección Posología y administración – Evaluaciones antes de la primera dosis de EVIVORY®, Monitoreo de la primera dosis en pacientes con ciertas afecciones cardíacas preexistentes).
- No se recomienda EVIVORY® en pacientes con antecedente de paro cardíaco, enfermedad cerebrovascular (TIA, accidente cerebrovascular que ocurrió más de 6 meses antes del inicio del tratamiento) o hipertensión no controlada, ya que estos pacientes pueden tolerar mal una bradicardia significativa. Si se considera el tratamiento, se debe buscar la asesoría de un cardiólogo antes de iniciar el tratamiento para determinar la estrategia de monitoreo más adecuada.
- El uso de EVIVORY® en pacientes con antecedente de síncope recurrente o bradicardia sintomática debe basarse en una evaluación general de riesgo-beneficio. Si se considera el tratamiento, se debe buscar la asesoría de un cardiólogo antes de iniciar el tratamiento para determinar el monitoreo más apropiado.
- La experiencia con EVIVORY® es limitada en pacientes que reciben terapia concurrente con medicamentos que disminuyen la frecuencia cardíaca (por ejemplo, betabloqueadores, bloqueadores de los canales de calcio no dihidropiridínicos-diltiazem y verapamilo, y otros medicamentos que pueden disminuir la frecuencia cardíaca como la digoxina). El uso concomitante de estos medicamentos durante el inicio de EVIVORY® puede asociarse con bradicardia severa y bloqueo cardíaco. Si se considera el tratamiento, se debe buscar la asesoría de un cardiólogo antes de iniciar el tratamiento para determinar el monitoreo más apropiado.

Acta No. 05 de 2022 SEMNNMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Para pacientes que reciben una dosis estable de un betabloqueador, se debe considerar la frecuencia cardíaca en reposo antes de introducir el tratamiento con EVIVORY®. Si la frecuencia cardíaca en reposo es superior a 55 lpm bajo tratamiento crónico con betabloqueadores, se puede introducir EVIVORY®. Si la frecuencia cardíaca en reposo es menor o igual a 55 lpm, se debe interrumpir el tratamiento con betabloqueadores hasta que la frecuencia cardíaca basal sea superior a 55 lpm. El tratamiento con EVIVORY® entonces puede iniciarse y el tratamiento con un beta bloqueador puede reiniciarse después de que EVIVORY® haya sido titulado de forma ascendente a la dosis de mantenimiento objetivo (ver sección Interacciones - Betabloqueadores).
- Para los pacientes que toman otros medicamentos que disminuyen la frecuencia cardíaca, el tratamiento con EVIVORY® generalmente no debe iniciarse sin consultar a un cardiólogo debido al posible efecto aditivo sobre la frecuencia cardíaca (ver sección Posología y administración – Monitoreo de la primera dosis en pacientes con ciertas afecciones cardíacas preexistentes e Interacciones, Medicamentos antiarrítmicos, medicamentos que prolongan el intervalo QT, medicamentos que pueden disminuir la frecuencia cardíaca).

Dosis omitida durante el inicio del tratamiento o el tratamiento de mantenimiento

Si se omiten 4 o más dosis diarias consecutivas durante el inicio del tratamiento o el tratamiento de mantenimiento, debe reiniciarse el día 1 de titulación de la dosis (nuevo paquete de inicio) y seguir las recomendaciones de monitoreo de la titulación (ver sección Posología y administración – Dosis omitida).

Efectos respiratorios

Se observaron reducciones dependientes de la dosis del volumen espiratorio forzado en 1 segundo (FEV1) y reducciones de la capacidad pulmonar de difusión de monóxido de carbono (DLCO) en pacientes tratados con EVIVORY®, que ocurren principalmente en el primer mes después del inicio del tratamiento. En el estudio OPTIMUM, la reducción desde el estado basal del porcentaje de FEV1 pronosticado en 2 años fue de 8.3% en pacientes tratados con EVIVORY® en comparación con el 4.4% de los pacientes que recibieron 14mg de teriflunomida. Los cambios de FEV1 y DLCO parecen ser parcialmente reversibles después de la discontinuación del tratamiento.

En el estudio OPTIMUM, 7 pacientes discontinuaron EVIVORY® debido a eventos adversos pulmonares. EVIVORY® se ha probado en pacientes con MS con asma leve a moderada o enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Los cambios de FEV1 fueron similares en este subgrupo en comparación con el subgrupo de pacientes sin trastornos pulmonares basales.

EVIVORY® debe utilizarse con precaución en pacientes con enfermedad respiratoria severa, fibrosis pulmonar y enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Se debe realizar una

Acta No. 05 de 2022 SEMNNMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La salud
es de todos

Minsalud

evaluación espirométrica de la función respiratoria durante el tratamiento con EVIVORY® si está clínicamente indicado.

Lesión hepática

Pueden producirse aumentos de transaminasas en pacientes tratados con EVIVORY®. Deben revisarse los niveles recientes (es decir, de los últimos 6 meses) de transaminasas y bilirrubina antes de iniciar el tratamiento con EVIVORY®.

En el estudio OPTIMUM, la ALT aumentó a tres y cinco veces el límite superior de la normalidad (ULN, por sus siglas en inglés) en 17.3% y 4.6% de los pacientes tratados con EVIVORY®, respectivamente, en comparación con el 8.3% y el 2.5% de los pacientes que recibieron 14mg de teriflunomida, respectivamente. La ALT aumentó ocho veces el ULN en el 0.7% de los pacientes tratados con EVIVORY® en comparación con el 2.1% de los pacientes que recibieron 14mg de teriflunomida. La mayoría de los aumentos se produjeron entre los 6 a 12 meses posteriores al inicio del tratamiento. La mayoría de los casos de aumentos de ALT $\geq 3 \times$ ULN se resolvieron al continuar el tratamiento con EVIVORY®, y los casos restantes se resolvieron al discontinuar el tratamiento. En los estudios clínicos, EVIVORY® se discontinuó si la elevación excedía un aumento de 3 veces y el paciente mostraba síntomas relacionados con disfunción hepática.

Los pacientes que desarrollen síntomas que sugieran disfunción hepática, como náuseas inexplicables, vómitos, dolor abdominal, fatiga, anorexia, erupción con eosinofilia o ictericia y/u orina oscura durante el tratamiento, deben ser monitoreados para la hepatotoxicidad. EVIVORY® debe discontinuarse si se confirma una lesión hepática significativa.

Aunque no hay datos que establezcan que los pacientes con enfermedad hepática preexistente tengan un mayor riesgo de desarrollar valores elevados en las pruebas de función hepática cuando toman EVIVORY®, se debe tener precaución al utilizar EVIVORY® en pacientes con antecedente de enfermedad hepática significativa.

Aumento de la presión arterial

En el estudio OPTIMUM, los pacientes tratados con EVIVORY® tuvieron un aumento medio de 2.9 mmHg de la presión arterial sistólica y de 2.8 mmHg de la presión arterial diastólica en comparación con 2.8 mmHg y 3.1 mmHg en los pacientes que recibieron 14 mg de teriflunomida, respectivamente. Se detectó por primera vez un aumento de la presión arterial con EVIVORY® después de aproximadamente 1 mes del inicio del tratamiento, y persistió con el tratamiento continuado. Los valores de la presión arterial después de la discontinuación del tratamiento con EVIVORY® indican reversibilidad. Se reportó hipertensión como una reacción adversa en el 10.1% de los pacientes tratados con EVIVORY® y en el 9.0% de los pacientes que recibieron 14mg de teriflunomida. La presión arterial debe monitorearse durante el tratamiento con EVIVORY® y manejarse adecuadamente.

Acta No. 05 de 2022 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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





Riesgo fetal

Con base en estudios en animales, EVIVORY® puede causar daño fetal. Debido al riesgo para el feto, EVIVORY® está contraindicado durante el embarazo y en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos altamente efectivos (ver sección Contraindicaciones y Embarazo y lactancia).

Debido a que se tarda aproximadamente 1 semana en eliminar EVIVORY® del cuerpo, las mujeres en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo altamente eficaz para evitar el embarazo durante y 1 semana después de suspender el tratamiento con EVIVORY®.

Síndrome de encefalopatía posterior reversible

Se han reportado casos raros de síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES, por sus siglas en inglés) en pacientes que recibieron un modulador del receptor de esfingosina 1-fosfato (S1P). No se han reportado tales eventos en pacientes tratados con EVIVORY® en el programa de desarrollo. Sin embargo, si un paciente tratado con EVIVORY® desarrolla cualquier síntoma/signo neurológico o psiquiátrico inesperado (por ejemplo, déficit cognitivo, cambios de comportamiento, alteraciones visuales corticales o cualquier otro síntoma/signo cortical neurológico), cualquier síntoma/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 una MRI. Los síntomas de la 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, se debe discontinuar EVIVORY®.

Efectos inmunosupresores aditivos no deseados de un tratamiento previo con terapias inmunosupresoras o inmunomoduladoras

Al cambiar de medicamentos con efectos inmunitarios prolongados, se debe considerar la vida media y el modo de acción de estos medicamentos para evitar efectos aditivos indeseados en el sistema inmunológico y, al mismo tiempo, minimizar el riesgo de reactivación de la enfermedad al iniciar EVIVORY®.

Exacerbación severa de la enfermedad después de suspender EVIVORY®

Rara vez se ha reportado exacerbación severa de la enfermedad, incluido el rebote de la enfermedad, después de la discontinuación de un modulador del receptor S1P. Se debe considerar la posibilidad de una exacerbación severa de la enfermedad después de suspender el tratamiento con EVIVORY®. Se debe observar a los pacientes para detectar un aumento severo de la discapacidad al discontinuar EVIVORY®, y se debe instituir el tratamiento adecuado, según sea necesario.

Reversibilidad de los efectos del sistema inmunológico después de suspender EVIVORY®

Acta No. 05 de 2022 SEMNNMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Después de suspender el tratamiento con EVIVORY®, ponesimod permanece en la sangre hasta por 1 semana.

El modelado farmacocinético/farmacodinámico indica que los recuentos de linfocitos retornaron al rango normal en >90% de los sujetos sanos dentro de la siguiente semana a la suspensión del tratamiento (ver sección Efectos farmacodinámicos - Sistema inmunológico). En el programa de desarrollo, los efectos farmacodinámicos, como los efectos reductores del recuento de linfocitos periféricos, se restablecieron a la normalidad dentro de una semana después de la última dosis.

El uso de inmunosupresores puede producir un efecto aditivo sobre el sistema inmunológico, por lo que se debe tener precaución hasta 1 semana después de la última dosis de EVIVORY®.

Reacciones adversas:

A lo largo de esta sección, se presentan las reacciones adversas. Las reacciones adversas son eventos adversos que se consideraron razonablemente asociados con el uso de un medicamento basándose en la evaluación exhaustiva de la información disponible sobre eventos adversos.

No puede establecerse confiablemente una relación causal con ponesimod en casos individuales. Además, 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 pueden compararse directamente con las tasas de los estudios clínicos de otro medicamento, y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

Un total de 1438 pacientes con MS han recibido EVIVORY® en dosis de al menos 2 mg al día. Estos pacientes fueron incluidos en el estudio OPTIMUM (controlado con activo de 2 años frente a 14 mg de teriflunomida) (ver sección Propiedades farmacológicas - Estudios clínicos) y en un estudio de fase 2 (controlado con placebo de 6 meses) en pacientes con MS y sus estudios de extensión no controlados.

En OPTIMUM, el 82% de los pacientes tratados con EVIVORY® completaron 2 años de tratamiento del estudio en comparación con el 82.2% de los pacientes que recibieron teriflunomida 14 mg. Los eventos adversos ocasionaron la discontinuación del tratamiento en el 8.7% de los pacientes tratados con EVIVORY® en comparación con el 6.0% de los pacientes que recibieron 14mg de teriflunomida. Las reacciones adversas más comunes (incidencia de al menos el 10%) en los pacientes tratados con EVIVORY® en OPTIMUM, fueron aumento de alanina aminotransferasa, nasofaringitis e infección de vías respiratorias superiores.

La tabla 3 representa las reacciones adversas notificadas con EVIVORY® en los estudios clínicos controlados y en los estudios de extensión no controlados clasificados por frecuencia, con las reacciones más frecuentes en primer lugar dentro de cada clasificación de órgano sistema de MedDRA. Las frecuencias se definieron utilizando la siguiente

Acta No. 05 de 2022 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La salud
es de todos

Minsalud

convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) y no frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$).

Tabla 3: Reacciones adversas notificadas con EVIVORY® en los estudios clínicos controlados y en los estudios de extensión no controlados

Clasificación Órgano Sistema (SOC, por sus siglas en inglés) de MedDRA	Muy frecuentes	Frecuentes	No frecuentes
--	-------------------	------------	------------------

Acta No. 05 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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





Infecciones e infestaciones	Nasofaringitis, infección de vías respiratorias superiores	Infección de vías urinarias, bronquitis, influenza, rinitis, infección de vías respiratorias, infección viral de vías respiratorias, faringitis, sinusitis, infección viral, Herpes zoster, laringitis, neumonía	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Linfopenia, disminución del recuento de linfocitos	
Trastornos psiquiátricos		Depresión, insomnio, ansiedad	
Trastornos del sistema nervioso		Mareos, hipoestesia, somnolencia, migraña	
Trastornos oculares		Edema macular	
Trastornos de oído y laberinto		Vértigo	
Trastornos cardíacos			Bradicardia
Trastornos vasculares		Hipertensión	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Disnea, tos	
Trastornos gastrointestinales		Dispepsia	Boca seca
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		Dolor de espalda, artralgia, dolor en una extremidad, esguince de ligamento	Inflamación de articulaciones
Trastornos generales y condiciones en el lugar de administración		Fatiga, pirexia, edema periférico, malestar en el pecho	
Investigaciones	Aumento de alanina aminotransferasa	Aumento de aspartato aminotransferasa, hipercolesterolemia, aumento de enzimas	Hipercalemia

Acta No. 05 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



		hepáticas, aumento de proteína C reactiva, aumento de transaminasas, aumento del colesterol en sangre	
--	--	---	--

Convulsiones

En OPTIMUM, se reportaron casos de convulsiones en el 1.4% de los pacientes tratados con EVIVORY® en comparación con el 0.2% de los pacientes que recibieron 14mg de teriflunomida. Se desconoce si estos eventos estaban relacionados con los efectos de la MS, con EVIVORY® o con una combinación de ambos.

Efectos respiratorios

Se observaron reducciones dependientes de la dosis del volumen espiratorio forzado en 1 segundo (FEV1) en pacientes tratados con EVIVORY® (ver sección Advertencias y precauciones - Efectos respiratorios).

Neoplasias malignas

En OPTIMUM, se reportó un caso de melanoma maligno y dos casos de carcinoma de células basales (0.4%) en los pacientes tratados con EVIVORY® en comparación con un caso de carcinoma de células basales (0.2%) en pacientes que recibieron 14mg de teriflunomida. Se ha reportado un aumento del riesgo de neoplasias malignas cutáneas en asociación con otro modulador del receptor S1P. Los médicos y los pacientes deben permanecer alerta ante el posible desarrollo de neoplasias malignas de la piel. Se debe informar a los pacientes contra la exposición a la luz solar sin protección y evitar la fototerapia concomitante con radiación UV-B o fotoquimioterapia PUVA.

Interacciones:

Terapias antineoplásicas, inmunomoduladoras o inmunosupresoras

EVIVORY® no se ha estudiado en combinación con terapias antineoplásicas, inmunomoduladoras o inmunosupresoras. 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 (ver sección Advertencias y precauciones - Infección).

Al cambiar de medicamentos con efectos inmunitarios prolongados, se debe considerar la vida media y el modo de acción de estos medicamentos para evitar efectos aditivos

Acta No. 05 de 2022 SEMNNMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



indeseados sobre el sistema inmunológico (ver sección Advertencias y precauciones - Efectos inmunosupresores aditivos no deseados de un tratamiento previo con terapias inmunosupresoras o inmunomoduladoras).

Medicamentos antiarrítmicos, medicamentos que prolongan el intervalo QT, medicamentos que pueden disminuir la frecuencia cardíaca EVIVORY® no se ha estudiado en pacientes que toman medicamentos que prolongan el intervalo QT.

Los medicamentos antiarrítmicos de clase Ia (por ejemplo, quinidina, procainamida) y de clase III (por ejemplo, amiodarona, sotalol) se han asociado con casos de Torsades de Pointes en pacientes con bradicardia. Si se considera el tratamiento con EVIVORY®, se debe buscar la asesoría de un cardiólogo.

Debido a los posibles efectos aditivos sobre la frecuencia cardíaca, el tratamiento con EVIVORY® generalmente no debe iniciarse en pacientes que reciben tratamiento concomitante con medicamentos que prolongan el intervalo QT con propiedades arritmogénicas conocidas, bloqueadores de los canales de calcio que disminuyen la frecuencia cardíaca (por ejemplo, verapamilo, diltiazem) u otros medicamentos que pueden disminuir la frecuencia cardíaca (por ejemplo, digoxina) (ver sección Advertencias y precauciones - Bradiarritmia y retrasos en la conducción auriculoventricular e Interacciones - Betabloqueadores). Si se considera el tratamiento con EVIVORY®, se debe buscar la asesoría de un cardiólogo en relación con la posible necesidad de cambiar los medicamentos que tienen efectos reductores de la frecuencia cardíaca y cómo monitorear mejor a los pacientes durante el inicio del tratamiento.

Betabloqueadores

Se debe tener precaución cuando se inicie EVIVORY® en pacientes que reciben tratamiento con un betabloqueador debido a los efectos aditivos sobre la disminución de la frecuencia cardíaca; puede ser necesaria la interrupción temporal del tratamiento con betabloqueadores antes de iniciar EVIVORY® (ver sección Advertencias y precauciones - Bradiarritmia y retrasos en la conducción auriculoventricular). El tratamiento con betabloqueadores puede iniciarse en pacientes que reciben dosis estables de EVIVORY®. En un estudio de interacción farmacológica, se administró un régimen de titulación ascendente de ponesimod (ver sección Posología y administración - Dosis recomendada) a sujetos que recibían propranolol (80 mg) una vez al día en estado estacionario. No se observaron cambios significativos en la farmacocinética de ponesimod o propranolol. En comparación con ponesimod solo, la combinación con propranolol después de la primera dosis de ponesimod (2 mg) tuvo una disminución de 12.4 lpm (IC del 90%: -15.6 a -9.1) de la frecuencia cardíaca media por hora, y con la primera dosis de ponesimod (20 mg) después de la titulación ascendente, se observó una disminución de 7.4 lpm (IC del 90%: -10.9 a -3.9) de la frecuencia cardíaca media por hora.

Vacunas

Acta No. 05 de 2022 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Las vacunas pueden ser menos efectivas si se administran durante el tratamiento con EVIVORY® y hasta 1 semana después de su discontinuación (ver sección Advertencias y precauciones - Infección).

El uso de vacunas vivas atenuadas puede conllevar el riesgo de infección y, por lo tanto, debe evitarse durante el tratamiento con EVIVORY® y hasta 1 semana después de la discontinuación del tratamiento con EVIVORY® (ver sección Advertencias y precauciones - Infección).

Efecto de otros medicamentos sobre ponesimod

Los estudios in vitro con preparaciones de hígado humano indican que el metabolismo de ponesimod se realiza a través de varios sistemas enzimáticos distintos, que incluyen múltiples enzimas oxidativas CYP450 (CYP2J2, CYP3A4, CYP3A5, CYP4F3A y CYP4F12), UGT (principalmente UGT1A1 y UGT2B7) y no enzimas oxidativas CYP450, sin la contribución principal de una sola enzima.

Es poco probable que los medicamentos que son inhibidores de las principales enzimas CYP o UGT impacten la farmacocinética de ponesimod.

La coadministración de EVIVORY® con inductores potentes de CYP3A4 y UGT1A1 puede disminuir la exposición sistémica a ponesimod. No está claro si esta disminución de la exposición sistémica a ponesimod se consideraría de relevancia clínica.

Ponesimod no es un sustrato de los transportadores P-gp, BCRP, OATP1B1 o OATP1B3. Es poco probable que los medicamentos que son inhibidores de los transportadores afecten la PK de ponesimod.

Efectos de ponesimod sobre otros medicamentos

Las investigaciones in vitro indican que con la dosis terapéutica de 20 mg una vez al día, ponesimod y su metabolito M13 no muestran ningún potencial de interacción farmacológica clínicamente relevante para las enzimas CYP o UGT, o transportadores.

Anticonceptivos orales

La coadministración de ponesimod con un anticonceptivo hormonal oral (que contiene 1 mg de noretisterona/noretindrona y 35 µg de etinilestradiol) no mostró una interacción farmacocinética clínicamente relevante con ponesimod. Por lo tanto, no se espera que el uso concomitante de ponesimod disminuya la eficacia de los anticonceptivos hormonales. No se han realizado estudios de interacción con anticonceptivos orales que contienen otros progestágenos; sin embargo, no se espera un efecto de ponesimod sobre su exposición.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Acta No. 05 de 2022 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La salud
es de todos

Minsalud

Evaluaciones antes de la primera dosis de EVIVORY®

Antes de iniciar el tratamiento con EVIVORY®, evalúe lo siguiente:

Hemograma completo

Revisar los resultados de un hemograma completo (CBC, por sus siglas en inglés) con un recuento diferencial de glóbulos blancos (WBC, por sus siglas en inglés) obtenido en los últimos 6 meses (ver sección Advertencias y precauciones - Infecciones).

Pruebas de función hepática

Revisar los resultados de los niveles de transaminasas y bilirrubina obtenidos en los últimos 6 meses (ver sección Advertencias y precauciones – Lesión hepática).

Prueba de embarazo

Antes de iniciar el tratamiento en mujeres en edad fértil, debe obtenerse un resultado de prueba de embarazo negativo (ver sección Embarazo y lactancia - Anticoncepción).

Evaluación oftálmica

Obtener una evaluación del fondo de ojo, incluida la mácula (ver sección Advertencias y precauciones - Edema macular).

Evaluación cardíaca

Obtener un electrocardiograma (ECG, por sus siglas en inglés) para determinar si existen anomalías de conducción preexistentes. En pacientes con ciertas afecciones preexistentes, se recomienda la evaluación de un cardiólogo y el monitoreo de la primera dosis (ver sección Posología y administración - Monitoreo de la primera dosis en pacientes con ciertas afecciones cardíacas preexistentes y Advertencias y precauciones - Bradiarritmia y retrasos en la conducción auriculoventricular).

Determinar si los pacientes están tomando medicamentos que puedan disminuir la frecuencia cardíaca o la conducción auriculoventricular (AV) (ver sección Interacciones - Medicamentos antiarrítmicos, medicamentos que prolongan el intervalo QT, medicamentos que pueden disminuir la frecuencia cardíaca y betabloqueadores).

Medicamentos actuales o anteriores

Si los pacientes están tomando terapias antineoplásicas, inmunosupresoras o inmunomoduladoras, o si existe un historial de uso previo de estos medicamentos, considere los posibles efectos inmunosupresores aditivos no deseados antes de iniciar el tratamiento con EVIVORY® (ver sección Advertencias y precauciones - Infecciones e interacciones – Terapias antineoplásicas, inmunosupresoras o inmunomoduladoras).

Vacunaciones

Realizar pruebas a los pacientes para detectar anticuerpos contra el virus de la varicela zoster (VZV, por sus siglas en inglés) antes de iniciar EVIVORY®; se recomienda la

Acta No. 05 de 2022 SEMNMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742 2121

www.invima.gov.co





vacunación contra el VZV de los pacientes con anticuerpos negativos antes de comenzar el tratamiento con EVIVORY® (ver sección Advertencias y precauciones - Infecciones).

Posología recomendada

Inicio del tratamiento

Se debe utilizar un paquete de inicio para los pacientes que inician el tratamiento con EVIVORY® (ver sección Información farmacéutica - Naturaleza y contenido del envase). Iniciar el tratamiento con EVIVORY® con una titulación de 14 días; comenzar con una tableta de 2 mg por vía oral una vez al día y avanzar con el programa de titulación descrito en la Tabla 2 (ver sección Advertencias y precauciones - Bradiparritmia y retrasos en la conducción auriculoventricular).

Tabla 2: Régimen de titulación de la dosis

Día de titulación	Dosis diaria
Día 1 y 2	2 mg
Día 3 y 4	3 mg
Día 5 y 6	4 mg
Día 7	5 mg
Día 8	6 mg
Día 9	7 mg
Día 10	8 mg
Día 11	9 mg
Día 12, 13 y 14	10 mg

Si se interrumpe la titulación de la dosis, se deben seguir las instrucciones sobre dosis omitidas (ver sección Posología y administración - Dosis omitida).

Dosis de mantenimiento

Una vez finalizada la titulación de la dosis (ver sección Posología y administración - Inicio del tratamiento), la dosis de mantenimiento recomendada de EVIVORY® es de una tableta de 20 mg por vía oral una vez al día.

Monitoreo de la primera dosis en pacientes con ciertas afecciones cardíacas preexistentes

Dado que el inicio del tratamiento con EVIVORY® da como resultado una disminución de la frecuencia cardíaca (HR, por sus siglas en inglés), se recomienda el monitoreo de la primera dosis durante 4 horas en pacientes con bradicardia sinusal [HR menor de 55 latidos por minuto (lpm)], bloqueo AV de primer o segundo grado [Mobitz tipo I] o antecedentes de infarto de miocardio o insuficiencia cardíaca ocurridos más de 6 meses antes del inicio del tratamiento y en condición estable (ver sección Advertencias y precauciones - Bradiparritmia y retrasos en la conducción auriculoventricular y Efectos farmacodinámicos).

Acta No. 05 de 2022 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Monitoreo durante 4 horas de la primera dosis

Administrar la primera dosis de EVIVORY® en un entorno donde se disponga de recursos para manejar adecuadamente la bradicardia sintomática.

Monitorear a los pacientes durante 4 horas después de la primera dosis para detectar signos y síntomas de bradicardia con un mínimo de mediciones de pulso y presión arterial cada hora. Obtener un ECG en estos pacientes al final del período de observación de 4 horas.

Monitoreo adicional después de un monitoreo de 4 horas

Si alguna de las siguientes anomalías está presente después de 4 horas (incluso en ausencia de síntomas), continúe monitoreando hasta que se resuelva la anomalía:

- La frecuencia cardíaca 4 horas después de la dosis es inferior a 45 lpm.
- La frecuencia cardíaca 4 horas después de la dosis está en el valor más bajo después de la dosis, lo que sugiere que es posible que no se haya producido el efecto farmacodinámico máximo sobre el corazón.
- El ECG 4 horas después de la dosis muestra un nuevo bloqueo AV de segundo grado o superior.

Si aparecen bradicardia sintomática, bradiarritmia o síntomas relacionados con la conducción después de la dosis, o si el ECG 4 horas después de la dosis muestra un nuevo bloqueo AV de segundo grado o mayor o un QTc mayor o igual a 500 mseg, debe iniciarse el manejo adecuado, comenzar el monitoreo continuo del ECG y continuar el monitoreo hasta que los síntomas se hayan resuelto si no se requiere tratamiento farmacológico. Si se requiere tratamiento farmacológico, continuar con el monitoreo durante la noche y repetir el monitoreo 4 horas después de la segunda dosis.

Se debe buscar el consejo de un cardiólogo para determinar la estrategia de monitoreo más adecuada (que puede incluir el monitoreo nocturno) durante el inicio del tratamiento, si se considera el tratamiento con EVIVORY® en pacientes:

- Con algunas afecciones cardíacas y cerebrovasculares preexistentes (ver sección Advertencias y precauciones - Bradiarritmia y retrasos en la conducción auriculoventricular).
- Con un intervalo QTc prolongado antes de la dosificación o durante la observación de 4 horas, o con riesgo adicional de prolongación del QT, o en una terapia concurrente con medicamentos que prolongan el QT con un riesgo conocido de torsades de pointes (ver sección Advertencias y precauciones - Bradiarritmia y retrasos en la conducción auriculoventricular e Interacciones – Medicamentos antiarrítmicos, medicamentos que prolongan el intervalo QT, medicamentos que pueden disminuir la frecuencia cardíaca).
- Pacientes con terapia concurrente con medicamentos que puedan disminuir la frecuencia cardíaca o la conducción AV (ver sección Interacciones - Medicamentos antiarrítmicos, medicamentos que prolongan el intervalo QT, medicamentos que pueden disminuir la frecuencia cardíaca y betabloqueadores).

Dosis omitidas

Acta No. 05 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Debe evitarse la interrupción durante el tratamiento, especialmente durante la titulación, sin embargo:

- si se omiten menos de 4 dosis consecutivas, reanudar el tratamiento con la primera dosis omitida.
- si se omiten 4 o más dosis consecutivas, reiniciar el tratamiento con el régimen de titulación del día 1 (nuevo paquete de inicio).

Durante el inicio o mantenimiento del tratamiento, si es necesario reiniciar el tratamiento con el régimen de titulación del día 1, se debe completarse el monitoreo de la primera dosis en los pacientes para quienes se recomienda (ver sección Posología y administración - Monitoreo de la primera dosis en pacientes con ciertas afecciones cardíacas preexistentes).

Poblaciones especiales

Pacientes pediátricos (18 años de edad o menos)

No se han establecido la seguridad y la eficacia de EVIVORY® en pacientes pediátricos de 18 años de edad y menores.

Adultos mayores (65 años de edad o más)

Los estudios clínicos de ponesimod no incluyeron pacientes de 65 años o más para determinar si responden de manera diferente a los sujetos más jóvenes, por lo tanto, EVIVORY® debe utilizarse con precaución en esta población (ver sección Propiedades farmacocinéticas - Poblaciones especiales, Edad).

Insuficiencia renal

Según los estudios de farmacología clínica, no es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal de leve a severa (ver sección Propiedades farmacocinéticas - Poblaciones especiales, Insuficiencia renal).

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh) (ver sección Propiedades farmacocinéticas - Poblaciones especiales, Insuficiencia hepática).

Con base en los estudios de farmacología clínica en sujetos adultos con insuficiencia hepática moderada o severa, el AUC_{0-∞} de ponesimod aumentó 2.0 y 3.1 veces, respectivamente, en comparación con sujetos sanos. No se recomienda EVIVORY® en pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa (Child-Pugh clase B y C, respectivamente), ya que el riesgo de reacciones adversas puede ser mayor (ver sección Propiedades farmacocinéticas - Poblaciones especiales, Insuficiencia hepática).

Acta No. 05 de 2022 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La salud
es de todos

Minsalud

Administración

EVIVORY® debe administrarse por vía oral una vez al día. La tableta debe ingerirse entera. EVIVORY® se puede tomar con o sin alimentos.

Condición de venta:

Venta con fórmula médica

Uso institucional

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

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto CCDS 11 de Mayo 2021 PGR: 2.0 allegado mediante radicación inicial
- Información para Prescribir CCDS 11 de Mayo 2021 PGR: 2.0 allegado mediante radicación inicial

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que la fecha de corte para el estudio de extensión B303 es 31 de marzo del 2019, por lo que considera importante que presente resultados más actualizados de seguridad y eficacia, ya que el producto está dirigido para el manejo de una patología crónica.

3.1.1.10. ROZLYTREK CÁPSULAS DURAS 100MG

Expediente : 20212006
Radicado : 20211195228
Fecha : 24/09/2021
Interesado : Productos Roche. S.A

Composición:

Cada cápsula dura contiene 100 mg de Entrectinib

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Indicaciones:

Tumores sólidos

Acta No. 05 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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





Rozlytrek está indicado como tratamiento de pacientes adultos y pediátricos con tumores sólidos localmente avanzados o metastásicos con fusión del gen del receptor tirosina-cinasa neurotrófico (NTRK) que hayan presentado progresión tras recibir tratamientos previos, o como tratamiento inicial cuando no haya tratamientos convencionales aceptables.

Carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM)

Rozlytrek está indicado como tratamiento de pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico con reordenamiento del protooncogén del receptor tirosina-cinasa ROS1.

Contraindicaciones:

Rozlytrek está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al entrectinib o a cualquiera de sus excipientes.

Precauciones y advertencias:

Insuficiencia cardíaca congestiva

Se han notificado casos de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) en los ensayos clínicos realizados con Rozlytrek. Estas reacciones se observaron en pacientes con o sin antecedentes de cardiopatía y se resolvieron al administrarse tratamiento con diuréticos o al reducir la dosis o interrumpir la administración de Rozlytrek.

En los pacientes con síntomas o con factores de riesgo de ICC conocidos, se debe evaluar la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) antes de iniciar el tratamiento con Rozlytrek. Los pacientes tratados con Rozlytrek deben someterse a una vigilancia estricta, y los que presenten signos y síntomas de ICC, como disnea o edema, deben ser evaluados y tratados según proceda desde el punto de vista clínico.

Según sea la intensidad de la ICC, el tratamiento con Rozlytrek debe modificarse tal como se describe en la tabla 4 del apartado Posología y forma de administración.

Trastornos cognitivos

En ensayos clínicos con Rozlytrek, se han notificado casos de trastornos cognitivos, como confusión, cambios del estado mental, deterioro de la memoria y alucinaciones (véase Reacciones adversas). Se debe vigilar a los pacientes para detectar signos de cambios cognitivos.

Según sea la intensidad del trastorno cognitivo, el tratamiento con Rozlytrek debe modificarse tal como se describe en la tabla 4 del apartado Posología y forma de administración.

Acta No. 05 de 2022 SEMNNMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Se debe advertir a los pacientes acerca de la posibilidad de que aparezcan cambios cognitivos con el tratamiento con Rozlytrek. A los pacientes que presenten síntomas de trastornos cognitivos se les debe advertir que no conduzcan ni utilicen máquinas hasta que se resuelvan los síntomas.

Fracturas

Rozlytrek aumenta el riesgo de fracturas (véase la descripción de las reacciones adversas específicas). Se debe evaluar cuanto antes a los pacientes con signos o síntomas de fracturas (por ejemplo, dolor, alteraciones de la movilidad, deformidad). En los pacientes adultos, algunas fracturas se producen en caso de caída o de traumatismo en la zona afectada, mientras que en los pacientes pediátricos las fracturas se han registrado en pacientes con traumatismos mínimos o sin traumatismo alguno. No hay datos acerca de los efectos de Rozlytrek sobre la consolidación de fracturas conocidas y el riesgo de aparición de futuras fracturas. En la mayoría de los pacientes pediátricos se mantuvo el tratamiento con Rozlytrek y se produjo la consolidación de la fractura.

Prolongación del intervalo QT

En pacientes tratados con Rozlytrek en ensayos clínicos, se han observado casos de prolongación del intervalo QT.

Se debe evitar el uso de Rozlytrek en pacientes con síndrome del intervalo QT prolongado congénito y en los pacientes que tomen medicamentos que se sepa que prolongan el intervalo QT. Se recomienda hacer una evaluación ECG al inicio y controlar periódicamente los ECG y los electrolitos.

Según sea la intensidad de la prolongación del intervalo QTc, el tratamiento con Rozlytrek debe modificarse tal como se describe en la tabla 4 del apartado Posología y forma de administración.

Toxicidad embriofetal

Dados los resultados de estudios en animales, Rozlytrek puede producir daño fetal si se administra a una mujer embarazada. Cuando se administró a ratas preñadas, Rozlytrek produjo toxicidad materna y para el desarrollo con exposiciones que eran 2,3 veces superiores a la exposición en el ser humano (según el ABC) con la dosis recomendada.

Se advertirá a las mujeres que estén recibiendo Rozlytrek de la posibilidad de daño para el feto. Las pacientes con capacidad de procrear deben usar métodos anticonceptivos sumamente eficaces durante el tratamiento y en las 5 semanas siguientes a la última dosis de Rozlytrek.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Acta No. 05 de 2022 SEMNNMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Rozlytrek puede influir en la capacidad para conducir y utilizar máquinas. A los pacientes que presenten reacciones adversas cognitivas, síncope, visión borrosa o mareo durante el tratamiento con Rozlytrek, se les debe advertir que no conduzcan ni utilicen máquinas hasta que se resuelvan los síntomas.

Uso en poblaciones especiales

Mujeres y hombres con capacidad de procrear

Fecundidad

Ver Trastornos de la fecundidad.

Prueba de embarazo

Antes de comenzar el tratamiento con Rozlytrek, las pacientes con capacidad de procrear deben hacerse una prueba de embarazo bajo supervisión médica.

Anticoncepción

Las pacientes con capacidad de procrear deben usar métodos anticonceptivos sumamente eficaces durante el tratamiento y en las 5 semanas siguientes a la última dosis de Rozlytrek. Dada la posibilidad de genotoxicidad, los pacientes de sexo masculino con parejas de sexo femenino con capacidad de procrear deben usar métodos anticonceptivos sumamente eficaces durante el tratamiento y en los 3 meses posteriores a la última dosis de Rozlytrek.

Embarazo

Se debe advertir a las pacientes con capacidad de procrear que eviten el embarazo mientras sigan tratamiento con Rozlytrek. No hay datos disponibles sobre el uso de Rozlytrek en embarazadas. Dados los resultados de los estudios con entrectinib en animales y su mecanismo de acción, Rozlytrek puede causar daños fetales cuando se administra a embarazadas. Se advertirá a los pacientes que estén recibiendo Rozlytrek de la posibilidad de daño para el feto.

Se debe indicar a las pacientes que se pongan en contacto con el médico si se quedan embarazadas.

Parto

No se ha determinado la seguridad del uso de Rozlytrek durante el parto.

Lactancia

No se sabe si el entrectinib o sus metabolitos se excretan en la leche humana. No se ha realizado ningún estudio para evaluar los efectos de Rozlytrek en la producción de leche o su presencia en la leche materna. Puesto que no se conoce si existe posibilidad de daño para el lactante amamantado, se debe advertir a las madres que dejen de amamantar durante el tratamiento con Rozlytrek.

Acta No. 05 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Uso en pediatría

Se han estudiado la seguridad y la eficacia de Rozlytrek en pacientes pediátricos. Además, el uso de Rozlytrek en pacientes pediátricos está respaldado por la extrapolación a la población pediátrica de los datos indicativos obtenidos en ensayos clínicos en adultos, la cual se basa en los datos farmacocinéticos poblacionales que demuestran que la exposición al fármaco es similar en los pacientes adultos y los pacientes pediátricos.

Rozlytrek se ha asociado a una incidencia mayor de fracturas esqueléticas en los pacientes pediátricos en comparación con los pacientes adultos.

Uso en geriatría

No se han observado diferencias en la seguridad ni en la eficacia entre los pacientes ≥ 65 años y los pacientes más jóvenes. No es necesario ajustar la dosis en los pacientes ≥ 65 años.

Disfunción renal

Dados los resultados del análisis farmacocinético poblacional, no es necesario ajustar la dosis en los pacientes con disfunción renal leve o moderada. No se han estudiado la seguridad ni la eficacia de Rozlytrek en pacientes con disfunción renal grave.

Disfunción hepática

No se han estudiado la seguridad ni la eficacia de Rozlytrek en pacientes con disfunción hepática.

Reacciones adversas:

Ensayos clínicos

Resumen del perfil de seguridad

En el programa de desarrollo clínico de Rozlytrek, un total de 504 pacientes recibieron Rozlytrek en 4 ensayos clínicos (ALKA, STARTRK-1, STARTRK-2 y STARTRK-NG). La seguridad de Rozlytrek se evaluó en un análisis conjunto de estos 4 ensayos clínicos. La mediana de la duración de la exposición a Rozlytrek fue de 5,5 meses.

La seguridad de Rozlytrek en pacientes adultos se ha evaluado en un total de 475 pacientes con tumores con fusión de NTRK, reordenamiento de ROS1 o reordenamiento de ALK en los estudios ALKA, STARTRK-1 y STARTRK-2.

La seguridad de Rozlytrek se ha evaluado en 29 pacientes pediátricos con tumores sólidos (27 pacientes incluidos en el estudio STARTRK-NG y 2 pacientes incluidos en el estudio

Acta No. 05 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



STARTRK-2). De ellos, 1 paciente era menor de 1 año, 21 pacientes tenían de 2 a 11 años y 7 pacientes tenían de 12 a 17 años.

Resumen tabulado de las reacciones adversas registradas en ensayos clínicos

En la tabla 5 se presenta un resumen de las reacciones adversas (RA) registradas en pacientes adultos y pediátricos tratados con Rozlytrek. Las reacciones adversas registradas en ensayos clínicos se enumeran por categoría del MedDRA de órgano, aparato o sistema afectado (en inglés: system organ class [SOC]). Se han utilizado las siguientes categorías de frecuencia: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1000$), muy rara ($< 1/10\,000$).

Tabla 5 Resumen de las reacciones adversas que se registraron en pacientes tratados con Rozlytrek en ensayos clínicos (población del análisis conjunto de la seguridad)

Acta No. 05 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742 2121

www.invima.gov.co



Categoría de órgano, aparato o sistema Reacción adversa	Rozlytrek N = 504		Categoría de frecuencia (Todos los grados)
	Todos los grados (%)	Grado ≥3 (%)	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
Fatiga ¹⁴	45,0	5,0	Muy frecuente
Edema ⁶	37,3	1,4	Muy frecuente
Dolor ⁷	24,4	1,6	Muy frecuente
Pirexia	20,0	0,8	Muy frecuente
Trastornos gastrointestinales			
Estreñimiento	42,9	0,4	Muy frecuente
Diarrea	33,5	2,6	Muy frecuente
Náuseas	32,1	0,8	Muy frecuente
Vómitos	23,2	1,2	Muy frecuente
Dolor abdominal	11,1	0,6	Muy frecuente
Disfagia	10,1	0,4	Muy frecuente
Trastornos del sistema nervioso			
Disgeusia	42,3	0,4	Muy frecuente
Mareo ⁵	39,7	1,2	Muy frecuente
Disestesia ³	29,0	0,2	Muy frecuente
Trastornos cognitivos ¹	24,2	4,4	Muy frecuente
Cefalea	17,5	1,0	Muy frecuente
Neuropatía sensitiva periférica ²	15,7	1,0	Muy frecuente
Ataxia ⁴	15,7	0,8	Muy frecuente
Trastornos del sueño ¹⁶	13,5	0,4	Muy frecuente
Trastornos del estado de ánimo ¹⁷	9,1	0,6	Frecuente
Síncope	4,6	3,0	Frecuente
Trastornos respiratorios			
Disnea	27,0	5,8*	Muy frecuente
Tos	21,4	0,6	Muy frecuente
Trastornos de la sangre			
Anemia	28,2	9,7	Muy frecuente
Neutropenia ¹⁰	11,3	4,4	Muy frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			
Peso aumentado	26,4	7,3	Muy frecuente
Apetito disminuido	11,9	0,2	Muy frecuente
Hiperuricemia	9,1	1,8	Frecuente
Deshidratación	7,9	1,0	Frecuente
Síndrome de lisis tumoral	0,2	0,2*	Poco frecuente

Acta No. 05 de 2022 SEMNNMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742 2121

www.invima.gov.co



Trastornos renales y urinarios			
Creatinina en sangre elevada	25,4	0,6	Muy frecuente
Trastornos musculoesqueléticos			
Mialgia	19,6	0,6	Muy frecuente
Artralgia	19,0	0,6	Muy frecuente
Debilidad muscular	12,3	1,2	Muy frecuente
Fracturas ¹¹	6,2	2,4	Frecuente
Trastornos hepatobiliares			
AST elevada	17,5	3,6	Muy frecuente
ALT elevada	16,1	3,4	Muy frecuente
Infecciones e infestaciones			
Infección pulmonar ⁸	13,1	6,0*	Muy frecuente
Infección urinaria	12,7	2,6	Muy frecuente
Trastornos oculares			
Visión borrosa ¹³	11,9	0,4	Muy frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
Erupción ¹²	11,5	1,4	Muy frecuente
Trastornos vasculares			
Hipotensión ¹⁵	16,5	2,4	Muy frecuente
Trastornos cardíacos			
Insuficiencia cardíaca congestiva ⁹	3,0	2,2	Frecuente
QT prolongado	2,0	0,6	Frecuente

ALT: alanina-transaminasa; AST: aspartato-transaminasa.

* Grados 3-5, incluidas las reacciones adversas mortales (incluidas 2 reacciones de neumonía, 2 reacciones de disnea y 1 reacción de síndrome de lisis tumoral).

¹ Incluye los siguientes términos preferentes: trastorno cognitivo, estado confusional, trastorno de la atención, deterioro de la memoria, amnesia, cambios del estado mental, alucinación, delirio, «alucinación visual» y trastorno mental.

² Incluye los siguientes términos preferentes: neuralgia, neuropatía periférica, neuropatía motora periférica, neuropatía sensitiva periférica.

³ Incluye los siguientes términos preferentes: parestesia, hiperestesia, hipoestesia, disestesia.

⁴ Incluye los siguientes términos preferentes: ataxia, trastorno del equilibrio, alteraciones de la marcha.

⁵ Incluye los siguientes términos preferentes: mareo, vértigo, mareo postural.

⁶ Incluye los siguientes términos preferentes: edema facial, retención de líquidos, edema generalizado, edema localizado, edema, edema periférico, hinchazón periférica.

⁷ Incluye los siguientes términos preferentes: dolor de espalda, dolor de cuello, dolor torácico musculoesquelético, dolor musculoesquelético, dolor en una extremidad.

⁸ Incluye los siguientes términos preferentes: bronquitis, infección respiratoria de vías bajas, infección pulmonar, neumonía, infección respiratoria, infección respiratoria de vías altas.

⁹ Incluye los siguientes términos preferentes: insuficiencia ventricular derecha aguda, insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia ventricular derecha crónica, fracción de eyección disminuida, edema pulmonar.

¹⁰ Incluye los siguientes términos preferentes: neutropenia, recuento de neutrófilos disminuido.

¹¹ Incluye los siguientes términos preferentes: fractura de húmero, fractura de pie, fractura de tobillo, fractura del cuello femoral, fractura por sobrecarga, fractura de peroné, fractura, fractura de costilla, fractura de la columna vertebral, fractura de muñeca, fractura de fémur, fractura patológica.

¹² Incluye los siguientes términos preferentes: erupción, erupción maculopapulosa, erupción pruriginosa, erupción eritematosa, erupción papulosa.

¹³ Incluye los siguientes términos preferentes: diplopía, visión borrosa, alteración visual.

¹⁴ Incluye los siguientes términos preferentes: fatiga, astenia.

¹⁵ Incluye los siguientes términos preferentes: hipotensión, hipotensión ortostática.



¹⁶ Incluye los siguientes términos preferentes: hipersomnia, insomnio, trastorno del sueño, somnolencia.

¹⁷ Incluye los siguientes términos preferentes: ansiedad, labilidad afectiva, trastorno afectivo, agitación, estado de ánimo deprimido, estado de ánimo eufórico, estado de ánimo alterado, cambios del estado de ánimo, irritabilidad, depresión, trastorno depresivo persistente, retraso psicomotor.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Trastornos cognitivos

Se han notificado diversos síntomas cognitivos en ensayos clínicos. Corresponden a eventos notificados como se indica a continuación: trastornos cognitivos (6,3%), estado confusional (7,3%), trastorno de la atención (3,8%), deterioro de la memoria (4,2%), amnesia (2,8%), cambios en el estado mental (1,2%), alucinación (1,0%), delirio (0,8%), alucinación visual (0,4%) y trastorno mental (0,2%). Se notificaron eventos de grado 3 en el 4,4% de los pacientes. En la población pediátrica, el 3,4% (1/29) de los pacientes pediátricos presentaron un trastorno de la atención de grado 1 de intensidad. Los pacientes con metástasis encefálicas al inicio presentaron estos eventos con mayor frecuencia (29,7%) en comparación con los que no mostraban metástasis encefálicas al inicio (23,1%).

Fracturas

Presentaron fracturas el 5,3% (N = 475) de los pacientes adultos y el 20,7% (N = 29) de los pacientes pediátricos. En general, la evaluación de la implicación del tumor en el lugar de la fractura fue inadecuada; sin embargo, en algunos pacientes se notificaron alteraciones radiológicas posiblemente indicativas de la implicación del tumor. Tanto en los pacientes adultos como en los pediátricos, la mayoría de las fracturas fueron de cadera u otras fracturas de la extremidad inferior (por ejemplo, del fémur o de la diáfisis tibial). Dos pacientes pediátricos presentaron fracturas del cuello femoral bilaterales. En ningún paciente se retiró Rozlytrek debido a las fracturas.

En pacientes adultos, algunas fracturas se produjeron en el contexto de una caída o de otro traumatismo en la zona afectada. La mediana del tiempo transcurrido hasta la fractura fue de 3,42 meses (intervalo: 0,26-18,5 meses) en los adultos.

Se interrumpió la administración de Rozlytrek debido a fracturas en el 36,0% de los pacientes adultos que presentaron fracturas.

En los pacientes pediátricos, todas las fracturas tuvieron lugar en pacientes con traumatismos mínimos o sin traumatismos. La mediana del tiempo transcurrido hasta la fractura fue de 3,38 meses (intervalo: 1,77-7,39 meses) en los pacientes pediátricos. Se interrumpió la administración de Rozlytrek debido a fracturas en el 33,3% de los pacientes pediátricos que presentaron fracturas.

Ataxia

Acta No. 05 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742 2121

www.invima.gov.co



Se notificaron casos de ataxia (incluidos eventos de ataxia, trastorno del equilibrio y alteraciones de la marcha) en el 15,7% de los pacientes. La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio de la ataxia fue de 0,36 meses (intervalo: 0,03- 28,19 meses) y la mediana de la duración fue de 0,66 meses (intervalo: 0,03- 11,99 meses). La mayoría de los pacientes (67,1%) se recuperaron de la ataxia. En los pacientes ancianos se observaron eventos adversos relacionados con la ataxia con más frecuencia (23,8%) que en los pacientes menores de 65 años (12,8%).

Síncope

Se notificaron eventos de síncope en el 4,6% de los pacientes. En algunos pacientes, se han registrado casos de síncope con hipotensión, deshidratación o prolongación del intervalo QT concomitantes y en otros pacientes no se notificaron otras afecciones relacionadas concomitantes.

Prolongación del intervalo QTc

De los 504 pacientes que recibieron entrectinib en ensayos clínicos, 17 (4,0%) pacientes que contaban con al menos una evaluación ECG posterior al inicio presentaron una prolongación del intervalo QTcF de >60 ms tras iniciar el tratamiento con entrectinib y 12 (2,8%) pacientes tenían un intervalo QTcF mayor o igual que 500 ms.

Neuropatía sensitiva periférica

La neuropatía sensitiva periférica se registró en el 15,7% de los pacientes. La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio fue de 0,49 meses (intervalo: 0,03- 20,93 meses) y la mediana de la duración fue de 0,76 meses (intervalo: 0,07- 6,01 meses). La mayoría de los pacientes (55,7%) se recuperaron de la neuropatía periférica.

Trastornos oculares

Los trastornos oculares notificados en ensayos clínicos incluyeron eventos de visión borrosa (8,5%), diplopía (2,6%) y alteración visual (1,6%). La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio de los trastornos oculares fue de 1,87 meses (intervalo: 0,03- 21,59 meses). La mediana de la duración de los trastornos oculares fue de 1,02 meses (intervalo: 0,03-14,49 meses). La mayoría de los pacientes (61,7%) se recuperaron de los eventos de trastornos oculares.

Alteraciones analíticas

La siguiente tabla muestra las variaciones respecto al inicio surgidas durante el tratamiento en alteraciones analíticas registradas en pacientes tratados con Rozlytrek en los 4 ensayos clínicos.

Acta No. 05 de 2022 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Tabla 6 Rozlytrek Variaciones respecto al inicio surgidas durante el tratamiento en alteraciones analíticas clave.

Alteración analítica ¹	Rozlytrek Grado NCI-CTCAE N = 504 ²	
	Variación respecto al inicio Todos los grados (%)	Variación desde el valor inicial hasta un grado 3 o 4 (%) ³
Análisis bioquímico		
Creatinina en sangre elevada	94,8	3,1
Hiperuricemia	50,8	6,8
AST elevada	43,3	3,3
ALT elevada	38,4	3,1
Análisis hematológico		
Cifra de neutrófilos disminuida	27,8	6,3
Hemoglobina disminuida	65,7	9,2
ALT: alanina-transaminasa; AST: aspartato-transaminasa. ¹ Se basa en el número de pacientes con valores iniciales disponibles y al menos un valor obtenido durante el tratamiento. ² Creatinina en sangre: N = 480; AST: N = 478; ALT: N = 479; hiperuricemia: N = 382; neutrófilos: N = 457; hemoglobina: N = 487. ³ Pacientes que presentaron variaciones desde valores iniciales de grado 0-2 hasta valores después del inicio de grado 3 o grado 4 en algún momento.		

Experiencia poscomercialización
No procede.

Interacciones:

Efectos del entrectinib sobre otros fármacos

Sustratos del CYP

Considerando los estudios in vitro en microsomas hepáticos humanos, el entrectinib muestra capacidad de inhibición del CYP3A.

Los resultados de estudios in vitro indican que ni el entrectinib ni su principal metabolito activo (M5) inhiben el CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 o CYP2D6 con concentraciones de interés clínico.

Acta No. 05 de 2022 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Los resultados de estudios in vitro indican que el entrectinib es un inductor débil del CYP3A y del CYP2C8/9.

En un estudio clínico, la administración concomitante de múltiples dosis de entrectinib y midazolam, un prototipo de sustrato del CYP3A, aumentó la exposición sistémica al midazolam en un 50% aproximadamente, lo que indica un efecto inhibitor débil del entrectinib sobre el metabolismo del midazolam (el cociente de medias geométricas [CMG] del $ABC_{0-\infty}$ (IC90%) con/sin entrectinib fue del 150% [129%; 173%]).

Por consiguiente, no es preciso ajustar la dosis cuando se administre Rozlytrek junto con sustratos del CYP3A.

Sustratos de la P-gp

Datos obtenidos in vitro indican que el entrectinib tiene capacidad inhibidora de la P-gp.

En un estudio clínico, la administración concomitante de una dosis oral única de entrectinib con digoxina, un prototipo de sustrato de la P-gp, aumentó la $C_{máx}$ de la digoxina aproximadamente en un 28% y la exposición global en aproximadamente un 18% (el CMG con/sin entrectinib de la $C_{máx}$ (IC90%) fue del 128% [98,2%; 167%] y del $ABC_{0-\infty}$ (IC90%) fue del 118% [106%; 132%]). El aclaramiento renal de la digoxina fue similar cuando se administró sola y cuando se administró junto con entrectinib, lo que indica que el entrectinib tiene un efecto mínimo sobre el aclaramiento renal de la digoxina.

Estos resultados indican que el entrectinib es un inhibidor débil de la P-gp y que no existe ninguna interacción de interés clínico entre la digoxina, como sustrato de la P-gp, y el entrectinib. Por consiguiente, no es preciso ajustar la dosis cuando se administre Rozlytrek junto con sustratos de la P-gp.

Sustratos de la BCRP

Al igual que con la P-gp, en estudios in vitro se observó una inhibición leve de la BCRP. Dado que no se observó ninguna interacción de interés clínico con la digoxina, un sustrato de la P-gp, no se prevé que haya interacciones con la BCRP.

No es necesario ajustar la dosis cuando se administre Rozlytrek junto con sustratos de la BCRP.

Sustratos de otros transportadores

Datos obtenidos in vitro indican que el entrectinib tiene capacidad inhibidora débil del polipéptido transportador de aniones orgánicos (en inglés: organic aniontransporting

Acta No. 05 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



polypeptide [OATP]) 1B1 y de la proteína 1 de expulsión de múltiples fármacos y toxinas (en inglés: multidrug and toxin extrusion 1 protein [MATE1]).

Anticonceptivos orales

Una simulación farmacocinética con base fisiológica de los efectos de la administración concomitante de múltiples dosis orales de entrectinib junto con etinilestradiol, un anticonceptivo oral, predijo la ausencia de interacciones farmacológicas. El CMG con/sin entrectinib del $ABC_{0-\infty}$ (IC90%) fue del 112% (111%; 113%) y de la $C_{máx}$ (IC90%) fue del 112% (111%; 113%).

Por tanto, Rozlytrek puede administrarse concomitantemente con anticonceptivos orales.

Efectos de otros fármacos sobre el entrectinib

Según datos obtenidos in vitro, el CYP3A4 es la principal enzima que interviene en el metabolismo del entrectinib y en la formación de su principal metabolito activo, M5.

Inductores del CYP3A

La administración concomitante de múltiples dosis orales de rifampicina, un inductor potente del CYP3A, junto con una dosis oral única de entrectinib redujo la exposición sistémica al entrectinib en un 77%. El CMG con/sin rifampicina del $ABC_{0-\infty}$ (IC90%) fue del 23,3% (18,4%; 29,5%) y de la $C_{máx}$ (IC90%) fue del 44,4% (35,3%; 55,9%).

Se debe evitar la administración concomitante de Rozlytrek con inductores del CYP3A.

Inhibidores del CYP3A

La administración concomitante de una dosis oral única de entrectinib con múltiples dosis orales de itraconazol, un inhibidor potente del CYP3A4, aumentó la exposición sistémica al entrectinib en un 500%. El CMG con/sin itraconazol del $ABC_{0-\infty}$ (IC90%) fue del 604% (454%; 804%) y de la $C_{máx}$ (IC90%) fue del 173% (137%; 218%).

La administración concomitante de inhibidores potentes o moderados del CYP3A (incluidos, entre otros, los antimicóticos y los antirretrovirales) con Rozlytrek debe evitarse o limitarse a 14 días. Si no puede evitarse el uso concomitante, es necesario ajustar la dosis de Rozlytrek tal como se describe en el apartado Posología y forma de administración.

Medicamentos que aumentan el pH gástrico

La hidrosolubilidad del entrectinib in vitro depende del pH. En un estudio clínico, la administración de entrectinib con lansoprazol (un inhibidor de la bomba de protones) dio lugar a una disminución del 25% en la exposición sistémica al entrectinib, que carece de interés clínico. El CMG con/sin lansoprazol del $ABC_{0-\infty}$ (IC90%) fue del 74,5% (64,7%; 85,9%) y de la $C_{máx}$ (IC90%) fue del 76,5% (67,6%; 86,6%).

Acta No. 05 de 2022 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis cuando Rozlytrek se administre junto con inhibidores de la bomba de protones u otros fármacos que aumenten el pH gástrico (por ejemplo: antihistamínicos H2 o antiácidos).

Efecto de transportadores en la disposición (distribución, metabolismo y eliminación) del entrectinib

Considerando el cociente de concentración en el encéfalo respecto al plasma ($\geq 0,6$) in vivo en el estado de equilibrio en la rata y el perro, así como la ausencia de sensibilidad a un inhibidor de la P-gp in vitro en un ensayo en células que expresaban la P-gp, se considera que el entrectinib es un mal sustrato de la P-gp.

M5 es un sustrato de la P-gp.

El entrectinib no es sustrato de la BCRP, pero M5 sí lo es. Ni el entrectinib ni M5 son sustratos de OATP1B1 o de OATP1B3.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Instrucciones generales

Selección de los pacientes

Tumores sólidos

Para seleccionar a los pacientes con tumores sólidos localmente avanzados o metastásicos con fusión de NTRK es necesario emplear un ensayo validado.

Antes de iniciar el tratamiento con Rozlytrek, se debe confirmar que el CPNM presenta fusión de NTRK.

CPNM

Para seleccionar a los pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico con reordenamiento de ROS1 es necesario utilizar un ensayo validado. Antes de iniciar el tratamiento con Rozlytrek, se debe confirmar que el CPNM presenta reordenamiento de ROS1.

Posología

Las cápsulas duras de Rozlytrek pueden tomarse con o sin alimentos, deben tragarse sin masticarlas, y no deben abrirse ni disolverse.

Pacientes adultos

Acta No. 05 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La dosis recomendada de Rozlytrek para los adultos es de 600 mg administrados por vía oral, una vez al día.

Pacientes pediátricos

La dosis recomendada de Rozlytrek para los pacientes pediátricos que puedan tragar cápsulas es de 300 mg/m² por vía oral, una vez al día (v. tabla 1).

Tabla 1: Posología recomendada para los pacientes pediátricos

Superficie corporal (SC)	Dosis administrada una vez al día
0,43-0,50 m ²	100 mg
0,51-0,80 m ²	200 mg
0,81-1,10 m ²	300 mg
1,11-1,50 m ²	400 mg
≥1,51 m ²	600 mg

Duración del tratamiento

Se recomienda que los pacientes sean tratados con Rozlytrek hasta la progresión del cáncer o la aparición de toxicidad inaceptable.

Dosis diferidas u omitidas

Si se omite una dosis prevista de Rozlytrek, el paciente puede tomarla salvo que falten 12 horas o menos para la siguiente dosis prevista. Si se producen vómitos inmediatamente después de tomar una dosis de Rozlytrek, el paciente puede repetir esa dosis.

Modificaciones de la dosis

El manejo de los eventos adversos puede requerir la interrupción temporal de la administración, la reducción de la dosis o la retirada del tratamiento con Rozlytrek, de acuerdo con la evaluación que haga el médico prescriptor de la seguridad del paciente o la tolerabilidad.

Pacientes adultos

En los adultos, la dosis de Rozlytrek puede reducirse hasta en 2 ocasiones en función de la tolerabilidad. En la tabla 2 se presenta una recomendación general para la reducción de la dosis en los pacientes adultos. El tratamiento con Rozlytrek debe retirarse permanentemente si el paciente no tolera una dosis de 200 mg una vez al día.

Acta No. 05 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Tabla 2: Esquema de reducción de la dosis en pacientes adultos

Esquema de reducción de la dosis	Nivel de dosis
Dosis inicial	600 mg una vez al día
Primera reducción de la dosis	400 mg una vez al día
Segunda reducción de la dosis	200 mg una vez al día

Pacientes pediátricos

En la tabla 3 se presenta una recomendación específica para la reducción de la dosis en los pacientes pediátricos. En los pacientes pediátricos, la dosis de Rozlytrek puede reducirse hasta en 2 ocasiones en función de la tolerabilidad.

En algunos pacientes, se necesita un esquema de administración intermitente para conseguir la dosis pediátrica semanal total reducida recomendada. El tratamiento con Rozlytrek debe retirarse permanentemente si el paciente no tolera la dosis reducida más baja.

Tabla 3: Esquema de reducción de la dosis en pacientes pediátricos

Dosis inicial administrada una vez al día	Primera reducción de la dosis	Segunda reducción de la dosis
100 mg	100 mg, una vez al día durante 5 días a la semana [*]	100 mg, una vez al día durante 3 días a la semana ^{**}
200 mg	200 mg, una vez al día durante 5 días a la semana [*]	100 mg, una vez al día durante 5 días a la semana [*]
300 mg	200 mg una vez al día	100 mg una vez al día
400 mg	300 mg una vez al día	200 mg una vez al día durante 5 días a la semana [*]
600 mg	400 mg una vez al día	200 mg una vez al día
[*] 5 días a la semana: lunes, miércoles, viernes, sábado y domingo. ^{**} 3 días a la semana: lunes, jueves y sábado.		

Modificaciones de la dosis en caso de reacciones adversas específicas

Acta No. 05 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La salud
es de todos

Minsalud

En la tabla 4 se proporcionan recomendaciones sobre las modificaciones de la dosis de Rozlytrek en pacientes adultos y pediátricos que presenten reacciones adversas específicas.

Tabla 4: Modificaciones de las dosis recomendadas en caso de reacciones adversas específicas en pacientes adultos y pediátricos.

Acta No. 05 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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





Reacción adversa	Intensidad*	Modificación de la dosis
Anemia o neutropenia	Grado 3 o grado 4	Suspender la administración de Rozlytrek hasta alcanzar un grado ≤ 2 o los valores iniciales, luego reanudar el tratamiento con el mismo nivel de dosis o una dosis reducida, según sea necesario desde el punto de vista clínico.
Trastornos cognitivos	Grado ≥ 2	- Suspender la administración de Rozlytrek hasta alcanzar un grado ≤ 1 o los valores iniciales, luego reanudar el tratamiento con una dosis reducida. - Si el evento se repitiese, reducir la dosis de nuevo. - En caso de eventos prolongados, intensos o intolerables, retirar el tratamiento según proceda desde el punto de vista clínico.
Elevación de las transaminasas	Grado 3	- Suspender la administración de Rozlytrek hasta alcanzar un grado ≤ 1 o los valores iniciales. - Reanudar la administración con la misma dosis si la resolución tiene lugar en un plazo máximo de 4 semanas. - Suspender permanentemente la administración si la reacción adversa no se resuelve en un plazo máximo de 4 semanas. - Reanudar la administración con una dosis reducida en caso de eventos de grado 3 recidivantes que se resuelvan en un plazo máximo de 4 semanas.
	Grado 4	Suspender la administración de Rozlytrek hasta alcanzar un grado ≤ 1 o los valores iniciales.

Acta No. 05 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



		- Reanudar la administración con una dosis reducida si la resolución tiene lugar en un plazo máximo de 4 semanas. - Retirar permanentemente si la reacción adversa no se resuelve en un plazo máximo de 4 semanas. - Retirar permanentemente en caso de eventos de grado 4 recidivantes.
	Elevación de la concentración de ALT o AST >3 veces por encima del límite superior de la normalidad (LSN) con una elevación de la bilirrubina total >2 veces por encima del LSN en ausencia de colestasis o hemólisis	Retirar permanentemente Rozlytrek.
Hiperuricemia	Sintomática o de grado 4	- Instaurar tratamiento hipouricemiante. - Retirar Rozlytrek hasta que mejoren los signos o síntomas. - Reanudar la administración de Rozlytrek con la misma dosis o una dosis reducida.
Insuficiencia cardíaca congestiva	Grado 2 o 3	- Suspender la administración de Rozlytrek hasta alcanzar un grado ≤ 1. - Reanudar la administración con una dosis reducida.
	Grado 4	- Suspender la administración de Rozlytrek hasta alcanzar un grado ≤ 1. - Reanudar la administración con una dosis reducida o retirar, según proceda desde el punto de vista clínico.
Prolongación del intervalo QT	QTc de 481-500 ms	- Suspender la administración de Rozlytrek hasta alcanzar el valor inicial. - Reanudar la administración con la misma dosis.
	QTc >500 ms	Suspender la administración de Rozlytrek hasta que el



		intervalo QTc recupere el valor inicial. • Reanudar la administración con la misma dosis si se identifican y corrigen otros factores que puedan producir una prolongación del intervalo QT. • Reanudar la administración con una dosis reducida si no se identifican otros factores que puedan producir una prolongación del intervalo QT.
	Taquicardia ventricular en entorchado (<i>torsades de pointes</i>); taquicardia ventricular polimórfica; signos o síntomas de arritmia grave	• Retirar permanentemente Rozlytrek.
Otras reacciones adversas de trascendencia clínica	Grado 3 o 4	• Suspender la administración de Rozlytrek hasta que la reacción adversa se resuelva o hasta alcanzar un grado 1 o los valores iniciales. • Reanudar la administración con la misma dosis o una dosis reducida si la resolución tiene lugar en un plazo máximo de 4 semanas. • Considerar la retirada permanente si la reacción adversa no se resuelve en un plazo máximo de 4 semanas. • Retirar permanentemente en caso de eventos de grado 4 recidivantes.
* La intensidad se define conforme a los Criterios comunes de terminología para eventos adversos (en inglés: <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>) del Instituto Nacional del Cáncer (del inglés, National Cancer Institute) de los EE.UU. (NCI-CTCAE).		

Modificaciones de la dosis para interacciones farmacológicas específicas

Inhibidores potentes o moderados del CYP3A administrados concomitantemente

Pacientes adultos

Acta No. 05 de 2022 SEMNNMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



El uso concomitante de inhibidores potentes o moderados del CYP3A y de Rozlytrek en adultos se debe evitar o limitar a 14 días o menos. Si no se puede evitar el uso concomitante de inhibidores potentes o moderados del CYP3A, se debe reducir la dosis de Rozlytrek hasta una dosis de 100 mg una vez al día en el caso de los inhibidores potentes del CYP3A y hasta una dosis de 200 mg una vez al día en el caso de los inhibidores moderados del CYP3A.

Después de retirar los inhibidores potentes o moderados del CYP3A administrados concomitantemente, se puede reanudar el tratamiento con Rozlytrek en la dosis que se tomaba antes de iniciar el tratamiento con el inhibidor potente o moderado del CYP3A. En el caso de los inhibidores del CYP3A4 con una semivida prolongada, puede ser necesario un periodo de reposo farmacológico.

Pacientes pediátricos

Se debe evitar el uso concomitante de inhibidores potentes o moderados del CYP3A y de Rozlytrek en los pacientes pediátricos.

Inductores del CYP3A administrados concomitantemente

Se debe evitar la administración concomitante de inductores del CYP3A y de Rozlytrek en pacientes adultos y pediátricos.

Pautas posológicas especiales

Uso en pediatría

Los pacientes pediátricos han de ser capaces de tragar sin masticar las cápsulas de Rozlytrek. La posología en los pacientes se basa en la superficie corporal (mg/m²), con una dosis diaria máxima de 600 mg (véase la posología en pacientes pediátricos en la tabla 1).

Uso en geriatría

No es necesario ajustar la dosis de Rozlytrek en pacientes ≥ 65 años.

Disfunción renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con disfunción renal leve o moderada. No se han estudiado la seguridad ni la eficacia de Rozlytrek en pacientes con disfunción renal grave. Sin embargo, dado que la eliminación del entrectinib por vía renal es insignificante, no es necesario ajustar la dosis en caso de disfunción renal grave.

Disfunción hepática

No se han estudiado la seguridad ni la eficacia de Rozlytrek en pacientes con disfunción hepática.

Otras poblaciones especiales de pacientes

Acta No. 05 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La salud
es de todos

Minsalud

Etnias

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes de diferentes etnias

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto allegado mediante radicado No. 20211195228
- Información para prescribir allegado mediante radicado No. 20211195228

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que, con una muestra tan pequeña de pacientes y tanta variedad de tumores incluidos en la información allegada, no hay elementos suficientes para demostrar la eficacia de este principio activo. Los desenlaces principales son de carácter subrogados que necesitan complementarse con el estudio de desenlaces de relevancia clínica en estudios fase III que incluyan sobrevida global y calidad de vida. Hay discordancia en los tiempos reportados entre las medianas de seguimiento para las variables de eficacia y las variables de seguridad. Las indicaciones solicitadas no reflejan los criterios de exclusión de los estudios presentados. Por todo lo anterior, la Sala considera que el interesado debe allegar información clínica adicional con estudios confirmatorios que incluyan mayor número de pacientes y mayor tiempo de seguimiento, ajustando la indicación a los criterios incluidos en los ensayos clínicos.

3.1.1.11. ROZLYTREK CÁPSULAS DURAS 200MG

Expediente : 20212494
Radicado : 20211200446
Fecha : 01/10/2021
Interesado : Productos Roche. S.A

Composición:

Cada cápsula dura contiene 200 mg de Entrectinib

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Indicaciones:

Acta No. 05 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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





Tumores sólidos

Rozlytrek está indicado como tratamiento de pacientes adultos y pediátricos con tumores sólidos localmente avanzados o metastásicos con fusión del gen del receptor tirosina-cinasa neurotrófico (NTRK) que hayan presentado progresión tras recibir tratamientos previos, o como tratamiento inicial cuando no haya tratamientos convencionales aceptables.

Carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM)

Rozlytrek está indicado como tratamiento de pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico con reordenamiento del protooncogén del receptor tirosina-cinasa ROS1.

Contraindicaciones:

Rozlytrek está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al entrectinib o a cualquiera de sus excipientes.

Precauciones y advertencias:

Insuficiencia cardíaca congestiva

Se han notificado casos de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) en los ensayos clínicos realizados con Rozlytrek. Estas reacciones se observaron en pacientes con o sin antecedentes de cardiopatía y se resolvieron al administrarse tratamiento con diuréticos o al reducir la dosis o interrumpir la administración de Rozlytrek.

En los pacientes con síntomas o con factores de riesgo de ICC conocidos, se debe evaluar la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) antes de iniciar el tratamiento con Rozlytrek. Los pacientes tratados con Rozlytrek deben someterse a una vigilancia estricta, y los que presenten signos y síntomas de ICC, como disnea o edema, deben ser evaluados y tratados según proceda desde el punto de vista clínico.

Según sea la intensidad de la ICC, el tratamiento con Rozlytrek debe modificarse tal como se describe en la tabla 4 del apartado Posología y forma de administración.

Trastornos cognitivos

En ensayos clínicos con Rozlytrek, se han notificado casos de trastornos cognitivos, como confusión, cambios del estado mental, deterioro de la memoria y alucinaciones (véase Reacciones adversas). Se debe vigilar a los pacientes para detectar signos de cambios cognitivos.

Acta No. 05 de 2022 SEMNNMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Según sea la intensidad del trastorno cognitivo, el tratamiento con Rozlytrek debe modificarse tal como se describe en la tabla 4 del apartado Posología y forma de administración.

Se debe advertir a los pacientes acerca de la posibilidad de que aparezcan cambios cognitivos con el tratamiento con Rozlytrek. A los pacientes que presenten síntomas de trastornos cognitivos se les debe advertir que no conduzcan ni utilicen máquinas hasta que se resuelvan los síntomas.

Fracturas

Rozlytrek aumenta el riesgo de fracturas (véase la descripción de las reacciones adversas específicas). Se debe evaluar cuanto antes a los pacientes con signos o síntomas de fracturas (por ejemplo, dolor, alteraciones de la movilidad, deformidad). En los pacientes adultos, algunas fracturas se producen en caso de caída o de traumatismo en la zona afectada, mientras que en los pacientes pediátricos las fracturas se han registrado en pacientes con traumatismos mínimos o sin traumatismo alguno. No hay datos acerca de los efectos de Rozlytrek sobre la consolidación de fracturas conocidas y el riesgo de aparición de futuras fracturas. En la mayoría de los pacientes pediátricos se mantuvo el tratamiento con Rozlytrek y se produjo la consolidación de la fractura.

Prolongación del intervalo QT

En pacientes tratados con Rozlytrek en ensayos clínicos, se han observado casos de prolongación del intervalo QT.

Se debe evitar el uso de Rozlytrek en pacientes con síndrome del intervalo QT prolongado congénito y en los pacientes que tomen medicamentos que se sepa que prolongan el intervalo QT. Se recomienda hacer una evaluación ECG al inicio y controlar periódicamente los ECG y los electrolitos.

Según sea la intensidad de la prolongación del intervalo QTc, el tratamiento con Rozlytrek debe modificarse tal como se describe en la tabla 4 del apartado Posología y forma de administración.

Toxicidad embriofetal

Dados los resultados de estudios en animales, Rozlytrek puede producir daño fetal si se administra a una mujer embarazada. Cuando se administró a ratas preñadas, Rozlytrek produjo toxicidad materna y para el desarrollo con exposiciones que eran 2,3 veces superiores a la exposición en el ser humano (según el ABC) con la dosis recomendada.

Se advertirá a las mujeres que estén recibiendo Rozlytrek de la posibilidad de daño para el feto. Las pacientes con capacidad de procrear deben usar métodos anticonceptivos sumamente eficaces durante el tratamiento y en las 5 semanas siguientes a la última dosis de Rozlytrek.

Acta No. 05 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Rozlytrek puede influir en la capacidad para conducir y utilizar máquinas. A los pacientes que presenten reacciones adversas cognitivas, síncope, visión borrosa o mareo durante el tratamiento con Rozlytrek, se les debe advertir que no conduzcan ni utilicen máquinas hasta que se resuelvan los síntomas.

Uso en poblaciones especiales

Mujeres y hombres con capacidad de procrear

Fecundidad

Ver Trastornos de la fecundidad.

Prueba de embarazo

Antes de comenzar el tratamiento con Rozlytrek, las pacientes con capacidad de procrear deben hacerse una prueba de embarazo bajo supervisión médica.

Anticoncepción

Las pacientes con capacidad de procrear deben usar métodos anticonceptivos sumamente eficaces durante el tratamiento y en las 5 semanas siguientes a la última dosis de Rozlytrek. Dada la posibilidad de genotoxicidad, los pacientes de sexo masculino con parejas de sexo femenino con capacidad de procrear deben usar métodos anticonceptivos sumamente eficaces durante el tratamiento y en los 3 meses posteriores a la última dosis de Rozlytrek.

Embarazo

Se debe advertir a las pacientes con capacidad de procrear que eviten el embarazo mientras sigan tratamiento con Rozlytrek. No hay datos disponibles sobre el uso de Rozlytrek en embarazadas. Dados los resultados de los estudios con entrectinib en animales y su mecanismo de acción, Rozlytrek puede causar daños fetales cuando se administra a embarazadas. Se advertirá a los pacientes que estén recibiendo Rozlytrek de la posibilidad de daño para el feto.

Se debe indicar a las pacientes que se pongan en contacto con el médico si se quedan embarazadas.

Parto

No se ha determinado la seguridad del uso de Rozlytrek durante el parto.

Lactancia

No se sabe si el entrectinib o sus metabolitos se excretan en la leche humana. No se ha realizado ningún estudio para evaluar los efectos de Rozlytrek en la producción de leche o su presencia en la leche materna. Puesto que no se conoce si existe posibilidad de daño

Acta No. 05 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



para el lactante amamantado, se debe advertir a las madres que dejen de amamantar durante el tratamiento con Rozlytrek.

Uso en pediatría

Se han estudiado la seguridad y la eficacia de Rozlytrek en pacientes pediátricos. Además, el uso de Rozlytrek en pacientes pediátricos está respaldado por la extrapolación a la población pediátrica de los datos indicativos obtenidos en ensayos clínicos en adultos, la cual se basa en los datos farmacocinéticos poblacionales que demuestran que la exposición al fármaco es similar en los pacientes adultos y los pacientes pediátricos.

Rozlytrek se ha asociado a una incidencia mayor de fracturas esqueléticas en los pacientes pediátricos en comparación con los pacientes adultos.

Uso en geriatría

No se han observado diferencias en la seguridad ni en la eficacia entre los pacientes ≥ 65 años y los pacientes más jóvenes. No es necesario ajustar la dosis en los pacientes ≥ 65 años.

Disfunción renal

Dados los resultados del análisis farmacocinético poblacional, no es necesario ajustar la dosis en los pacientes con disfunción renal leve o moderada. No se han estudiado la seguridad ni la eficacia de Rozlytrek en pacientes con disfunción renal grave.

Disfunción hepática

No se han estudiado la seguridad ni la eficacia de Rozlytrek en pacientes con disfunción hepática.

Reacciones adversas:

Ensayos clínicos

Resumen del perfil de seguridad

En el programa de desarrollo clínico de Rozlytrek, un total de 504 pacientes recibieron Rozlytrek en 4 ensayos clínicos (ALKA, STARTRK-1, STARTRK-2 y STARTRK-NG). La seguridad de Rozlytrek se evaluó en un análisis conjunto de estos 4 ensayos clínicos. La mediana de la duración de la exposición a Rozlytrek fue de 5,5 meses.

La seguridad de Rozlytrek en pacientes adultos se ha evaluado en un total de 475 pacientes con tumores con fusión de NTRK, reordenamiento de ROS1 o reordenamiento de ALK en los estudios ALKA, STARTRK-1 y STARTRK-2.

Acta No. 05 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La seguridad de Rozlytrek se ha evaluado en 29 pacientes pediátricos con tumores sólidos (27 pacientes incluidos en el estudio STARTRK-NG y 2 pacientes incluidos en el estudio STARTRK-2). De ellos, 1 paciente era menor de 1 año, 21 pacientes tenían de 2 a 11 años y 7 pacientes tenían de 12 a 17 años.

Resumen tabulado de las reacciones adversas registradas en ensayos clínicos

En la tabla 5 se presenta un resumen de las reacciones adversas (RA) registradas en pacientes adultos y pediátricos tratados con Rozlytrek. Las reacciones adversas registradas en ensayos clínicos se enumeran por categoría del MedDRA de órgano, aparato o sistema afectado (en inglés: system organ class [SOC]). Se han utilizado las siguientes categorías de frecuencia: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1000$), muy rara ($< 1/10\,000$).

Tabla 5 Resumen de las reacciones adversas que se registraron en pacientes tratados con Rozlytrek en ensayos clínicos (población del análisis conjunto de la seguridad)

Acta No. 05 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742 2121

www.invima.gov.co



Categoría de órgano, aparato o sistema Reacción adversa	Rozlytrek N = 504		Categoría de frecuencia (Todos los grados)
	Todos los grados (%)	Grado ≥3 (%)	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
Fatiga ¹⁴	45,0	5,0	Muy frecuente
Edema ⁶	37,3	1,4	Muy frecuente
Dolor ⁷	24,4	1,6	Muy frecuente
Pirexia	20,0	0,8	Muy frecuente
Trastornos gastrointestinales			
Estreñimiento	42,9	0,4	Muy frecuente
Diarrea	33,5	2,6	Muy frecuente
Náuseas	32,1	0,8	Muy frecuente
Vómitos	23,2	1,2	Muy frecuente
Dolor abdominal	11,1	0,6	Muy frecuente
Disfagia	10,1	0,4	Muy frecuente
Trastornos del sistema nervioso			
Disgeusia	42,3	0,4	Muy frecuente
Mareo ⁵	39,7	1,2	Muy frecuente
Disestesia ³	29,0	0,2	Muy frecuente
Trastornos cognitivos ¹	24,2	4,4	Muy frecuente
Cefalea	17,5	1,0	Muy frecuente
Neuropatía sensitiva periférica ²	15,7	1,0	Muy frecuente
Ataxia ⁴	15,7	0,8	Muy frecuente
Trastornos del sueño ¹⁶	13,5	0,4	Muy frecuente
Trastornos del estado de ánimo ¹⁷	9,1	0,6	Frecuente
Síncope	4,6	3,0	Frecuente
Trastornos respiratorios			
Disnea	27,0	5,8*	Muy frecuente
Tos	21,4	0,6	Muy frecuente
Trastornos de la sangre			
Anemia	28,2	9,7	Muy frecuente
Neutropenia ¹⁰	11,3	4,4	Muy frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			
Peso aumentado	26,4	7,3	Muy frecuente
Apetito disminuido	11,9	0,2	Muy frecuente
Hiperuricemia	9,1	1,8	Frecuente
Deshidratación	7,9	1,0	Frecuente
Síndrome de lisis tumoral	0,2	0,2*	Poco frecuente

Acta No. 05 de 2022 SEMNNMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742 2121

www.invima.gov.co



Trastornos renales y urinarios			
Creatinina en sangre elevada	25,4	0,6	Muy frecuente
Trastornos musculoesqueléticos			
Mialgia	19,6	0,6	Muy frecuente
Artralgia	19,0	0,6	Muy frecuente
Debilidad muscular	12,3	1,2	Muy frecuente
Fracturas ¹¹	6,2	2,4	Frecuente
Trastornos hepatobiliares			
AST elevada	17,5	3,6	Muy frecuente
ALT elevada	16,1	3,4	Muy frecuente
Infecciones e infestaciones			
Infección pulmonar ⁸	13,1	6,0*	Muy frecuente
Infección urinaria	12,7	2,6	Muy frecuente
Trastornos oculares			
Visión borrosa ¹³	11,9	0,4	Muy frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
Erupción ¹²	11,5	1,4	Muy frecuente
Trastornos vasculares			
Hipotensión ¹⁵	16,5	2,4	Muy frecuente
Trastornos cardíacos			
Insuficiencia cardíaca congestiva ⁹	3,0	2,2	Frecuente
QT prolongado	2,0	0,6	Frecuente

ALT: alanina-transaminasa; AST: aspartato-transaminasa.

* Grados 3-5, incluidas las reacciones adversas mortales (incluidas 2 reacciones de neumonía, 2 reacciones de disnea y 1 reacción de síndrome de lisis tumoral).

¹ Incluye los siguientes términos preferentes: trastorno cognitivo, estado confusional, trastorno de la atención, deterioro de la memoria, amnesia, cambios del estado mental, alucinación, delirio, «alucinación visual» y trastorno mental.

² Incluye los siguientes términos preferentes: neuralgia, neuropatía periférica, neuropatía motora periférica, neuropatía sensitiva periférica.

³ Incluye los siguientes términos preferentes: parestesia, hiperestesia, hipoestesia, disestesia.

⁴ Incluye los siguientes términos preferentes: ataxia, trastorno del equilibrio, alteraciones de la marcha.

⁵ Incluye los siguientes términos preferentes: mareo, vértigo, mareo postural.

⁶ Incluye los siguientes términos preferentes: edema facial, retención de líquidos, edema generalizado, edema localizado, edema, edema periférico, hinchazón periférica.

⁷ Incluye los siguientes términos preferentes: dolor de espalda, dolor de cuello, dolor torácico musculoesquelético, dolor musculoesquelético, dolor en una extremidad.

⁸ Incluye los siguientes términos preferentes: bronquitis, infección respiratoria de vías bajas, infección pulmonar, neumonía, infección respiratoria, infección respiratoria de vías altas.

⁹ Incluye los siguientes términos preferentes: insuficiencia ventricular derecha aguda, insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia ventricular derecha crónica, fracción de eyección disminuida, edema pulmonar.

¹⁰ Incluye los siguientes términos preferentes: neutropenia, recuento de neutrófilos disminuido.

¹¹ Incluye los siguientes términos preferentes: fractura de húmero, fractura de pie, fractura de tobillo, fractura del cuello femoral, fractura por sobrecarga, fractura de peroné, fractura, fractura de costilla, fractura de la columna vertebral, fractura de muñeca, fractura de fémur, fractura patológica.

¹² Incluye los siguientes términos preferentes: erupción, erupción maculopapulosa, erupción pruriginosa, erupción eritematosa, erupción papulosa.

¹³ Incluye los siguientes términos preferentes: diplopía, visión borrosa, alteración visual.

¹⁴ Incluye los siguientes términos preferentes: fatiga, astenia.

¹⁵ Incluye los siguientes términos preferentes: hipotensión, hipotensión ortostática.



¹⁶ Incluye los siguientes términos preferentes: hipersomnia, insomnio, trastorno del sueño, somnolencia.

¹⁷ Incluye los siguientes términos preferentes: ansiedad, labilidad afectiva, trastorno afectivo, agitación, estado de ánimo deprimido, estado de ánimo eufórico, estado de ánimo alterado, cambios del estado de ánimo, irritabilidad, depresión, trastorno depresivo persistente, retraso psicomotor.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Trastornos cognitivos

Se han notificado diversos síntomas cognitivos en ensayos clínicos. Corresponden a eventos notificados como se indica a continuación: trastornos cognitivos (6,3%), estado confusional (7,3%), trastorno de la atención (3,8%), deterioro de la memoria (4,2%), amnesia (2,8%), cambios en el estado mental (1,2%), alucinación (1,0%), delirio (0,8%), alucinación visual (0,4%) y trastorno mental (0,2%). Se notificaron eventos de grado 3 en el 4,4% de los pacientes. En la población pediátrica, el 3,4% (1/29) de los pacientes pediátricos presentaron un trastorno de la atención de grado 1 de intensidad. Los pacientes con metástasis encefálicas al inicio presentaron estos eventos con mayor frecuencia (29,7%) en comparación con los que no mostraban metástasis encefálicas al inicio (23,1%).

Fracturas

Presentaron fracturas el 5,3% (N = 475) de los pacientes adultos y el 20,7% (N = 29) de los pacientes pediátricos. En general, la evaluación de la implicación del tumor en el lugar de la fractura fue inadecuada; sin embargo, en algunos pacientes se notificaron alteraciones radiológicas posiblemente indicativas de la implicación del tumor. Tanto en los pacientes adultos como en los pediátricos, la mayoría de las fracturas fueron de cadera u otras fracturas de la extremidad inferior (por ejemplo, del fémur o de la diáfisis tibial). Dos pacientes pediátricos presentaron fracturas del cuello femoral bilaterales. En ningún paciente se retiró Rozlytrek debido a las fracturas.

En pacientes adultos, algunas fracturas se produjeron en el contexto de una caída o de otro traumatismo en la zona afectada. La mediana del tiempo transcurrido hasta la fractura fue de 3,42 meses (intervalo: 0,26-18,5 meses) en los adultos.

Se interrumpió la administración de Rozlytrek debido a fracturas en el 36,0% de los pacientes adultos que presentaron fracturas.

En los pacientes pediátricos, todas las fracturas tuvieron lugar en pacientes con traumatismos mínimos o sin traumatismos. La mediana del tiempo transcurrido hasta la fractura fue de 3,38 meses (intervalo: 1,77-7,39 meses) en los pacientes pediátricos. Se interrumpió la administración de Rozlytrek debido a fracturas en el 33,3% de los pacientes pediátricos que presentaron fracturas.

Ataxia

Acta No. 05 de 2022 SEMNNMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Se notificaron casos de ataxia (incluidos eventos de ataxia, trastorno del equilibrio y alteraciones de la marcha) en el 15,7% de los pacientes. La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio de la ataxia fue de 0,36 meses (intervalo: 0,03- 28,19 meses) y la mediana de la duración fue de 0,66 meses (intervalo: 0,03- 11,99 meses). La mayoría de los pacientes (67,1%) se recuperaron de la ataxia. En los pacientes ancianos se observaron eventos adversos relacionados con la ataxia con más frecuencia (23,8%) que en los pacientes menores de 65 años (12,8%).

Síncope

Se notificaron eventos de síncope en el 4,6% de los pacientes. En algunos pacientes, se han registrado casos de síncope con hipotensión, deshidratación o prolongación del intervalo QT concomitantes y en otros pacientes no se notificaron otras afecciones relacionadas concomitantes.

Prolongación del intervalo QTc

De los 504 pacientes que recibieron entrectinib en ensayos clínicos, 17 (4,0%) pacientes que contaban con al menos una evaluación ECG posterior al inicio presentaron una prolongación del intervalo QTcF de >60 ms tras iniciar el tratamiento con entrectinib y 12 (2,8%) pacientes tenían un intervalo QTcF mayor o igual que 500 ms.

Neuropatía sensitiva periférica

La neuropatía sensitiva periférica se registró en el 15,7% de los pacientes. La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio fue de 0,49 meses (intervalo: 0,03- 20,93 meses) y la mediana de la duración fue de 0,76 meses (intervalo: 0,07- 6,01 meses). La mayoría de los pacientes (55,7%) se recuperaron de la neuropatía periférica.

Trastornos oculares

Los trastornos oculares notificados en ensayos clínicos incluyeron eventos de visión borrosa (8,5%), diplopía (2,6%) y alteración visual (1,6%). La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio de los trastornos oculares fue de 1,87 meses (intervalo: 0,03- 21,59 meses). La mediana de la duración de los trastornos oculares fue de 1,02 meses (intervalo: 0,03-14,49 meses). La mayoría de los pacientes (61,7%) se recuperaron de los eventos de trastornos oculares.

Alteraciones analíticas

La siguiente tabla muestra las variaciones respecto al inicio surgidas durante el tratamiento en alteraciones analíticas registradas en pacientes tratados con Rozlytrek en los 4 ensayos clínicos.

Acta No. 05 de 2022 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Tabla 6 Rozlytrek Variaciones respecto al inicio surgidas durante el tratamiento en alteraciones analíticas clave.

Alteración analítica ¹	Rozlytrek Grado NCI-CTCAE N = 504 ²	
	Variación respecto al inicio Todos los grados (%)	Variación desde el valor inicial hasta un grado 3 o 4 (%) ³
Análisis bioquímico		
Creatinina en sangre elevada	94,8	3,1
Hiperuricemia	50,8	6,8
AST elevada	43,3	3,3
ALT elevada	38,4	3,1
Análisis hematológico		
Cifra de neutrófilos disminuida	27,8	6,3
Hemoglobina disminuida	65,7	9,2
ALT: alanina-transaminasa; AST: aspartato-transaminasa. ¹ Se basa en el número de pacientes con valores iniciales disponibles y al menos un valor obtenido durante el tratamiento. ² Creatinina en sangre: N = 480; AST: N = 478; ALT: N = 479; hiperuricemia: N = 382; neutrófilos: N = 457; hemoglobina: N = 487. ³ Pacientes que presentaron variaciones desde valores iniciales de grado 0-2 hasta valores después del inicio de grado 3 o grado 4 en algún momento.		

Experiencia poscomercialización
No procede.

Interacciones:

Efectos del entrectinib sobre otros fármacos

Sustratos del CYP

Considerando los estudios in vitro en microsomas hepáticos humanos, el entrectinib muestra capacidad de inhibición del CYP3A.

Los resultados de estudios in vitro indican que ni el entrectinib ni su principal metabolito activo (M5) inhiben el CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 o CYP2D6 con concentraciones de interés clínico.

Acta No. 05 de 2022 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Los resultados de estudios in vitro indican que el entrectinib es un inductor débil del CYP3A y del CYP2C8/9.

En un estudio clínico, la administración concomitante de múltiples dosis de entrectinib y midazolam, un prototipo de sustrato del CYP3A, aumentó la exposición sistémica al midazolam en un 50% aproximadamente, lo que indica un efecto inhibitor débil del entrectinib sobre el metabolismo del midazolam (el cociente de medias geométricas [CMG] del $ABC_{0-\infty}$ (IC90%) con/sin entrectinib fue del 150% [129%; 173%]).

Por consiguiente, no es preciso ajustar la dosis cuando se administre Rozlytrek junto con sustratos del CYP3A.

Sustratos de la P-gp

Datos obtenidos in vitro indican que el entrectinib tiene capacidad inhibidora de la P-gp.

En un estudio clínico, la administración concomitante de una dosis oral única de entrectinib con digoxina, un prototipo de sustrato de la P-gp, aumentó la $C_{máx}$ de la digoxina aproximadamente en un 28% y la exposición global en aproximadamente un 18% (el CMG con/sin entrectinib de la $C_{máx}$ (IC90%) fue del 128% [98,2%; 167%] y del $ABC_{0-\infty}$ (IC90%) fue del 118% [106%; 132%]). El aclaramiento renal de la digoxina fue similar cuando se administró sola y cuando se administró junto con entrectinib, lo que indica que el entrectinib tiene un efecto mínimo sobre el aclaramiento renal de la digoxina.

Estos resultados indican que el entrectinib es un inhibidor débil de la P-gp y que no existe ninguna interacción de interés clínico entre la digoxina, como sustrato de la P-gp, y el entrectinib. Por consiguiente, no es preciso ajustar la dosis cuando se administre Rozlytrek junto con sustratos de la P-gp.

Sustratos de la BCRP

Al igual que con la P-gp, en estudios in vitro se observó una inhibición leve de la BCRP. Dado que no se observó ninguna interacción de interés clínico con la digoxina, un sustrato de la P-gp, no se prevé que haya interacciones con la BCRP.

No es necesario ajustar la dosis cuando se administre Rozlytrek junto con sustratos de la BCRP.

Sustratos de otros transportadores

Datos obtenidos in vitro indican que el entrectinib tiene capacidad inhibidora débil del polipéptido transportador de aniones orgánicos (en inglés: organic aniontransporting polypeptide [OATP]) 1B1 y de la proteína 1 de expulsión de múltiples fármacos y toxinas (en inglés: multidrug and toxin extrusion 1 protein [MATE1]).

Acta No. 05 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Anticonceptivos orales

Una simulación farmacocinética con base fisiológica de los efectos de la administración concomitante de múltiples dosis orales de entrectinib junto con etinilestradiol, un anticonceptivo oral, predijo la ausencia de interacciones farmacológicas. El CMG con/sin entrectinib del $ABC_{0-\infty}$ (IC90%) fue del 112% (111%; 113%) y de la $C_{máx}$ (IC90%) fue del 112% (111%; 113%).

Por tanto, Rozlytrek puede administrarse concomitantemente con anticonceptivos orales.

Efectos de otros fármacos sobre el entrectinib

Según datos obtenidos in vitro, el CYP3A4 es la principal enzima que interviene en el metabolismo del entrectinib y en la formación de su principal metabolito activo, M5.

Inductores del CYP3A

La administración concomitante de múltiples dosis orales de rifampicina, un inductor potente del CYP3A, junto con una dosis oral única de entrectinib redujo la exposición sistémica al entrectinib en un 77%. El CMG con/sin rifampicina del $ABC_{0-\infty}$ (IC90%) fue del 23,3% (18,4%; 29,5%) y de la $C_{máx}$ (IC90%) fue del 44,4% (35,3%; 55,9%).

Se debe evitar la administración concomitante de Rozlytrek con inductores del CYP3A.

Inhibidores del CYP3A

La administración concomitante de una dosis oral única de entrectinib con múltiples dosis orales de itraconazol, un inhibidor potente del CYP3A4, aumentó la exposición sistémica al entrectinib en un 500%. El CMG con/sin itraconazol del $ABC_{0-\infty}$ (IC90%) fue del 604% (454%; 804%) y de la $C_{máx}$ (IC90%) fue del 173% (137%; 218%).

La administración concomitante de inhibidores potentes o moderados del CYP3A (incluidos, entre otros, los antimicóticos y los antirretrovirales) con Rozlytrek debe evitarse o limitarse a 14 días. Si no puede evitarse el uso concomitante, es necesario ajustar la dosis de Rozlytrek tal como se describe en el apartado Posología y forma de administración.

Medicamentos que aumentan el pH gástrico

La hidrosolubilidad del entrectinib in vitro depende del pH. En un estudio clínico, la administración de entrectinib con lansoprazol (un inhibidor de la bomba de protones) dio lugar a una disminución del 25% en la exposición sistémica al entrectinib, que carece de interés clínico. El CMG con/sin lansoprazol del $ABC_{0-\infty}$ (IC90%) fue del 74,5% (64,7%; 85,9%) y de la $C_{máx}$ (IC90%) fue del 76,5% (67,6%; 86,6%).

Acta No. 05 de 2022 SEMNNMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis cuando Rozlytrek se administre junto con inhibidores de la bomba de protones u otros fármacos que aumenten el pH gástrico (por ejemplo: antihistamínicos H2 o antiácidos).

Efecto de transportadores en la disposición (distribución, metabolismo y eliminación) del entrectinib

Considerando el cociente de concentración en el encéfalo respecto al plasma ($\geq 0,6$) in vivo en el estado de equilibrio en la rata y el perro, así como la ausencia de sensibilidad a un inhibidor de la P-gp in vitro en un ensayo en células que expresaban la P-gp, se considera que el entrectinib es un mal sustrato de la P-gp.

M5 es un sustrato de la P-gp.

El entrectinib no es sustrato de la BCRP, pero M5 sí lo es. Ni el entrectinib ni M5 son sustratos de OATP1B1 o de OATP1B3.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Instrucciones generales

Selección de los pacientes

Tumores sólidos

Para seleccionar a los pacientes con tumores sólidos localmente avanzados o metastásicos con fusión de NTRK es necesario emplear un ensayo validado.

Antes de iniciar el tratamiento con Rozlytrek, se debe confirmar que el CPNM presenta fusión de NTRK.

CPNM

Para seleccionar a los pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico con reordenamiento de ROS1 es necesario utilizar un ensayo validado. Antes de iniciar el tratamiento con Rozlytrek, se debe confirmar que el CPNM presenta reordenamiento de ROS1.

Posología

Las cápsulas duras de Rozlytrek pueden tomarse con o sin alimentos, deben tragarse sin masticarlas, y no deben abrirse ni disolverse.

Pacientes adultos

Acta No. 05 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La dosis recomendada de Rozlytrek para los adultos es de 600 mg administrados por vía oral, una vez al día.

Pacientes pediátricos

La dosis recomendada de Rozlytrek para los pacientes pediátricos que puedan tragar cápsulas es de 300 mg/m² por vía oral, una vez al día (v. tabla 1).

Tabla 1: Posología recomendada para los pacientes pediátricos

Superficie corporal (SC)	Dosis administrada una vez al día
0,43-0,50 m ²	100 mg
0,51-0,80 m ²	200 mg
0,81-1,10 m ²	300 mg
1,11-1,50 m ²	400 mg
≥1,51 m ²	600 mg

Duración del tratamiento

Se recomienda que los pacientes sean tratados con Rozlytrek hasta la progresión del cáncer o la aparición de toxicidad inaceptable.

Dosis diferidas u omitidas

Si se omite una dosis prevista de Rozlytrek, el paciente puede tomarla salvo que falten 12 horas o menos para la siguiente dosis prevista. Si se producen vómitos inmediatamente después de tomar una dosis de Rozlytrek, el paciente puede repetir esa dosis.

Modificaciones de la dosis

El manejo de los eventos adversos puede requerir la interrupción temporal de la administración, la reducción de la dosis o la retirada del tratamiento con Rozlytrek, de acuerdo con la evaluación que haga el médico prescriptor de la seguridad del paciente o la tolerabilidad.

Pacientes adultos

En los adultos, la dosis de Rozlytrek puede reducirse hasta en 2 ocasiones en función de la tolerabilidad. En la tabla 2 se presenta una recomendación general para la reducción de la dosis en los pacientes adultos. El tratamiento con Rozlytrek debe retirarse permanentemente si el paciente no tolera una dosis de 200 mg una vez al día.

Acta No. 05 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Tabla 2: Esquema de reducción de la dosis en pacientes adultos

Esquema de reducción de la dosis	Nivel de dosis
Dosis inicial	600 mg una vez al día
Primera reducción de la dosis	400 mg una vez al día
Segunda reducción de la dosis	200 mg una vez al día

Pacientes pediátricos

En la tabla 3 se presenta una recomendación específica para la reducción de la dosis en los pacientes pediátricos. En los pacientes pediátricos, la dosis de Rozlytrek puede reducirse hasta en 2 ocasiones en función de la tolerabilidad.

En algunos pacientes, se necesita un esquema de administración intermitente para conseguir la dosis pediátrica semanal total reducida recomendada. El tratamiento con Rozlytrek debe retirarse permanentemente si el paciente no tolera la dosis reducida más baja.

Tabla 3: Esquema de reducción de la dosis en pacientes pediátricos

Dosis inicial administrada una vez al día	Primera reducción de la dosis	Segunda reducción de la dosis
100 mg	100 mg, una vez al día durante 5 días a la semana [*]	100 mg, una vez al día durante 3 días a la semana ^{**}
200 mg	200 mg, una vez al día durante 5 días a la semana [*]	100 mg, una vez al día durante 5 días a la semana [*]
300 mg	200 mg una vez al día	100 mg una vez al día
400 mg	300 mg una vez al día	200 mg una vez al día durante 5 días a la semana [*]
600 mg	400 mg una vez al día	200 mg una vez al día
[*] 5 días a la semana: lunes, miércoles, viernes, sábado y domingo.		
^{**} 3 días a la semana: lunes, jueves y sábado.		

Modificaciones de la dosis en caso de reacciones adversas específicas

Acta No. 05 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742 2121

www.invima.gov.co



La salud
es de todos

Minsalud

En la tabla 4 se proporcionan recomendaciones sobre las modificaciones de la dosis de Rozlytrek en pacientes adultos y pediátricos que presenten reacciones adversas específicas.

Tabla 4: Modificaciones de las dosis recomendadas en caso de reacciones adversas específicas en pacientes adultos y pediátricos.

Acta No. 05 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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





Reacción adversa	Intensidad*	Modificación de la dosis
Anemia o neutropenia	Grado 3 o grado 4	Suspender la administración de Rozlytrek hasta alcanzar un grado ≤ 2 o los valores iniciales, luego reanudar el tratamiento con el mismo nivel de dosis o una dosis reducida, según sea necesario desde el punto de vista clínico.
Trastornos cognitivos	Grado ≥ 2	- Suspender la administración de Rozlytrek hasta alcanzar un grado ≤ 1 o los valores iniciales, luego reanudar el tratamiento con una dosis reducida. - Si el evento se repitiese, reducir la dosis de nuevo. - En caso de eventos prolongados, intensos o intolerables, retirar el tratamiento según proceda desde el punto de vista clínico.
Elevación de las transaminasas	Grado 3	- Suspender la administración de Rozlytrek hasta alcanzar un grado ≤ 1 o los valores iniciales. - Reanudar la administración con la misma dosis si la resolución tiene lugar en un plazo máximo de 4 semanas. - Suspender permanentemente la administración si la reacción adversa no se resuelve en un plazo máximo de 4 semanas. - Reanudar la administración con una dosis reducida en caso de eventos de grado 3 recidivantes que se resuelvan en un plazo máximo de 4 semanas.
	Grado 4	Suspender la administración de Rozlytrek hasta alcanzar un grado ≤ 1 o los valores iniciales.

Acta No. 05 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



		- Reanudar la administración con una dosis reducida si la resolución tiene lugar en un plazo máximo de 4 semanas. - Retirar permanentemente si la reacción adversa no se resuelve en un plazo máximo de 4 semanas. - Retirar permanentemente en caso de eventos de grado 4 recidivantes.
	Elevación de la concentración de ALT o AST >3 veces por encima del límite superior de la normalidad (LSN) con una elevación de la bilirrubina total >2 veces por encima del LSN en ausencia de colestasis o hemólisis	Retirar permanentemente Rozlytrek.
Hiperuricemia	Sintomática o de grado 4	- Instaurar tratamiento hipouricemiante. - Retirar Rozlytrek hasta que mejoren los signos o síntomas. - Reanudar la administración de Rozlytrek con la misma dosis o una dosis reducida.
Insuficiencia cardíaca congestiva	Grado 2 o 3	- Suspender la administración de Rozlytrek hasta alcanzar un grado ≤ 1. - Reanudar la administración con una dosis reducida.
	Grado 4	- Suspender la administración de Rozlytrek hasta alcanzar un grado ≤ 1. - Reanudar la administración con una dosis reducida o retirar, según proceda desde el punto de vista clínico.
Prolongación del intervalo QT	QTc de 481-500 ms	- Suspender la administración de Rozlytrek hasta alcanzar el valor inicial. - Reanudar la administración con la misma dosis.
	QTc >500 ms	Suspender la administración de Rozlytrek hasta que el



		intervalo QTc recupere el valor inicial. • Reanudar la administración con la misma dosis si se identifican y corrigen otros factores que puedan producir una prolongación del intervalo QT. • Reanudar la administración con una dosis reducida si no se identifican otros factores que puedan producir una prolongación del intervalo QT.
	Taquicardia ventricular en entorchado (<i>torsades de pointes</i>); taquicardia ventricular polimórfica; signos o síntomas de arritmia grave	• Retirar permanentemente Rozlytrek.
Otras reacciones adversas de trascendencia clínica	Grado 3 o 4	• Suspender la administración de Rozlytrek hasta que la reacción adversa se resuelva o hasta alcanzar un grado 1 o los valores iniciales. • Reanudar la administración con la misma dosis o una dosis reducida si la resolución tiene lugar en un plazo máximo de 4 semanas. • Considerar la retirada permanente si la reacción adversa no se resuelve en un plazo máximo de 4 semanas. • Retirar permanentemente en caso de eventos de grado 4 recidivantes.
* La intensidad se define conforme a los Criterios comunes de terminología para eventos adversos (en inglés: <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>) del Instituto Nacional del Cáncer (del inglés, National Cancer Institute) de los EE.UU. (NCI-CTCAE).		

Modificaciones de la dosis para interacciones farmacológicas específicas

Inhibidores potentes o moderados del CYP3A administrados concomitantemente

Pacientes adultos

Acta No. 05 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



El uso concomitante de inhibidores potentes o moderados del CYP3A y de Rozlytrek en adultos se debe evitar o limitar a 14 días o menos. Si no se puede evitar el uso concomitante de inhibidores potentes o moderados del CYP3A, se debe reducir la dosis de Rozlytrek hasta una dosis de 100 mg una vez al día en el caso de los inhibidores potentes del CYP3A y hasta una dosis de 200 mg una vez al día en el caso de los inhibidores moderados del CYP3A.

Después de retirar los inhibidores potentes o moderados del CYP3A administrados concomitantemente, se puede reanudar el tratamiento con Rozlytrek en la dosis que se tomaba antes de iniciar el tratamiento con el inhibidor potente o moderado del CYP3A. En el caso de los inhibidores del CYP3A4 con una semivida prolongada, puede ser necesario un periodo de reposo farmacológico.

Pacientes pediátricos

Se debe evitar el uso concomitante de inhibidores potentes o moderados del CYP3A y de Rozlytrek en los pacientes pediátricos.

Inductores del CYP3A administrados concomitantemente

Se debe evitar la administración concomitante de inductores del CYP3A y de Rozlytrek en pacientes adultos y pediátricos.

Pautas posológicas especiales

Uso en pediatría

Los pacientes pediátricos han de ser capaces de tragar sin masticar las cápsulas de Rozlytrek. La posología en los pacientes se basa en la superficie corporal (mg/m²), con una dosis diaria máxima de 600 mg (véase la posología en pacientes pediátricos en la tabla 1).

Uso en geriatría

No es necesario ajustar la dosis de Rozlytrek en pacientes ≥ 65 años.

Disfunción renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con disfunción renal leve o moderada. No se han estudiado la seguridad ni la eficacia de Rozlytrek en pacientes con disfunción renal grave. Sin embargo, dado que la eliminación del entrectinib por vía renal es insignificante, no es necesario ajustar la dosis en caso de disfunción renal grave.

Disfunción hepática

No se han estudiado la seguridad ni la eficacia de Rozlytrek en pacientes con disfunción hepática.

Otras poblaciones especiales de pacientes

Acta No. 05 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La salud
es de todos

Minsalud

Etnias

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes de diferentes etnias

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto allegado mediante radicado No. 20211200446
- Información para prescribir allegado mediante radicado No. 20211200446

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que, con una muestra tan pequeña de pacientes y tanta variedad de tumores incluidos en la información allegada, no hay elementos suficientes para demostrar la eficacia de este principio activo. Los desenlaces principales son de carácter subrogados que necesitan complementarse con el estudio de desenlaces de relevancia clínica en estudios fase III que incluyan sobrevida global y calidad de vida. Hay discordancia en los tiempos reportados entre las medianas de seguimiento para las variables de eficacia y las variables de seguridad. Las indicaciones solicitadas no reflejan los criterios de exclusión de los estudios presentados. Por todo lo anterior, la Sala considera que el interesado debe allegar información clínica adicional con estudios confirmatorios que incluyan mayor número de pacientes y mayor tiempo de seguimiento, ajustando la indicación a los criterios incluidos en los ensayos clínicos.

3.1.1.12. RECARBRIO®

Expediente : 20212212
Radicado : 20211197608
Fecha : 28/09/2021
Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S.

Composición:

Cada vial contiene:

530 mg de Imipenem monohidrato equivalente a 500 mg de Imipenem
530 mg de Cilastatina sódica equivalente a 500 mg de Cilastatina
263 mg de Relebactam monohidrato equivalente a 250 mg de Relebactam

Acta No. 05 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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





La salud
es de todos

Minsalud

Forma farmacéutica: Polvo para Solución para Infusión

Indicaciones:

RECARBRIO está indicado para el tratamiento de pacientes con las siguientes infecciones causadas por los microorganismos Gram negativos susceptibles señalados:

Neumonía bacteriana intrahospitalaria y neumonía bacteriana asociada a ventiladores mecánicos (HABP/VABP)

RECARBRIO está indicado en pacientes de 18 años de edad y más para el tratamiento de la neumonía bacteriana intrahospitalaria y la neumonía bacteriana asociada a ventiladores mecánicos (HABP/VABP por las siglas en inglés para hospital-acquired bacterial pneumonia and ventilator-associated bacterial pneumonia) causadas por el complejo de *Acinetobacter calcoaceticusbaumannii*, *Citrobacter freundii*, *Citrobacter koseri*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella aerogenes*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Serratia marcescens*.

Infecciones complicadas del tracto urinario (cUTI), incluyendo pielonefritis

RECARBRIO está indicado en pacientes de 18 años de edad y más que tienen opciones de tratamiento alternativo limitadas o ninguna para el tratamiento de infecciones complicadas del tracto urinario (cUTI, por las siglas en inglés para complicated urinary tract infections), incluyendo pielonefritis causadas por *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella aerogenes*, *Klebsiella pneumoniae* y *Pseudomonas aeruginosa*.

Infecciones intraabdominales complicadas (cIAI)

RECARBRIO está indicado en pacientes de 18 años de edad y más que tienen opciones de tratamiento alternativo limitadas o ninguna para el tratamiento de infecciones intraabdominales complicadas (cIAI, por las siglas en inglés para complicated intra-abdominal infections) causadas por *Bacteroides caccae*, *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides ovatus*, *Bacteroides stercoris*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteroides uniformis*, *Bacteroides vulgatus*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Fusobacterium nucleatum*, *Klebsiella aerogenes*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Parabacteroides distasonis* y *Pseudomonas aeruginosa*.

Uso: Con el fin de disminuir el desarrollo de bacterias resistentes a fármacos y mantener la efectividad de RECARBRIO y otros antibacterianos, RECARBRIO debe utilizarse solamente para tratar o prevenir infecciones de las que se haya probado o se sospeche fuertemente que son causadas por bacterias susceptibles. Cuando esté disponible información del cultivo y de susceptibilidad, ésta debe ser considerada al seleccionar o modificar el tratamiento antibacteriano. En ausencia de dicha información, los patrones de

Acta No. 05 de 2022 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742 2121

www.invima.gov.co





La salud
es de todos

Minsalud

epidemiología y susceptibilidad locales pueden contribuir a la selección empírica del tratamiento.

Contraindicaciones:

RECARBRIO está contraindicado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad grave (reacción alérgica sistémica grave, como anafilaxia) a cualquier componente de RECARBRIO o antecedentes de hipersensibilidad grave a agentes antibacterianos beta lactámicos.

Precauciones y advertencias:

Reacciones de hipersensibilidad

Se han notificado reacciones graves y ocasionalmente fatales de hipersensibilidad (anafilácticas) en pacientes que reciben tratamiento con beta lactámicos. Es más probable que estas reacciones ocurran en individuos con antecedentes de sensibilidad a múltiples alérgenos. Antes de iniciar el tratamiento con RECARBRIO, debe hacerse un interrogatorio cuidadoso con respecto a reacciones previas de hipersensibilidad a carbapenémicos, penicilinas, cefalosporinas, otros beta lactámicos y otros alérgenos. Si aparece una reacción alérgica a RECARBRIO, interrumpa el tratamiento inmediatamente.

Sistema nervioso central

Se han reportado experiencias adversas del SNC, como convulsiones, estados de confusión y actividad mioclónica durante el tratamiento con imipenem/cilastatina, un componente de RECARBRIO, especialmente cuando se excedieron las dosis recomendadas de imipenem. Estas experiencias han sido reportadas más comúnmente en pacientes con trastornos del SNC (p. ej., lesiones cerebrales o antecedentes de convulsiones) y/o función renal comprometida.

Mayor potencial de convulsiones debido a interacción con ácido valproico

No se recomienda el uso simultáneo de RECARBRIO y ácido valproico/divalproex sódico. Deben considerarse antibacterianos distintos a los carbapenémicos para el tratamiento de infecciones en pacientes cuyas convulsiones están bien controladas con ácido valproico o divalproex sódico. Si es necesaria la administración de RECARBRIO, debe considerarse tratamiento anticonvulsivo complementario.

Diarrea asociada con Clostridioides difficile (CDAD, por sus siglas en inglés para Clostridioides difficile-Associated Diarrhea)

Se ha reportado diarrea asociada con Clostridioides difficile (CDAD) con el uso de casi todos los agentes antibacterianos, incluyendo a RECARBRIO y puede variar en severidad

Acta No. 05 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



de una diarrea leve a colitis fatal. Debe considerarse CDAD en todos los pacientes que presenten diarrea después del uso de antibacterianos.

Es necesaria una historia clínica cuidadosa ya que se ha reportado la aparición de CDAD hasta dos meses después de la administración de agentes antibacterianos.

Si se sospecha de CDAD o se confirma, deben considerarse la interrupción del tratamiento con RECARBRIO y la administración de tratamiento específico para *C. difficile*.

Uso en Poblaciones Específicas

Embarazo

No hay suficiente información en humanos para establecer si existe un riesgo asociado con el medicamento para defectos de nacimiento importantes, aborto espontáneo o desenlaces adversos maternos o fetales con RECARBRIO, imipenem, cilastatina, o relebactam en mujeres embarazadas.

Madres Lactantes

Imipenem y cilastatina son excretados en la leche materna en pequeñas cantidades. Se desconoce si relebactam es excretado en la leche humana. No hay datos o son insuficientes sobre los efectos en los niños amamantados, o en la producción de leche. Se mostró que relebactam era excretado en la leche de ratas.

Deben considerarse los beneficios sobre el desarrollo y la salud de la lactancia materna junto con la necesidad clínica de la madre para RECARBRIO y cualquier efecto adverso potencial en el lactante por RECARBRIO o por la condición materna subyacente.

Uso Pediátrico

No se ha establecido la seguridad y eficacia de RECARBRIO en pacientes menores de 18 años.

Uso Geriátrico

No se requiere ajustar la dosis con base en la edad. El ajuste de dosis para los pacientes de la tercera edad debe basarse en la función renal.

De los 465 pacientes tratados con IMI + REL o RECARBRIO en estudios clínicos Fase 2 y Fase 3, 148 (31.8%) eran de 65 años o mayores, incluyendo 55 (11.8%) pacientes de 75 años y mayores. No se observaron diferencias en general en la seguridad o efectividad entre estos pacientes y pacientes más jóvenes, pero no se puede descartar una mayor sensibilidad de algunos individuos mayores.

Acta No. 05 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Se sabe que RECARBRIO es excretado sustancialmente por los riñones y el riesgo de reacciones adversas a este medicamento puede ser mayor en pacientes con insuficiencia renal. Debido a que es más probable que los pacientes de la tercera edad tengan disminución en la función renal, se debe tener cuidado en la selección de la dosis y puede ser útil monitorear la función renal.

Insuficiencia Renal

Se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal (CrCl menor de 90 mL/min)

Reacciones adversas:

Experiencia en Estudios Clínicos

Se evaluó la seguridad en cuatro estudios doble ciego, controlados con activo; incluyendo dos estudios Fase 2 de intervalo de dosis y dos estudios Fase 3, HABP/VABP (RESTORE IMI-2) y RESTORE IMI-1. En los estudios Fase 2, cada uno en cUTI incluyendo pielonefritis y en cIAI, los pacientes fueron tratados con 500 mg de imipenem/500 mg de cilastatina más 250 mg o 125 mg de relebactam (IMI + REL) o 500 mg de imipenem/500 mg de cilastatina (IMI) más placebo.

En el estudio de HABP/VABP (RESTORE IMI-2), pacientes diagnosticados con HABP o VABP fueron tratados con RECARBRIO (500 mg de imipenem/500mg de cilastatina /250 mg de relebactam) o con 4000 mg de piperacilina /500 mg de tazobactam.

En RESTORE IMI-1, los pacientes con infecciones no susceptibles a imipenem, incluyendo HABP/VABP, cIAI y cUTI, fueron tratados con RECARBRIO o colistina (como colistimetato sódico; dosis de carga de actividad de 300 mg colistina base (CBA, por las siglas en inglés para colistin base activity) seguida de CBA 150 mg (correspondiente a ~360 mg de colistimetato sódico o ~4.5 millones de UI)) más IMI.

Los estudios Fase 2 y 3 incluyeron un total de 731 pacientes adultos tratados con IMI+ REL o RECARBRIO y 499 pacientes tratados con comparadores.

Estudios Clínicos Fase 2

El estudio Fase 2 en cUTI incluyendo pielonefritis, incluyó 198 pacientes adultos tratados con IMI + REL, y 100 pacientes tratados con IMI, administrado por vía intravenosa durante 30 minutos cada 6 horas. Después de un mínimo de 4 días de tratamiento IV, los pacientes podían ser cambiados a ciprofloxacino oral (500 mg diariamente cada 12 horas) para completar la duración del tratamiento.

Acta No. 05 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



El estudio Fase 2 en cIAI incluyó 233 pacientes adultos tratados con IMI + REL y 114 pacientes tratados con IMI, administrados por vía intravenosa durante 30 minutos cada 6 horas.

Entre los dos estudios de Fase 2, la duración promedio del tratamiento IV en pacientes tratados con IMI + REL fue de aproximadamente 7 días. La edad promedio de los pacientes tratados con al menos una dosis de IMI + REL fue de aproximadamente 53 años (rango de 18 a 90 años). Los pacientes fueron predominantemente hombres (52.9%) y Blancos (90.3%).

Ocurrieron reacciones adversas durante el periodo de seguimiento especificado en el protocolo durante el tratamiento IV más 14 días después de terminado el tratamiento en 11.8% (51/431) de los pacientes que recibieron IMI + REL y 9.3% (20/214) de los pacientes que recibieron IMI.

La Tabla 3 lista las reacciones adversas que ocurrieron en más del o igual al 1% de los pacientes que recibieron IMI + REL o IMI en los estudios clínicos Fase 2.

Tabla 3: Reacciones Adversas que Ocurrieron en Más del o Igual al 1% de los Pacientes que Recibieron Imipenem/Cilastatina Más Relebactam o Imipenem/Cilastatina en los Estudios Clínicos Fase 2

Término Preferido	IMI + REL* (N=431) n (%)	IMI† (N=214) n (%)
Trastornos gastrointestinales		
Diarrea	10 (2.3%)	5 (2.3%)
Náusea	7 (1.6%)	8 (3.7%)
Vómito	1 (0.2%)	3 (1.4%)
Análisis		
Incremento de alanina aminotransferasa	6 (1.4%)	3 (1.4%)
Incremento de aspartato aminotransferasa	6 (1.4%)	2 (0.9%)
*Imipenem/cilastatina (500 mg/500 mg) + relebactam (250 o 125 mg), IV cada 6 horas.		
†Imipenem/cilastatina (500 mg/500 mg), IV cada 6 horas.		

Ocurrieron reacciones adversas graves en el 0.5% (2/431) de los pacientes que recibieron IMI + REL y en el 0.9% (2/214) de los pacientes que recibieron IMI. La muerte ocurrió en el

Acta No. 05 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



0.7% (3/431) de los pacientes que recibieron IMI + REL y ninguna (0/214) en los pacientes que recibieron IMI. Las reacciones adversas que llevaron a la interrupción ocurrieron en el 0.9% (4/431) de los pacientes que recibieron IMI + REL y 1.9% (4/214) de los pacientes que recibieron IMI. No hubo más que una reacción adversa específica que llevó a la interrupción en cada grupo.

Estudios clínicos Fase 3

Estudio en Neumonía Bacteriana Intrahospitalaria y Neumonía Bacteriana Asociada a Ventiladores Mecánicos (HABP/VABP) (RESTORE-IMI 2) Estudio en HABP/VABP (RESTORE IMI-2), el estudio Fase 3 en pacientes con HABP/VABP, incluyó 266 pacientes adultos tratados con 500 mg de imipenem /500 mg de cilastatina /250 mg de relebactam y 269 pacientes tratados con 4000 mg de piperacilina /500 mg de tazobactam, administrados IV durante 30 minutos cada 6 horas. La duración del tratamiento IV fue de 7 a 14 días. La edad promedio fue de 59.6 años (intervalo de 18 a 98 años). 43.0% de los pacientes eran de 65 años y mayores. La mayoría de los pacientes eran blancos (77.9%), 69.3% eran hombres y 21.5% tenían una infección polimicrobiana. A nivel basal, la puntuación APACHE II fue de 14.8; 47.9% de los pacientes tuvo una puntuación APACHE II mayor de 15. Se observó una mayor agudeza de la enfermedad, representada por una puntuación APACHE II ≥ 20 en 23.8% de los pacientes. En general, 241 (45.0%) pacientes estaban ventilados en el momento de la inscripción, incluyendo a 194 (36.3%) pacientes con VABP y 66 (12.3%) pacientes con HABP con ventilación. Se presentó bacteremia simultánea a nivel basal en el 6.2% de los pacientes. A nivel basal, 48.0% de los participantes tenía insuficiencia renal (CrCl < 90 mL/min).

Entre todos los pacientes tratados, las reacciones adversas ocurrieron durante el periodo de seguimiento especificado en el protocolo, el cual fue de tratamiento IV más 14 días después de la finalización del tratamiento, en el 85.0% (226/266) de los pacientes que recibieron 500 mg de imipenem / 500 mg de cilastatina/250 mg de relebactam y 86.6% (233/269) de los pacientes que recibieron 4000 mg de piperacilina / 500 mg de tazobactam. La Tabla 4 lista las reacciones adversas que ocurrieron en $\geq 1\%$ de los pacientes que recibieron 500 mg de imipenem / 500 mg de cilastatina / 250 mg de relebactam o 4000 mg de piperacilina / 500 mg de tazobactam en el estudio de HABP/VABP (RESTORE IMI-2).

Tabla 4: Reacciones Adversas que Ocurrieron en Más de o Igual al 1% de los Pacientes que Recibieron 500 mg de Imipenem/500 mg de Cilastatina/250 mg de Relebactam o 4000 mg de Piperacilina/500 mg de Tazobactam en el Estudio de HABP/VABP (RESTORE IMI-2)

Acta No. 05 de 2022 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



	Imipenem/Cilastatina/ Relebactam ^a (N=266) N (%)	Piperacilina/ Tazobactam ^b (N=269) N (%)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
Trombocitopenia	4 (1.5%)	0 (0.0%)
Trastornos gastrointestinales		
Diarrea	6 (2.3%)	6 (2.2%)
Análisis		
Incremento de alanina aminotransferasa	6 (2.3%)	3 (1.1%)
Incremento de aspartato aminotransferasa	6 (2.3%)	0 (0.0%)
Incremento de fosfatasa alcalina sanguínea	4 (1.5%)	1 (0.4%)
Trastornos de piel y tejido subcutáneo		
Erupción	3 (1.1%)	1 (0.4%)
^a Imipenem/cilastatina (500 mg/500 mg) + relebactam (250 mg), IV cada 6 horas.		
^b Piperacilina 4000 mg/tazobactam 500 mg, IV cada 6 horas.		

Ocurrieron reacciones adversas graves en el 1.1% (3/266) de los pacientes que recibieron 500 mg de imipenem/500 mg de cilastatina/250 mg de relebactam y 0.7% (2/269) de los pacientes que recibieron 4000 mg de piperacilina/500 mg de tazobactam. Se reportaron muertes en el 15% (40/266) de los pacientes que recibieron 500 mg de imipenem/500 mg de cilastatina/250 mg de relebactam y 21.2% (57/269) de los pacientes que recibieron 4000 mg de piperacilina / 500 mg de tazobactam.

Ocurrieron reacciones adversas que condujeron a la interrupción en 2.3% (6/266) de los pacientes que recibieron 500 mg de imipenem/500 mg de cilastatina/250 mg de relebactam y 1.5% (4/269) de pacientes que recibieron 4000 mg de piperacilina/ 500 mg de tazobactam. Estudio de Patógenos Resistentes a Múltiples Medicamentos (RESTORE IMI- 1) RESTORE IMI-1, el estudio Fase 3 en pacientes con infecciones no susceptibles a imipenem, incluyó a 50 pacientes que fueron inscritos en 1 de 2 grupos (relación 2:1) de tratamiento ciego aleatorizado (N=47) o un tercer grupo de tratamiento, abierto, no aleatorizado (N=3). Un total de 31 pacientes de los 47 pacientes aleatorizados fueron tratados con RECARBRIO (administrado IV durante 30 minutos cada 6 horas) y 16 pacientes fueron tratados con colistina (como colistimetato sódico; dosis de carga de 300 mg de actividad de colistina base [CBA]) seguida de 150 mg de CBA (correspondiente a ~360 mg o ~4.5 millones de UI de colistimetato sódico) (IV durante 30 minutos cada 12 horas) más IMI (IV durante 30 minutos cada 6 horas). La duración promedio del tratamiento IV con RECARBRIO en el brazo de tratamiento aleatorizado fue de 10.9 días (rango de 2 a 18 días) y la edad promedio de estos pacientes fue de 56.1 años (rango de 19 a 77 años). Los pacientes eran hombres (64.5%) y Blancos (83.9%), predominantemente. Hubo 3 pacientes que fueron inscritos en un grupo de tratamiento, abierto, no aleatorizado y recibieron RECARBRIO. La duración

Acta No. 05 de 2022 SEMNNMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



promedio del tratamiento con RECARBRIO en estos 3 pacientes fue de 29.9 días (rango de 7 a 42 días), 2 pacientes eran mujeres y todos eran Blancos y en el rango de edad de 24 a 68 años.

Pacientes Aleatorizados en los Grupos de Tratamiento Ciego

Entre todos los pacientes tratados, ocurrieron reacciones adversas en el 16.1% (5/31) de los pacientes que recibieron RECARBRIO en comparación con el 31.3% (5/16) de los pacientes que recibieron colistina más IMI. Las reacciones adversas que ocurrieron en al menos 2 pacientes en cualquiera de los grupos de tratamiento incluyeron disminución en la depuración de creatinina y mareo. Se reportó disminución en la depuración de creatinina en el 6.5% (2/31) de pacientes que recibieron RECARBRIO y en el 12.5% (2/16) de los pacientes que recibieron colistina más IMI. Solamente se reportó mareo en pacientes que recibieron colistina más IMI (12.5%, 2/16). Consulte la Tabla 5.

La Tabla 5 lista las reacciones adversas que ocurrieron en al menos 1 paciente que recibió RECARBRIO o colistina más IMI.

Tabla 5: Reacciones Adversas que Ocurrieron en al Menos 1 Paciente que Recibió RECARBRIO o Colistina Más Imipenem/Cilastatina en el Estudio Clínico RESTORE IMI-1

Acta No. 05 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Término preferido	RECARBRIO* (N=31) n (%)	Colistina + IMI† (N=16) n (%)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
Leucopenia	0 (0.0%)	1 (6.3%)
Trastornos del metabolismo y nutrición		
Hiperglucemia	1 (3.2%)	0 (0.0%)
Trastornos del sistema nervioso		
Mareo	0 (0.0%)	2 (12.5%)
Trastornos gastrointestinales		
Hipoestesia oral	0 (0.0%)	1 (6.3%)
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración		
Eritema en el sitio de infusión	1 (3.2%)	0 (0.0%)
Pirexia	1 (3.2%)	0 (0.0%)
Análisis		
Incremento de alanina aminotransferasa	0 (0.0%)	1 (6.3%)
Incremento de aspartato aminotransferasa	0 (0.0%)	1 (6.3%)
Incremento de creatinina sanguínea	0 (0.0%)	1 (6.3%)
Disminución de la depuración renal de creatinina	2 (6.5%)	2 (12.5%)
*RECARBRIO (500 mg de imipenem / 500 mg de cilastatina / 250 mg de relebactam) IV cada 6 horas. †Colistina suministrada como colistimetato sódico (dosis de carga de actividad de colistina base (CBA) de 300 mg seguida de 150 mg de CBA (correspondiente a ~360 mg o ~4.5 millones de UI de colistimetato sódico) IV cada 12 horas) + imipenem/cilastatina (500 mg/500 mg, IV cada 6 horas).		

No hubo reacciones adversas graves reportadas en el estudio RESTORE IMI-1. La muerte ocurrió en el 6.5% (2/31) de los pacientes que recibieron RECARBRIO y en el 18.8% (3/16) de los pacientes que recibieron colistina más IMI. Ninguno de los 31 pacientes que recibieron RECARBRIO lo interrumpieron debido a una reacción adversa. Dos pacientes (2/16) tratados con colistina más IMI interrumpieron el tratamiento debido a una reacción adversa, 1 paciente interrumpió debido a un incremento en la creatinina sanguínea y 1 paciente interrumpió debido a una disminución en la depuración de creatinina.

RESTORE IMI-1 incluyó una evaluación prospectiva de nefrotoxicidad de aparición durante el tratamiento, la cual fue inferior en los pacientes que recibieron RECARBRIO (10.3%, 3/29) que en los pacientes que recibieron colistina más IMI (56.3%, 9/16). Consulte la Tabla 6.

Acta No. 05 de 2022 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Tabla 6: Análisis de los Pacientes con Nefrotoxicidad Surgida Durante el Tratamiento* que Recibieron RECARBRIO o Colistina Más Imipenem/Cilastatina en el Estudio Clínico RESTORE IMI-1 (Población ASaT)

	RECARBRIO [†]	Colistina + IMI [‡]	Diferencia de Tratamiento	
	n / m (%)	n / m (%)	Diferencia (IC del 95%) [§]	Valor de p [¶]
Número de pacientes con nefrotoxicidad surgida durante el tratamiento	3/29 (10.3)	9/16 (56.3)	-45.9 (-69.1, -18.4)	0.002
*En pacientes con función renal normal a nivel basal (<1.2 mg/dL), con el doble de creatinina sérica (a >1.2 mg/dL), O disminución en la depuración de creatinina calculada (CrCl) de ≥50%. En pacientes con insuficiencia renal preexistente (≥1.2 mg/dL), incremento de la creatinina sérica de ≥1 mg/dL, O disminución con respecto al nivel basal en la CrCl calculada de ≥20%, O con necesidad de tratamiento renal de reemplazo. [†]RECARBRIO (500 mg de imipenem/500 mg de cilastatina/250 mg de relebactam) IV cada 6 horas. [‡]Colistina suministrada como colistimetato sódico (dosis de carga de actividad de colistina base (CBA) de 300 mg seguida de CBA de 150 mg (correspondiente a ~360 mg o ~4.5 millones de UI de colistimetato sódico) IV cada 12 horas) + imipenem/cilastatina (500 mg/500 mg, IV cada 6 horas). [§]Intervalo de confianza (IC) del 95% con base en el método de Miettinen y Nurminen. [¶]El valor de p está basado en la Prueba Exacta de Fisher. ASaT= Todos los pacientes como tratados. n/m= Número de pacientes con nefrotoxicidad surgida durante el tratamiento/número de paciente con una medición de creatinina basal y al menos una medición de creatinina después de al menos una dosis IV del tratamiento de estudio.				

Pacientes Inscritos para Recibir RECARBRIO con Modalidad Abierta

Uno de 3 pacientes que recibieron RECARBRIO en el grupo de tratamiento con modalidad abierta interrumpió debido a una reacción adversa grave de convulsión tónico-clónica generalizada cuando una dosis de imipenem/cilastatina ajena al estudio fue administrada inadvertidamente al paciente además de RECARBRIO con modalidad abierta. No se reportaron otras reacciones adversas. La muerte ocurrió en 1 paciente que recibió RECARBRIO; la muerte no se consideró como relacionada con el medicamento RECARBRIO.

Otras Reacciones Adversas Asociadas con Imipenem/Cilastatina

Adicionalmente, abajo se listan las reacciones adversas reportadas con imipenem/cilastatina en estudios clínicos o durante la experiencia posterior a la

Acta No. 05 de 2022 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La salud
es de todos

Minsalud

comercialización que no se observaron en los pacientes tratados con IMI + REL en los estudios Fase 2 o en pacientes tratados con RECARBRIO en los estudios Fase 3:

Trastornos de la Sangre y el Sistema Linfático: agranulocitosis, incremento en eosinófilos, anemia hemolítica.

Trastornos Vasculares: flebitis.

Trastornos Hepatobiliares: insuficiencia hepática, ictericia.

Trastornos de Piel y Tejido Subcutáneo: Erupción.

Trastornos Generales y Condiciones en el Sitio de Administración: dolor en el sitio de infusión.

Análisis: incremento de deshidrogenasa láctica sanguínea, prueba de Coombs positiva, incremento en el recuento de eosinófilos.

Interacciones:

Ganciclovir

Se han reportado convulsiones generalizadas en pacientes que reciben ganciclovir simultáneamente con imipenem/cilastatina, un componente de RECARBRIO. Ganciclovir no debe utilizarse simultáneamente con RECARBRIO a menos que los beneficios potenciales superen los riesgos.

Ácido Valproico

Los reportes de casos en la literatura han mostrado que la administración simultánea de carbapenémicos, incluyendo imipenem/cilastatina (un componente de RECARBRIO), a pacientes que recibían ácido valproico o divalproex sódico resulta en una disminución de las concentraciones de ácido valproico. Las concentraciones de ácido valproico pueden caer por debajo del rango terapéutico como resultado de esta interacción, incrementando por lo tanto el riesgo de convulsiones intercurrentes. Aunque se desconoce el mecanismo de esta interacción, la información de estudios in vitro y en animales sugiere que los carbapenémicos pueden inhibir la hidrólisis del metabolito glucurónido del ácido valproico (VPA g) de nuevo a ácido valproico, disminuyendo así las concentraciones séricas de ácido valproico. No se recomienda el uso simultáneo de RECARBRIO y ácido valproico/divalproex sódico

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Dosis Recomendada en Adultos

La dosis recomendada de RECARBRIO es de 500 mg imipenem, 500 mg cilastatina y 250 mg relebactam administrada por infusión intravenosa (IV) durante 30 minutos cada 6 horas en pacientes de 18 años de edad y más con depuración de creatinina (CrCl, por las siglas

Acta No. 05 de 2022 SEMNNMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742 2121

www.invima.gov.co





en inglés para creatinine clearance) mayor de o igual a 90 mL/min. Para pacientes con una CrCl menor de 90 mL/min se recomienda disminuir la dosis como se muestra en la Tabla 1.

Ajustes de Dosis en Pacientes con Insuficiencia Renal

Se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal. Los pacientes que tienen una CrCl menor de 90 mL/min requieren una disminución de la dosis de RECARBRIO como se indica en la Tabla 1. Para pacientes con función renal variable, la CrCl debe ser monitoreada. Utilice el método Cockcroft-Gault descrito a continuación para calcular la CrCl:

CrCl (hombres) = (peso en kg) X (140 menos la edad en años)

(72) X (creatinina sérica (mg/100 mL))

CrCl (mujeres) = (0.85) X (el valor obtenido utilizando la fórmula anterior)

Tabla 1: Dosis de RECARBRIO para Pacientes Adultos con Insuficiencia Renal

Depuración de Creatinina (mL/min)*	Dosis Recomendada de RECARBRIO (imipenem/cilastatina/relebactam) (mg)†
60 a 89	400 / 400 / 200
30 a 59	300 / 300 / 150
15 a 29 o Enfermedad Renal en Etapa Terminal (ESRD)‡ en hemodiálisis	200 / 200 / 100
*CrCl calculada utilizando la fórmula Cockcroft-Gault †Administrar vía IV durante 30 minutos cada 6 horas. ‡ La administración debe ser programada después de la hemodiálisis. RECARBRIO se presenta como vial único en una combinación de dosis fija; la dosis para cada componente se ajustará igualmente durante la preparación [Consulte Dosis y administración (2.4)].	

Los pacientes con CrCl menor de 15 mL/min no deben recibir RECARBRIO a menos de que la hemodiálisis se implemente dentro de 48 horas. Hay información inadecuada para recomendar el uso de RECARBRIO en pacientes sometidos a diálisis peritoneal.

Dosis en Pacientes con Hemodiálisis

Al tratar a pacientes con CrCls menores de 15 mL/min que están sujetos a hemodiálisis, utilice las recomendaciones de dosis para pacientes con CrCls menores de 30 mL/min a mayor o igual a 15 mL/min como se indica en la Tabla 1. Imipenem, cilastatina y relebactam son depurados de la circulación durante hemodiálisis. El paciente debe recibir RECARBRIO después de la hemodiálisis y a intervalos programados después del final de esa sesión de hemodiálisis.

Acta No. 05 de 2022 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Preparación de la Solución de RECARBRIO para Administración IV

RECARBRIO se presenta como un polvo seco en un vial de dosis única que debe ser reconstituido y diluido de manera adicional utilizando técnica aséptica antes de la infusión IV como se detalla a continuación.

- Para preparar la solución para infusión, el contenido del vial debe ser reconstituido con el diluyente adecuado de una bolsa de infusión de 100 mL. La lista de diluyentes adecuados es la siguiente:

- o Cloruro de sodio inyectable al 0.9%, USP
- o Dextrosa inyectable al 5%, USP
- o Dextrosa inyectable al 5%, USP + Cloruro de sodio inyectable al 0.9%, USP
- o Dextrosa inyectable al 5%, USP + Cloruro de sodio inyectable al 0.45%, USP
- o Dextrosa inyectable al 5%, USP + Cloruro de sodio inyectable al 0.225%, USP

- Retire 20 mL (10 mL 2 veces) de diluyente de la bolsa de infusión adecuada y reconstituya el vial con 10 mL del diluyente. La suspensión reconstituida no debe administrarse por infusión IV directa.

- Después de la reconstitución, agite bien el vial y transfiera la suspensión resultante en los 80 mL restantes de la bolsa de infusión.

- Añada los 10 mL adicionales del diluyente de la infusión al vial y agite bien para asegurar la transferencia completa del contenido del vial; repita la transferencia de la suspensión resultante a la solución de infusión antes de administrar. Agite la mezcla resultante hasta que esté clara.

- Las soluciones reconstituidas de RECARBRIO varían de incoloras a amarillo. Las variaciones de color dentro de este intervalo no afectan la potencia del producto.

Los medicamentos parenterales deben ser revisados visualmente buscando partículas y decoloración previamente a la administración, siempre y cuando la solución y el envase lo permitan. Deseche si se observan decoloración o partículas visibles.

Preparación de la Solución de RECARBRIO para Administración IV en Pacientes con Insuficiencia Renal

Para pacientes con insuficiencia renal, prepare una dosis reducida de RECARBRIO preparando una solución de 100 mL del contenido del vial (como se describió antes), retirando después y desechando el exceso de acuerdo con la Tabla 2.

Tabla 2: Preparación de Dosis Reducidas de RECARBRIO para Administración Intravenosa en Pacientes con Insuficiencia Renal

Acta No. 05 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Depuración de Creatinina (mL/min)	Dosis de RECARBRIO (imipenem/cilastatina/relebactam) (mg)	Después de la preparación como se indica anteriormente, retire de la bolsa preparada de 100 mL el volumen indicado a continuación y deseche (mL)	Volumen resultante (mL) que proporciona la dosis reducida indicada
60 a 89	400 / 400 / 200	20	80
30 a 59	300 / 300 / 150	40	60
15 a 29 o ESRD en hemodiálisis	200 / 200 / 100	60	40

Almacenamiento de la Solución Reconstituida

RECARBRIO, tal y como se presenta en viales de vidrio de dosis única una vez reconstituido con el diluyente adecuado y con una dilución posterior en la bolsa de infusión, mantiene una potencia satisfactoria durante al menos 4 horas a temperatura ambiente (hasta 30°C) o durante al menos 24 horas en refrigeración entre 2 a 8°C (36 a 46°F). No congele las soluciones de RECARBRIO.

Medicamentos Inyectables Compatibles e Incompatibles y Otros Materiales Utilizados para la Administración IV

Medicamentos Compatibles

Se evaluó la compatibilidad física de RECARBRIO con medicamentos inyectables seleccionados en dos diluyentes disponibles comúnmente. Los medicamentos compatibles con el diluyente compatible correspondiente (es decir, Dextrosa inyectable al 5%, USP o Cloruro de sodio inyectable al 0.9%, USP) se listan más adelante. RECARBRIO no debe ser administrado simultáneamente a través de la misma línea IV (o cánula), con otros medicamentos no listados a continuación, ya que no hay información de compatibilidad disponible. Refiérase a la información para prescribir del(los) medicamento(s) administrado(s) simultáneamente para confirmar la compatibilidad de la administración simultánea.

Lista de Medicamentos Inyectables Compatibles para Usarse con Dextrosa Inyectable al 5% USP o Cloruro de Sodio Inyectable al 0.9% USP como Diluyentes

- dexmedetomidina
- dopamina

Acta No. 05 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- adrenalina
- fentanilo
- heparina
- midazolam
- noradrenalina
- fenilefrina

Material Compatible de Bolsas y Equipos de Infusión IV

RECARBRIO es compatible con los siguientes materiales de bolsas contenedoras y equipos de infusión IV. No debe utilizarse ningún material de bolsas y equipos de infusión IV no incluido en la lista siguiente.

Material de Bolsas Contenedoras IV

Cloruro de polivinilo (PVC) y poliolefina (polipropileno y polietileno)

Material de Equipos de Infusión IV (con tubos)

PVC + Di-(2-etilhexil)ftalato (DEHP) y PVC alineado con polietileno (PE)

Catéteres

Solo un tipo de catéter, etilenpropileno fluorinado (FEP), fue incluido en el estudio de compatibilidad. Debido a que el catéter tiene una exposición limitada a la solución de infusión, se considera insignificante su contribución a la compatibilidad; por lo tanto, otros tipos de catéteres que no fueron incluidos en el estudio de compatibilidad pueden ser considerados como aceptables.

Medicamentos Inyectables Incompatibles

Medicamentos Incompatibles

RECARBRIO para solución para infusión es incompatible físicamente con propofol en Dextrosa al 5% USP o Cloruro de sodio al 0.9% USP.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión 052021, allegado mediante radicado No. 20211197608
- Información para prescribir versión 052021, allegado mediante radicado No. 20211197608

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos

Acta No. 05 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado presenta como soporte clínico fundamental los estudios RESTORE-IMI1 y RESTORE-IMI2, el primero con 31 paciente de los cuales 16 tenían infección del tracto urinario complicada 11 con neumonía adquirida en el hospital y 4 con infección intraabdominal complicada; el IMI2 incluyó 537 pacientes con neumonía adquirida en el hospital; en ambos se encontró no inferioridad con respecto al comparador activo. La Sala considera que para las indicaciones *“Infecciones complicadas del tracto urinario (cUTI), incluyendo pielonefritis e Infecciones intraabdominales complicadas (cIAI)”* el número de pacientes estudiados es reducido para establecer un balance beneficio/riesgo favorable, para estas indicaciones el interesado debe presentar estudios con un mayor tamaño de muestra. Adicionalmente, la Sala no encuentra soporte para recomendar el uso para el tratamiento preventivo de infecciones

La Sala recomienda aprobar la asociación imipenem/cilastatina/relebactam (Recarbrio®) en la siguiente indicación así:

“...está indicado como agente alternativo para el tratamiento de pacientes con las siguientes infecciones causadas por los microorganismos Gram negativos susceptibles en:

Neumonía bacteriana intrahospitalaria y neumonía bacteriana asociada a ventiladores mecánicos (HABP/VABP)

Recarbrio® está indicado en pacientes de 18 años de edad y más para el tratamiento de la neumonía bacteriana intrahospitalaria y la neumonía bacteriana asociada a ventiladores mecánicos (HABP/VABP por las siglas en inglés para hospital-acquired bacterial pneumonia and ventilator-associated bacterial pneumonia) causadas por el complejo de Acinetobacter calcoaceticusbaumannii, Citrobacter freundii, Citrobacter koseri, Enterobacter cloacae, Escherichia coli, Haemophilus influenzae, Klebsiella aerogenes, Klebsiella oxytoca, Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa y Serratia marcescens.

Uso: Con el fin de disminuir el desarrollo de bacterias resistentes a fármacos y mantener la efectividad de RECARBRIO y otros antibacterianos, RECARBRIO debe utilizarse solamente para tratar infecciones de las que se haya probado o se sospeche fuertemente que son causadas por bacterias susceptibles que son refractarias a otros tratamientos. Cuando esté disponible información del cultivo y de susceptibilidad, ésta debe ser considerada al seleccionar o modificar el tratamiento antibacteriano. En ausencia de dicha información, los patrones de epidemiología y susceptibilidad locales pueden contribuir a la selección empírica del tratamiento.

Contraindicaciones:

Acta No. 05 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



RECARBRIO está contraindicado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad grave (reacción alérgica sistémica grave, como anafilaxia) a cualquier componente de **RECARBRIO** o antecedentes de hipersensibilidad grave a agentes antibacterianos beta lactámicos.

Precauciones y advertencias:

Reacciones de hipersensibilidad

Se han notificado reacciones graves y ocasionalmente fatales de hipersensibilidad (anafilácticas) en pacientes que reciben tratamiento con beta lactámicos. Es más probable que estas reacciones ocurran en individuos con antecedentes de sensibilidad a múltiples alérgenos. Antes de iniciar el tratamiento con **RECARBRIO**, debe hacerse un interrogatorio cuidadoso con respecto a reacciones previas de hipersensibilidad a carbapenémicos, penicilinas, cefalosporinas, otros betalactámicos y otros alérgenos. Si aparece una reacción alérgica a **RECARBRIO**, interrumpa el tratamiento inmediatamente.

Sistema nervioso central

Se han reportado experiencias adversas del SNC, como convulsiones, estados de confusión y actividad mioclónica durante el tratamiento con imipenem/cilastatina, un componente de **RECARBRIO**, especialmente cuando se excedieron las dosis recomendadas de imipenem. Estas experiencias han sido reportadas más comúnmente en pacientes con trastornos del SNC (p. ej., lesiones cerebrales o antecedentes de convulsiones) y/o función renal comprometida.

Mayor potencial de convulsiones debido a interacción con ácido valproico

No se recomienda el uso simultáneo de **RECARBRIO** y ácido valproico/divalproex sódico. Deben considerarse antibacterianos distintos a los carbapenémicos para el tratamiento de infecciones en pacientes cuyas convulsiones están bien controladas con ácido valproico o divalproex sódico. Si es necesaria la administración de **RECARBRIO**, debe considerarse tratamiento anticonvulsivo complementario.

Diarrea asociada con Clostridioides difficile (CDAD, por sus siglas en inglés para Clostridioides difficile-Associated Diarrhea)

Se ha reportado diarrea asociada con Clostridioides difficile (CDAD) con el uso de casi todos los agentes antibacterianos, incluyendo a **RECARBRIO** y puede variar en severidad de una diarrea leve a colitis fatal. Debe considerarse CDAD en todos los pacientes que presenten diarrea después del uso de antibacterianos.

Es necesaria una historia clínica cuidadosa ya que se ha reportado la aparición de CDAD hasta dos meses después de la administración de agentes antibacterianos.

Acta No. 05 de 2022 SEMNNMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Si se sospecha de CDAD o se confirma, deben considerarse la interrupción del tratamiento con RECARBRIO y la administración de tratamiento específico para C. difficile.

Uso en Poblaciones Específicas

Embarazo

No hay suficiente información en humanos para establecer si existe un riesgo asociado con el medicamento para defectos de nacimiento importantes, aborto espontáneo o desenlaces adversos maternos o fetales con RECARBRIO, imipenem, cilastatina, o relebactam en mujeres embarazadas.

Madres Lactantes

Imipenem y cilastatina son excretados en la leche materna en pequeñas cantidades. Se desconoce si relebactam es excretado en la leche humana. No hay datos o son insuficientes sobre los efectos en los niños amamantados, o en la producción de leche. Se mostró que relebactam era excretado en la leche de ratas.

Deben considerarse los beneficios sobre el desarrollo y la salud de la lactancia materna junto con la necesidad clínica de la madre para RECARBRIO y cualquier efecto adverso potencial en el lactante por RECARBRIO o por la condición materna subyacente.

Uso Pediátrico

No se ha establecido la seguridad y eficacia de RECARBRIO en pacientes menores de 18 años.

Uso Geriátrico

No se requiere ajustar la dosis con base en la edad. El ajuste de dosis para los pacientes de la tercera edad debe basarse en la función renal.

De los 465 pacientes tratados con IMI + REL o RECARBRIO en estudios clínicos Fase 2 y Fase 3, 148 (31.8%) eran de 65 años o mayores, incluyendo 55 (11.8%) pacientes de 75 años y mayores. No se observaron diferencias en general en la seguridad o efectividad entre estos pacientes y pacientes más jóvenes, pero no se puede descartar una mayor sensibilidad de algunos individuos mayores.

Se sabe que RECARBRIO es excretado sustancialmente por los riñones y el riesgo de reacciones adversas a este medicamento puede ser mayor en pacientes con insuficiencia renal. Debido a que es más probable que los pacientes de la tercera

Acta No. 05 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



edad tengan disminución en la función renal, se debe tener cuidado en la selección de la dosis y puede ser útil monitorear la función renal.

Insuficiencia Renal

Se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal (CrCl menor de 90 mL/min)

Reacciones adversas:

Experiencia en Estudios Clínicos

Se evaluó la seguridad en cuatro estudios doble ciego, controlados con activo; incluyendo dos estudios Fase 2 de intervalo de dosis y dos estudios Fase 3, HABP/VABP (RESTORE IMI-2) y RESTORE IMI-1. En los estudios Fase 2, cada uno en cUTI incluyendo pielonefritis y en cIAI, los pacientes fueron tratados con 500 mg de imipenem/500 mg de cilastatina más 250 mg o 125 mg de relebactam (IMI + REL) o 500 mg de imipenem/500 mg de cilastatina (IMI) más placebo.

En el estudio de HABP/VABP (RESTORE IMI-2), pacientes diagnosticados con HABP o VABP fueron tratados con RECARBRIO (500 mg de imipenem/500mg de cilastatina /250 mg de relebactam) o con 4000 mg de piperacilina /500 mg de tazobactam.

En RESTORE IMI-1, los pacientes con infecciones no susceptibles a imipenem, incluyendo HABP/VABP, cIAI y cUTI, fueron tratados con RECARBRIO o colistina (como colistimetato sódico; dosis de carga de actividad de 300 mg colistina base (CBA, por las siglas en inglés para colistin base activity) seguida de CBA 150 mg (correspondiente a ~360 mg de colistimetato sódico o ~4.5 millones de UI)) más IMI.

Los estudios Fase 2 y 3 incluyeron un total de 731 pacientes adultos tratados con IMI+ REL o RECARBRIO y 499 pacientes tratados con comparadores.

Estudios Clínicos Fase 2

El estudio Fase 2 en cUTI incluyendo pielonefritis, incluyó 198 pacientes adultos tratados con IMI + REL, y 100 pacientes tratados con IMI, administrado por vía intravenosa durante 30 minutos cada 6 horas. Después de un mínimo de 4 días de tratamiento IV, los pacientes podían ser cambiados a ciprofloxacino oral (500 mg diariamente cada 12 horas) para completar la duración del tratamiento.

El estudio Fase 2 en cIAI incluyó 233 pacientes adultos tratados con IMI + REL y 114 pacientes tratados con IMI, administrados por vía intravenosa durante 30 minutos cada 6 horas.

Acta No. 05 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Entre los dos estudios de Fase 2, la duración promedio del tratamiento IV en pacientes tratados con IMI + REL fue de aproximadamente 7 días. La edad promedio de los pacientes tratados con al menos una dosis de IMI + REL fue de aproximadamente 53 años (rango de 18 a 90 años). Los pacientes fueron predominantemente hombres (52.9%) y Blancos (90.3%).

Ocurrieron reacciones adversas durante el periodo de seguimiento especificado en el protocolo durante el tratamiento IV más 14 días después de terminado el tratamiento en 11.8% (51/431) de los pacientes que recibieron IMI + REL y 9.3% (20/214) de los pacientes que recibieron IMI.

La Tabla 3 lista las reacciones adversas que ocurrieron en más del o igual al 1% de los pacientes que recibieron IMI + REL o IMI en los estudios clínicos Fase 2.

Tabla 3: Reacciones Adversas que Ocurrieron en Más del o Igual al 1% de los Pacientes que Recibieron Imipenem/Cilastatina Más Relebactam o Imipenem/Cilastatina en los Estudios Clínicos Fase 2

Término Preferido	IMI + REL* (N=431) n (%)	IMI† (N=214) n (%)
Trastornos gastrointestinales		
Diarrea	10 (2.3%)	5 (2.3%)
Náusea	7 (1.6%)	8 (3.7%)
Vómito	1 (0.2%)	3 (1.4%)
Análisis		
Incremento de alanina aminotransferasa	6 (1.4%)	3 (1.4%)
Incremento de aspartato aminotransferasa	6 (1.4%)	2 (0.9%)
*Imipenem/cilastatina (500 mg/500 mg) + relebactam (250 o 125 mg), IV cada 6 horas.		
†Imipenem/cilastatina (500 mg/500 mg), IV cada 6 horas.		

Ocurrieron reacciones adversas graves en el 0.5% (2/431) de los pacientes que recibieron IMI + REL y en el 0.9% (2/214) de los pacientes que recibieron IMI. La muerte ocurrió en el 0.7% (3/431) de los pacientes que recibieron IMI + REL y ninguna (0/214) en los pacientes que recibieron IMI. Las reacciones adversas que llevaron a la interrupción ocurrieron en el 0.9% (4/431) de los pacientes que recibieron IMI + REL



y 1.9% (4/214) de los pacientes que recibieron IMI. No hubo más que una reacción adversa específica que llevó a la interrupción en cada grupo.

Estudios clínicos Fase 3

Estudio en Neumonía Bacteriana Intrahospitalaria y Neumonía Bacteriana Asociada a Ventiladores Mecánicos (HABP/VABP) (RESTORE-IMI 2) Estudio en HABP/VABP (RESTORE IMI-2), el estudio Fase 3 en pacientes con HABP/VABP, incluyó 266 pacientes adultos tratados con 500 mg de imipenem /500 mg de cilastatina /250 mg de relebactam y 269 pacientes tratados con 4000 mg de piperacilina /500 mg de tazobactam, administrados IV durante 30 minutos cada 6 horas. La duración del tratamiento IV fue de 7 a 14 días. La edad promedio fue de 59.6 años (intervalo de 18 a 98 años). 43.0% de los pacientes eran de 65 años y mayores. La mayoría de los pacientes eran blancos (77.9%), 69.3% eran hombres y 21.5% tenían una infección polimicrobiana. A nivel basal, la puntuación APACHE II fue de 14.8; 47.9% de los pacientes tuvo una puntuación APACHE II mayor de 15. Se observó una mayor agudeza de la enfermedad, representada por una puntuación APACHE II ≥ 20 en 23.8% de los pacientes. En general, 241 (45.0%) pacientes estaban ventilados en el momento de la inscripción, incluyendo a 194 (36.3%) pacientes con VABP y 66 (12.3%) pacientes con HABP con ventilación. Se presentó bacteremia simultánea a nivel basal en el 6.2% de los pacientes. A nivel basal, 48.0% de los participantes tenía insuficiencia renal (CrCl < 90 mL/min).

Entre todos los pacientes tratados, las reacciones adversas ocurrieron durante el periodo de seguimiento especificado en el protocolo, el cual fue de tratamiento IV más 14 días después de la finalización del tratamiento, en el 85.0% (226/266) de los pacientes que recibieron 500 mg de imipenem / 500 mg de cilastatina/250 mg de relebactam y 86.6% (233/269) de los pacientes que recibieron 4000 mg de piperacilina / 500 mg de tazobactam. La Tabla 4 lista las reacciones adversas que ocurrieron en $\geq 1\%$ de los pacientes que recibieron 500 mg de imipenem / 500 mg de cilastatina / 250 mg de relebactam o 4000 mg de piperacilina / 500 mg de tazobactam en el estudio de HABP/VABP (RESTORE IMI-2).

Tabla 4: Reacciones Adversas que Ocurrieron en Más de o Igual al 1% de los Pacientes que Recibieron 500 mg de Imipenem/500 mg de Cilastatina/250 mg de Relebactam o 4000 mg de Piperacilina/500 mg de Tazobactam en el Estudio de HABP/VABP (RESTORE IMI-2)

Acta No. 05 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



	Imipenem/Cilastatina/ Relebactam ^a (N=266) N (%)	Piperacilina/ Tazobactam ^b (N=269) N (%)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
Trombocitopenia	4 (1.5%)	0 (0.0%)
Trastornos gastrointestinales		
Diarrea	6 (2.3%)	6 (2.2%)
Análisis		
Incremento de alanina aminotransferasa	6 (2.3%)	3 (1.1%)
Incremento de aspartato aminotransferasa	6 (2.3%)	0 (0.0%)
Incremento de fosfatasa alcalina sanguínea	4 (1.5%)	1 (0.4%)
Trastornos de piel y tejido subcutáneo		
Erupción	3 (1.1%)	1 (0.4%)
^a Imipenem/cilastatina (500 mg/500 mg) + relebactam (250 mg), IV cada 6 horas.		
^b Piperacilina 4000 mg/tazobactam 500 mg, IV cada 6 horas.		

Ocurrieron reacciones adversas graves en el 1.1% (3/266) de los pacientes que recibieron 500 mg de imipenem/500 mg de cilastatina/250 mg de relebactam y 0.7% (2/269) de los pacientes que recibieron 4000 mg de piperacilina/500 mg de tazobactam. Se reportaron muertes en el 15% (40/266) de los pacientes que recibieron 500 mg de imipenem/500 mg de cilastatina/250 mg de relebactam y 21.2% (57/269) de los pacientes que recibieron 4000 mg de piperacilina / 500 mg de tazobactam.

Ocurrieron reacciones adversas que condujeron a la interrupción en 2.3% (6/266) de los pacientes que recibieron 500 mg de imipenem/500 mg de cilastatina/250 mg de relebactam y 1.5% (4/269) de pacientes que recibieron 4000 mg de piperacilina/ 500 mg de tazobactam. Estudio de Patógenos Resistentes a Múltiples Medicamentos (RESTORE IMI- 1) RESTORE IMI-1, el estudio Fase 3 en pacientes con infecciones no susceptibles a imipenem, incluyó a 50 pacientes que fueron inscritos en 1 de 2 grupos (relación 2:1) de tratamiento ciego aleatorizado (N=47) o un tercer grupo de tratamiento, abierto, no aleatorizado (N=3). Un total de 31 pacientes de los 47 pacientes aleatorizados fueron tratados con RECARBRIO (administrado IV durante 30 minutos cada 6 horas) y 16 pacientes fueron tratados con colistina (como colistimetato sódico; dosis de carga de 300 mg de actividad de colistina base [CBA]) seguida de 150 mg de CBA (correspondiente a ~360 mg o ~4.5 millones de UI de colistimetato sódico) (IV durante 30 minutos cada 12 horas) más IMI (IV durante 30 minutos cada 6 horas). La duración promedio del tratamiento IV con RECARBRIO en el brazo de tratamiento aleatorizado fue de 10.9 días (rango de 2 a 18 días) y la edad promedio de estos pacientes fue de 56.1 años (rango de 19 a 77 años). Los pacientes eran hombres (64.5%) y Blancos (83.9%), predominantemente. Hubo 3 pacientes que

Acta No. 05 de 2022 SEMNNMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



fueron inscritos en un grupo de tratamiento, abierto, no aleatorizado y recibieron RECARBRIO. La duración promedio del tratamiento con RECARBRIO en estos 3 pacientes fue de 29.9 días (rango de 7 a 42 días), 2 pacientes eran mujeres y todos eran Blancos y en el rango de edad de 24 a 68 años.

Pacientes Aleatorizados en los Grupos de Tratamiento Ciego

Entre todos los pacientes tratados, ocurrieron reacciones adversas en el 16.1% (5/31) de los pacientes que recibieron RECARBRIO en comparación con el 31.3% (5/16) de los pacientes que recibieron colistina más IMI. Las reacciones adversas que ocurrieron en al menos 2 pacientes en cualquiera de los grupos de tratamiento incluyeron disminución en la depuración de creatinina y mareo. Se reportó disminución en la depuración de creatinina en el 6.5% (2/31) de pacientes que recibieron RECARBRIO y en el 12.5% (2/16) de los pacientes que recibieron colistina más IMI. Solamente se reportó mareo en pacientes que recibieron colistina más IMI (12.5%, 2/16). Consulte la Tabla 5.

La Tabla 5 lista las reacciones adversas que ocurrieron en al menos 1 paciente que recibió RECARBRIO o colistina más IMI.

Tabla 5: Reacciones Adversas que Ocurrieron en al Menos 1 Paciente que Recibió RECARBRIO o Colistina Más Imipenem/Cilastatina en el Estudio Clínico RESTORE IMI-1

Acta No. 05 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Término preferido	RECARBRIO* (N=31) n (%)	Colistina + IMI† (N=16) n (%)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
Leucopenia	0 (0.0%)	1 (6.3%)
Trastornos del metabolismo y nutrición		
Hiperglucemia	1 (3.2%)	0 (0.0%)
Trastornos del sistema nervioso		
Mareo	0 (0.0%)	2 (12.5%)
Trastornos gastrointestinales		
Hipoestesia oral	0 (0.0%)	1 (6.3%)
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración		
Eritema en el sitio de infusión	1 (3.2%)	0 (0.0%)
Pirexia	1 (3.2%)	0 (0.0%)
Análisis		
Incremento de alanina aminotransferasa	0 (0.0%)	1 (6.3%)
Incremento de aspartato aminotransferasa	0 (0.0%)	1 (6.3%)
Incremento de creatinina sanguínea	0 (0.0%)	1 (6.3%)
Disminución de la depuración renal de creatinina	2 (6.5%)	2 (12.5%)
*RECARBRIO (500 mg de imipenem / 500 mg de cilastatina / 250 mg de relebactam) IV cada 6 horas. †Colistina suministrada como colistimetato sódico (dosis de carga de actividad de colistina base (CBA) de 300 mg seguida de 150 mg de CBA (correspondiente a ~360 mg o ~4.5 millones de UI de colistimetato sódico) IV cada 12 horas) + imipenem/cilastatina (500 mg/500 mg, IV cada 6 horas).		

No hubo reacciones adversas graves reportadas en el estudio RESTORE IMI-1. La muerte ocurrió en el 6.5% (2/31) de los pacientes que recibieron RECARBRIO y en el 18.8% (3/16) de los pacientes que recibieron colistina más IMI. Ninguno de los 31 pacientes que recibieron RECARBRIO lo interrumpieron debido a una reacción adversa. Dos pacientes (2/16) tratados con colistina más IMI interrumpieron el tratamiento debido a una reacción adversa, 1 paciente interrumpió debido a un incremento en la creatinina sanguínea y 1 paciente interrumpió debido a una disminución en la depuración de creatinina.

RESTORE IMI-1 incluyó una evaluación prospectiva de nefrotoxicidad de aparición durante el tratamiento, la cual fue inferior en los pacientes que recibieron



RECARBRIO (10.3%, 3/29) que en los pacientes que recibieron colistina más IMI (56.3%, 9/16). Consulte la Tabla 6.

Tabla 6: Análisis de los Pacientes con Nefrotoxicidad Surgida Durante el Tratamiento* que Recibieron RECARBRIO o Colistina Más Imipenem/Cilastatina en el Estudio Clínico RESTORE IMI-1 (Población ASaT)

	RECARBRIO [†]	Colistina + IMI [‡]	Diferencia de Tratamiento	
	n / m (%)	n / m (%)	Diferencia (IC del 95%) [§]	Valor de p [¶]
Número de pacientes con nefrotoxicidad surgida durante el tratamiento	3/29 (10.3)	9/16 (56.3)	-45.9 (-69.1, -18.4)	0.002
* En pacientes con función renal normal a nivel basal (<1.2 mg/dL), con el doble de creatinina sérica (a >1.2 mg/dL), O disminución en la depuración de creatinina calculada (CrCl) de ≥50%. En pacientes con insuficiencia renal preexistente (≥1.2 mg/dL), incremento de la creatinina sérica de ≥1 mg/dL, O disminución con respecto al nivel basal en la CrCl calculada de ≥20%, O con necesidad de tratamiento renal de reemplazo. [†]RECARBRIO (500 mg de imipenem/500 mg de cilastatina/250 mg de relebactam) IV cada 6 horas. [‡]Colistina suministrada como colistimetato sódico (dosis de carga de actividad de colistina base (CBA) de 300 mg seguida de CBA de 150 mg (correspondiente a ~360 mg o ~4.5 millones de UI de colistimetato sódico) IV cada 12 horas) + imipenem/cilastatina (500 mg/500 mg, IV cada 6 horas). [§]Intervalo de confianza (IC) del 95% con base en el método de Miettinen y Nurminen. [¶]El valor de p está basado en la Prueba Exacta de Fisher. ASaT= Todos los pacientes como tratados. n/m= Número de pacientes con nefrotoxicidad surgida durante el tratamiento/número de paciente con una medición de creatinina basal y al menos una medición de creatinina después de al menos una dosis IV del tratamiento de estudio.				

Pacientes Inscritos para Recibir RECARBRIO con Modalidad Abierta

Uno de 3 pacientes que recibieron RECARBRIO en el grupo de tratamiento con modalidad abierta interrumpió debido a una reacción adversa grave de convulsión tónico-clónica generalizada cuando una dosis de imipenem/cilastatina ajena al estudio fue administrada inadvertidamente al paciente además de RECARBRIO con modalidad abierta. No se reportaron otras reacciones adversas. La muerte ocurrió en 1 paciente que recibió RECARBRIO; la muerte no se consideró como relacionada con el medicamento RECARBRIO.

Otras Reacciones Adversas Asociadas con Imipenem/Cilastatina

Acta No. 05 de 2022 SEMNNMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Adicionalmente, abajo se listan las reacciones adversas reportadas con imipenem/cilastatina en estudios clínicos o durante la experiencia posterior a la comercialización que no se observaron en los pacientes tratados con IMI + REL en los estudios Fase 2 o en pacientes tratados con RECARBRIO en los estudios Fase 3:

Trastornos de la Sangre y el Sistema Linfático: agranulocitosis, incremento en eosinófilos, anemia hemolítica.

Trastornos Vasculares: flebitis.

Trastornos Hepatobiliares: insuficiencia hepática, ictericia.

Trastornos de Piel y Tejido Subcutáneo: Erupción.

Trastornos Generales y Condiciones en el Sitio de Administración: dolor en el sitio de infusión.

Análisis: incremento de deshidrogenasa láctica sanguínea, prueba de Coombs positiva, incremento en el recuento de eosinófilos.

Interacciones:

Ganciclovir

Se han reportado convulsiones generalizadas en pacientes que reciben ganciclovir simultáneamente con imipenem/cilastatina, un componente de RECARBRIO. Ganciclovir no debe utilizarse simultáneamente con RECARBRIO a menos que los beneficios potenciales superen los riesgos.

Ácido Valproico

Los reportes de casos en la literatura han mostrado que la administración simultánea de carbapenémicos, incluyendo imipenem/cilastatina (un componente de RECARBRIO), a pacientes que recibían ácido valproico o divalproex sódico resulta en una disminución de las concentraciones de ácido valproico. Las concentraciones de ácido valproico pueden caer por debajo del rango terapéutico como resultado de esta interacción, incrementando por lo tanto el riesgo de convulsiones intercurrentes. Aunque se desconoce el mecanismo de esta interacción, la información de estudios in vitro y en animales sugiere que los carbapenémicos pueden inhibir la hidrólisis del metabolito glucurónido del ácido valproico (VPA g) de nuevo a ácido valproico, disminuyendo así las concentraciones séricas de ácido valproico. No se recomienda el uso simultáneo de RECARBRIO y ácido valproico/divalproex sódico

Vía de administración: Intravenosa

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

Norma farmacológica: 4.1.1.1.N60

Acta No. 05 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La salud
es de todos

Minsalud

Principio activo	Forma farmacéutica	Concentración
Imipenem monohidrato + Cilastatina sódica + Relebactam monohidrato	Polvo para Solución para Infusión	530 mg equivalente a 500 mg + 530 mg equivalente a 500 mg + 263 mg equivalente a 250 mg

3.2. MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS COMPETIDORES (Registro Sanitario Nuevo)

3.2.1. ALTEBREL® 25MG/0,5ML

Expediente : 20211560
Radicado : 20211190769
Fecha : 20/09/2021
Interesado : Altadis Farmaceutica S.A.S.

Composición:

Cada 0.5 ml contiene 25 mg de Etanercept

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Artritis reumatoide

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

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

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

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

Artritis idiopática juvenil

Acta No. 05 de 2022 SEMNNMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742 2121

www.invima.gov.co





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

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

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

Artritis psoriásica

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

Espondiloartritis axial

Espondilitis anquilosante (EA)

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

Espondiloartritis axial no radiográfica

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

Psoriasis en placas

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

Psoriasis pediátrica en placas

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

Acta No. 05 de 2022 SEMNNMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Sepsis o riesgo de sepsis.

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

Precauciones y advertencias:

Infecciones

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

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

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

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

Tuberculosis

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

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

Acta No. 05 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



prueba de tuberculina en piel, especialmente en pacientes que están gravemente enfermos o inmunocomprometidos.

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

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

Reactivación de la hepatitis B

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

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

Empeoramiento de la hepatitis C

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

Tratamiento concomitante con anakinra

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

Tratamiento concomitante con abatacept

En los ensayos clínicos, la administración concomitante de abatacept y Altebrel® dio como resultado un incremento de la incidencia de las reacciones adversas graves. Esta

Acta No. 05 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



combinación no ha demostrado un beneficio clínico incrementado; tal uso no se recomienda.

Reacciones alérgicas

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

Inmunosupresión

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

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

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

Neoplasias y trastornos linfoproliferativos

Neoplasias sólidas y hematopoyéticas (excluyendo cánceres de piel)

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

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

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

Sobre la base del conocimiento actual, no se puede excluir un posible riesgo de desarrollo de linfomas, leucemia u otras neoplasias hematopoyéticas o de tumores sólidos en pacientes tratados con un antagonista del TNF. Se debe tener precaución cuando se

Acta No. 05 de 2022 SEMNNMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



considera la terapia con antagonistas del TNF para pacientes con una historia de neoplasia o cuando se considera continuar el tratamiento en pacientes que desarrollen una neoplasia. En el periodo de post-comercialización, se han notificado neoplasias, algunas mortales, en niños, adolescentes y adultos jóvenes (hasta 22 años de edad) tratados con antagonistas del TNF (inicio de la terapia ≤ 18 años de edad), incluyendo Altebrel®.

Aproximadamente la mitad de los casos eran linfomas.

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

Cánceres de piel

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

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

Vacunas

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

Formación de autoanticuerpos

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

Reacciones hematológicas

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

Acta No. 05 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



médico. Estos pacientes deberán ser estudiados urgentemente incluyendo un recuento de células sanguíneas completo. Si se confirma una discrasia sanguínea, se deberá interrumpir el tratamiento con Altebrel.

Trastornos neurológicos

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

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

Terapia combinada

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

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

Insuficiencia renal y hepática

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

Insuficiencia cardiaca congestiva

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

Acta No. 05 de 2022 SEMNNMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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

Hepatitis alcohólica

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

Granulomatosis de Wegener

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

Hipoglucemia en pacientes tratados para la diabetes

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

Poblaciones especiales

Personas de edad avanzada

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

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

Población pediátrica

Acta No. 05 de 2022 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Vacunas

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

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

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

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

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

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

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

Listado tabulado de reacciones adversas

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

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

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

Acta No. 05 de 2022 SEMNNMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Clasificación por órganos y sistemas	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)
Infecciones e infestaciones	Infección (incluyendo infección del tracto respiratorio alto, bronquitis, cistitis, infección cutánea)*		Infecciones graves (incluyendo neumonía, celulitis, artritis bacteriana, sepsis e infecciones parasitarias)*	Tuberculosis, infección oportunista (incluyendo infecciones fúngicas invasivas, protozoarias, bacterianas, por micobacterias atípicas, infecciones víricas e infección por Legionella)*		Reactivación de la hepatitis B, infección por <i>Listeria</i>
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)			Cáncer de piel no-melanoma* (ver sección 4.4)	Melanoma maligno (ver sección 4.4), linfoma, leucemia		Carcinoma de células de Merkel (ver sección 4.4)

Acta No. 05 de 2022 SEMNNMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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

Acta No. 05 de 2022 SEMNNMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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

*ver Descripción de ciertas reacciones adversas, a continuación.

Descripción de ciertas reacciones adversas

Neoplasias y trastornos linfoproliferativos

Se observaron ciento veintinueve (129) nuevas neoplasias de distintos tipos en 4.114 pacientes con artritis reumatoide tratados con Altebrel en ensayos clínicos de hasta 6 años de duración aproximadamente, incluyendo 231 pacientes tratados con Altebrel en

Acta No. 05 de 2022 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



combinación con metotrexato en el ensayo de 2 años controlado con comparador activo. Los porcentajes e incidencias en estos ensayos clínicos fueron similares a los esperados para la población estudiada. Se notificaron un total de dos casos de neoplasias en los ensayos clínicos de aproximadamente 2 años de duración, en los que había 240 pacientes con artritis psoriásica tratados con Altebrel. En los ensayos clínicos llevados a cabo durante más de dos años con 351 pacientes con espondilitis anquilosante, se notificaron 6 casos de neoplasias en pacientes tratados con Altebrel. En un grupo de 2.711 pacientes con psoriasis en placas tratados con Altebrel, en ensayos doble ciego y abiertos de hasta 2,5 años de duración, se notificaron 30 neoplasias y 43 cánceres de piel no-melanoma.

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

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

Reacciones en la zona de inyección

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

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

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

Infecciones graves

En los ensayos clínicos controlados con placebo, no se observó aumento alguno en la incidencia de infecciones graves (con resultado de muerte, potencialmente mortales o que requieren hospitalización o la administración de antibióticos por vía intravenosa). Las infecciones graves ocurrieron en un 6,3% de los pacientes con artritis reumatoide tratados con Altebrel durante un periodo de tiempo de hasta 48 meses. Estas incluyeron abscesos (en diferentes lugares), bacteriemia, bronquitis, bursitis, celulitis, colecistitis, diarrea, diverticulitis, endocarditis (sospecha), gastroenteritis, hepatitis B, herpes zoster, úlcera en

Acta No. 05 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



piernas, infección bucal, osteomielitis, otitis, peritonitis, neumonía, pielonefritis, sepsis, artritis séptica, sinusitis, infección cutánea, úlcera cutánea, infección del tracto urinario, vasculitis e infección de heridas. En el ensayo controlado con comparador activo de 2 años de duración, donde los pacientes eran tratados con Altebrel en monoterapia, con metotrexato en monoterapia o con Altebrel combinado con metotrexato, las tasas de infecciones graves fueron similares entre los grupos de tratamiento. Sin embargo, no se puede excluir que la combinación de Altebrel con metotrexato pudiera estar asociada con un incremento en la tasa de infecciones.

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

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

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

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

Autoanticuerpos

En pacientes adultos, se analizaron muestras de suero en distintos puntos de los ensayos para la determinación de autoanticuerpos. De los pacientes con artritis reumatoide

Acta No. 05 de 2022 SEMNMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



evaluados, el porcentaje de pacientes que desarrollaron nuevos ANA positivos ($\square$ 1:40) fue superior en los pacientes tratados con Altebrel (11%) que en los tratados con placebo (5%). El porcentaje de pacientes que desarrolló nuevos anticuerpos positivos anti ADN de doble cadena fue también superior por radioinmunoensayo (15% de los pacientes tratados con Altebrel frente al 4% de los pacientes tratados con placebo) y con el ensayo Crithidia luciliae (3% de los pacientes tratados con Altebrel frente a ningún paciente de los tratados con placebo). La proporción de pacientes tratados con Altebrel que desarrollaron anticuerpos anticardiolipina aumentó de forma similar en comparación con los pacientes tratados con placebo. No se conoce el impacto del tratamiento a largo plazo con Altebrel sobre el desarrollo de enfermedades autoinmunes.

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

Pancitopenia y anemia aplásica

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

Enfermedad pulmonar intersticial

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

Tratamiento concomitante con anakinra

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

Enzimas hepáticas aumentadas

Acta No. 05 de 2022 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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

Hepatitis autoinmune

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

Población pediátrica

Reacciones adversas en pacientes pediátricos con artritis idiopática juvenil

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

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

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

En un ensayo realizado en niños con artritis idiopática juvenil, de edades comprendidas entre 4 y 17 años, 43 de 69 niños (62%) experimentaron una infección mientras recibían Altebrel durante 3 meses de ensayo (Parte 1, fase abierta), y la frecuencia y gravedad de las infecciones fue similar en los 58 pacientes que completaron los 12 meses de la fase de extensión abierta. Los tipos y la proporción de acontecimientos adversos en pacientes con artritis idiopática juvenil fueron similares a las observadas en los ensayos con Altebrel en

Acta No. 05 de 2022 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



pacientes adultos con artritis reumatoide, siendo la mayoría de carácter leve. Varios acontecimientos adversos se notificaron con más frecuencia en 69 pacientes con artritis idiopática juvenil que recibieron Altebrel durante 3 meses, en comparación con los 349 pacientes adultos con artritis reumatoide. Estos incluyen cefalea (19% de los pacientes, 1,7 acontecimientos por paciente año), náuseas (9%, 1,0 acontecimientos por paciente año), dolor abdominal (19%, 0,74 acontecimientos por paciente año) y vómitos (13%, 0,74 acontecimientos por paciente año).

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

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

Reacciones adversas en pacientes pediátricos con psoriasis en placas.

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

Interacciones:

Tratamiento concomitante con anakinra

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

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

Tratamiento concomitante con abatacept

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

Tratamiento concomitante con sulfasalazina

En un ensayo clínico con pacientes adultos que estaban recibiendo una dosis establecida de sulfasalazina, a la cual se le añadió Altebrel®, los pacientes en el grupo de combinación

Acta No. 05 de 2022 SEMNNMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



experimentaron una disminución estadísticamente significativa en el recuento medio de glóbulos blancos en comparación con los grupos tratados con Altebrel® o sulfasalazina solos. El significado clínico de esta interacción es desconocido.

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

Sin interacción

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

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

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

Altebrel se encuentra disponible en dosis de 25 mg y de 50 mg.

Posología

Artritis reumatoide

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

Artritis psoriásica, espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no radiográfica

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

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

Acta No. 05 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Psoriasis en placas

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

Poblaciones especiales

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

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

Población pediátrica
Artritis idiopática juvenil

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

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

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

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

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

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

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

Acta No. 05 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La salud
es de todos

Minsalud

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

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión EPL-02-1018, allegado mediante radicado No. 20211190769
- Información para prescribir versión EPL-02-1018, allegado mediante radicado No. 20211190769
- Instructivo de uso versión EPL-02-1018, allegado mediante radicado No. 20211190769

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

3.2.2. ALTEBREL® 50MG/ML

Expediente : 20211583
Radicado : 20211190986
Fecha : 21/09/2021
Interesado : Altadis Farmaceutica S.A.S.

Composición:

Cada ml contiene 50 mg de Etanercept

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Artritis reumatoide

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

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

Acta No. 05 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



También está indicado para el tratamiento de la artritis reumatoide progresiva, activa y grave en adultos que no han sido tratados previamente con metotrexato. Solo o en combinación con metotrexato, ha demostrado reducir la tasa de progresión del daño de las articulaciones, medido a través de análisis radiológico, así como mejorar la función física.

Artritis idiopática juvenil

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

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

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

Artritis psoriásica

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

Espondiloartritis axial

Espondilitis anquilosante (EA)

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

Espondiloartritis axial no radiográfica

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

Psoriasis en placas

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

Acta No. 05 de 2022 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Psoriasis pediátrica en placas

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

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Sepsis o riesgo de sepsis.

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

Precauciones y advertencias:

Infecciones

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

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

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

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

Tuberculosis

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

Se debe evaluar a los pacientes para un posible diagnóstico de tuberculosis activa o inactiva ("latente") antes de empezar el tratamiento. Esta evaluación debe incluir una historia médica detallada con una historia personal de tuberculosis o un posible contacto previo con la

Acta No. 05 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



tuberculosis y previas y/o actuales terapias inmunosupresivas. Los estudios de detección adecuados, por ejemplo análisis de tuberculina en piel y radiografía de tórax, deben realizarse a todos los pacientes (deben aplicarse las recomendaciones locales). Se recomienda que se registre en la Tarjeta de Información del Paciente la realización de estas pruebas. Se recuerda a los prescriptores del riesgo de un resultado falso negativo en la prueba de tuberculina en piel, especialmente en pacientes que están gravemente enfermos o inmunocomprometidos.

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

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

Reactivación de la hepatitis B

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

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

Empeoramiento de la hepatitis C

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

Tratamiento concomitante con anakinra

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

Acta No. 05 de 2022 SEMNNMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Tratamiento concomitante con abatacept

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

Reacciones alérgicas

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

Inmunosupresión

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

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

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

Neoplasias y trastornos linfoproliferativos

Neoplasias sólidas y hematopoyéticas (excluyendo cánceres de piel)

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

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

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

Acta No. 05 de 2022 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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

Aproximadamente la mitad de los casos eran linfomas.

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

Cánceres de piel

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

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

Vacunas

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

Formación de autoanticuerpos

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

Reacciones hematológicas

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

Acta No. 05 de 2022 SEMNNMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



o infecciones (como por ejemplo, fiebre persistente, odinofagia, hematomas, sangrado, palidez) mientras están tratándose con Altebrel, deben informar inmediatamente a su médico. Estos pacientes deberán ser estudiados urgentemente incluyendo un recuento de células sanguíneas completo. Si se confirma una discrasia sanguínea, se deberá interrumpir el tratamiento con Altebrel.

Trastornos neurológicos

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

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

Terapia combinada

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

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

Insuficiencia renal y hepática

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

Insuficiencia cardiaca congestiva

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

Acta No. 05 de 2022 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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

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

Hepatitis alcohólica

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

Granulomatosis de Wegener

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

No se recomienda Altebrel® para el tratamiento de la granulomatosis.

Hipoglucemia en pacientes tratados para la diabetes

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

Poblaciones especiales

Personas de edad avanzada

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

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

Población pediátrica

Acta No. 05 de 2022 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Vacunas

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

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

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

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

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

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

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

Listado tabulado de reacciones adversas

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

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

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

Acta No. 05 de 2022 SEMNNMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Clasificación por órganos y sistemas	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)
Infecciones e infestaciones	Infección (incluyendo infección del tracto respiratorio alto, bronquitis, cistitis, infección cutánea)*		Infecciones graves (incluyendo neumonía, celulitis, artritis bacteriana, sepsis e infecciones parasitarias)*	Tuberculosis, infección oportunista (incluyendo infecciones fúngicas invasivas, protozoarias, bacterianas, por micobacterias atípicas, infecciones víricas e infección por Legionella)*		Reactivación de la hepatitis B, infección por <i>Listeria</i>
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)			Cáncer de piel no-melanoma* (ver sección 4.4)	Melanoma maligno (ver sección 4.4), linfoma, leucemia		Carcinoma de células de Merkel (ver sección 4.4)

Acta No. 05 de 2022 SEMNNMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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

Acta No. 05 de 2022 SEMNNMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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

*ver Descripción de ciertas reacciones adversas, a continuación.

Descripción de ciertas reacciones adversas

Neoplasias y trastornos linfoproliferativos

Se observaron ciento veintinueve (129) nuevas neoplasias de distintos tipos en 4.114 pacientes con artritis reumatoide tratados con Altebrel en ensayos clínicos de hasta 6 años de duración aproximadamente, incluyendo 231 pacientes tratados con Altebrel en

Acta No. 05 de 2022 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



combinación con metotrexato en el ensayo de 2 años controlado con comparador activo. Los porcentajes e incidencias en estos ensayos clínicos fueron similares a los esperados para la población estudiada. Se notificaron un total de dos casos de neoplasias en los ensayos clínicos de aproximadamente 2 años de duración, en los que había 240 pacientes con artritis psoriásica tratados con Altebrel. En los ensayos clínicos llevados a cabo durante más de dos años con 351 pacientes con espondilitis anquilosante, se notificaron 6 casos de neoplasias en pacientes tratados con Altebrel. En un grupo de 2.711 pacientes con psoriasis en placas tratados con Altebrel, en ensayos doble ciego y abiertos de hasta 2,5 años de duración, se notificaron 30 neoplasias y 43 cánceres de piel no-melanoma.

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

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

Reacciones en la zona de inyección

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

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

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

Infecciones graves

En los ensayos clínicos controlados con placebo, no se observó aumento alguno en la incidencia de infecciones graves (con resultado de muerte, potencialmente mortales o que requieren hospitalización o la administración de antibióticos por vía intravenosa). Las infecciones graves ocurrieron en un 6,3% de los pacientes con artritis reumatoide tratados con Altebrel durante un periodo de tiempo de hasta 48 meses. Estas incluyeron abscesos (en diferentes lugares), bacteriemia, bronquitis, bursitis, celulitis, colecistitis, diarrea, diverticulitis, endocarditis (sospecha), gastroenteritis, hepatitis B, herpes zoster, úlcera en

Acta No. 05 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



piernas, infección bucal, osteomielitis, otitis, peritonitis, neumonía, pielonefritis, sepsis, artritis séptica, sinusitis, infección cutánea, úlcera cutánea, infección del tracto urinario, vasculitis e infección de heridas. En el ensayo controlado con comparador activo de 2 años de duración, donde los pacientes eran tratados con Altebrel en monoterapia, con metotrexato en monoterapia o con Altebrel combinado con metotrexato, las tasas de infecciones graves fueron similares entre los grupos de tratamiento. Sin embargo, no se puede excluir que la combinación de Altebrel con metotrexato pudiera estar asociada con un incremento en la tasa de infecciones.

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

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

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

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

Autoanticuerpos

En pacientes adultos, se analizaron muestras de suero en distintos puntos de los ensayos para la determinación de autoanticuerpos. De los pacientes con artritis reumatoide

Acta No. 05 de 2022 SEMNMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



evaluados, el porcentaje de pacientes que desarrollaron nuevos ANA positivos ($\square$ 1:40) fue superior en los pacientes tratados con Altebrel (11%) que en los tratados con placebo (5%). El porcentaje de pacientes que desarrolló nuevos anticuerpos positivos anti ADN de doble cadena fue también superior por radioinmunoensayo (15% de los pacientes tratados con Altebrel frente al 4% de los pacientes tratados con placebo) y con el ensayo Crithidia luciliae (3% de los pacientes tratados con Altebrel frente a ningún paciente de los tratados con placebo). La proporción de pacientes tratados con Altebrel que desarrollaron anticuerpos anticardiolipina aumentó de forma similar en comparación con los pacientes tratados con placebo. No se conoce el impacto del tratamiento a largo plazo con Altebrel sobre el desarrollo de enfermedades autoinmunes.

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

Pancitopenia y anemia aplásica

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

Enfermedad pulmonar intersticial

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

Tratamiento concomitante con anakinra

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

Enzimas hepáticas aumentadas

Acta No. 05 de 2022 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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

Hepatitis autoinmune

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

Población pediátrica

Reacciones adversas en pacientes pediátricos con artritis idiopática juvenil

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

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

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

En un ensayo realizado en niños con artritis idiopática juvenil, de edades comprendidas entre 4 y 17 años, 43 de 69 niños (62%) experimentaron una infección mientras recibían Altebrel durante 3 meses de ensayo (Parte 1, fase abierta), y la frecuencia y gravedad de las infecciones fue similar en los 58 pacientes que completaron los 12 meses de la fase de extensión abierta. Los tipos y la proporción de acontecimientos adversos en pacientes con artritis idiopática juvenil fueron similares a las observadas en los ensayos con Altebrel en

Acta No. 05 de 2022 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



pacientes adultos con artritis reumatoide, siendo la mayoría de carácter leve. Varios acontecimientos adversos se notificaron con más frecuencia en 69 pacientes con artritis idiopática juvenil que recibieron Altebrel durante 3 meses, en comparación con los 349 pacientes adultos con artritis reumatoide. Estos incluyen cefalea (19% de los pacientes, 1,7 acontecimientos por paciente año), náuseas (9%, 1,0 acontecimientos por paciente año), dolor abdominal (19%, 0,74 acontecimientos por paciente año) y vómitos (13%, 0,74 acontecimientos por paciente año).

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

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

Reacciones adversas en pacientes pediátricos con psoriasis en placas.

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

Interacciones:

Tratamiento concomitante con anakinra

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

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

Tratamiento concomitante con abatacept

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

Tratamiento concomitante con sulfasalazina

En un ensayo clínico con pacientes adultos que estaban recibiendo una dosis establecida de sulfasalazina, a la cual se le añadió Altebrel®, los pacientes en el grupo de combinación

Acta No. 05 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



experimentaron una disminución estadísticamente significativa en el recuento medio de glóbulos blancos en comparación con los grupos tratados con Altebrel® o sulfasalazina solos. El significado clínico de esta interacción es desconocido.

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

Sin interacción

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

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

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

Altebrel se encuentra disponible en dosis de 25 mg y de 50 mg.

Posología

Artritis reumatoide

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

Artritis psoriásica, espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no radiográfica

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

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

Acta No. 05 de 2022 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Psoriasis en placas

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

Poblaciones especiales

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

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

Población pediátrica
Artritis idiopática juvenil

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

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

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

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

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

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

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

Acta No. 05 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La salud
es de todos

Minsalud

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

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión EPL-02-1018, allegado mediante radicado No. 20211190986
- Información para prescribir versión EPL-02-1018, allegado mediante radicado No. 20211190986
- Instructivo de uso versión EPL-02-1018, allegado mediante radicado No. 20211190986

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

3.4. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES

3.4.1. Medicamentos de síntesis

3.4.1.1. TRELEGY ELLIPTA 100mcg/62.5mcg/25mcg POLVO PARA INHALACIÓN

Expediente : 20156998
Radicado : 20211034736 / 20211195553
Fecha : 24/09/2021
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A

Composición:

Cada dosis contiene 100 microgramos de furoato de fluticasona, 62.5 microgramos de umeclidinio (equivalentes a 74.2 microgramos de bromuro de umeclidinio) y 25 microgramos de vilanterol (como trifrenatato).

Indicaciones: (Del Registro)

Trelegly Ellipta está indicado como tratamiento de mantenimiento en pacientes adultos con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) moderada a severa, quienes no están adecuadamente controlados con la combinación de un corticosteroide inhalado y un

Acta No. 05 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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





La salud
es de todos

Minsalud

agonista beta-2 de acción prolongada o con la combinación de un agonista beta-2 de acción prolongada y un antagonista de receptor muscarínico de acción prolongada., Para efectos en el control de síntomas y prevención de exacerbaciones ver sección de propiedades farmacológicas.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Trelegy Ellipta está contraindicado en pacientes con alergia severa a las proteínas de la leche o que han demostrado hipersensibilidad al furoato de fluticasona, umeclidinio, vilanterol o cualquiera de los excipientes.

Forma farmacéutica: Polvo para inhalación

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021012477 emitido mediante Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB, numeral 3.4.1.4, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto versión GDS09/IP110 (04 de marzo de 2020) allegado mediante radicado No. 20211195553
- Información para Prescribir versión GDS09/IP110 (04 de marzo de 2020) allegado mediante radicado No. 20211195553

Nuevas indicaciones:

Asma

Trelegy Ellipta 100/62,5/25 mcg está indicado como tratamiento de mantenimiento a largo plazo, una vez al día, del asma en pacientes de 18 años o más que no están adecuadamente controlados a pesar de tener una combinación de una dosis media o alta de ICS y un LABA de mantenimiento. TRELEGY ELLIPTA no está indicado para el alivio del broncoespasmo agudo.

EPOC

Trelegy Ellipta está indicado como tratamiento de mantenimiento en pacientes adultos con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) moderada a severa, quienes no están adecuadamente controlados con la combinación de un corticosteroide inhalado y un agonista beta-2 de acción prolongada o con la combinación de un agonista beta-2 de acción prolongada y un antagonista de receptor muscarínico de acción prolongada. Para efectos

Acta No. 05 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742 2121

www.invima.gov.co





La salud
es de todos

Minsalud

en el control de síntomas y prevención de exacerbaciones ver sección de propiedades farmacológicas.

Nueva dosificación / grupo etario:

Posología

Trelegly Ellipta es para inhalación oral únicamente. Trelegly Ellipta debe administrarse una vez diariamente, ya sea en la mañana o por la tarde, pero siempre a la misma hora cada día.

Después de la inhalación, el paciente debe enjuagar su boca con agua sin tragarla.

Poblaciones

ASMA

Los pacientes deberán estar conscientes que Trelegly Ellipta debe utilizarse con regularidad, aun cuando no presenten síntomas.

Si aparecen los síntomas agudos en el período entre las dosis, debe inhalarse un agonista-beta2 de acción corta para el alivio inmediato.

Los pacientes deben ser reevaluados periódicamente por un médico para que la concentración de Trelegly Ellipta que reciben permanezca siendo la óptima y solo sea cambiada por recomendación médica.

Adultos

La dosis recomendada de Trelegly Ellipta es:

Una inhalación de Trelegly Ellipta de 100/62.5/25 microgramos una vez al día.

Una dosis inicial de Trelegly Ellipta de 100/62.5/25 microgramos debe considerarse para los pacientes que requieren una dosis baja a mediana del corticosteroide inhalado en combinación con un antagonista de los receptores muscarínicos de acción larga y un agonista de los beta2 de acción larga.

Niños y adolescentes

La seguridad y eficacia de Trelegly Ellipta no se ha establecido en niños o adolescentes menores de 18 años de edad.

EPOC

Adultos

La dosis recomendada y máxima es una inhalación de Trelegly Ellipta de 100/62.5/25 microgramos una vez al día.

Acta No. 05 de 2022 SEMNNMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742 2121

www.invima.gov.co





La salud
es de todos

Minsalud

Niños y adolescentes

El uso en pacientes menores de 18 años de edad no es relevante para la indicación de EPOC en este producto.

ASMA y EPOC

Pacientes de edad avanzada

No se requiere ningún ajuste de la posología en los pacientes mayores de 65 años.

Insuficiencia renal

No se requiere ningún ajuste de la posología para los pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

Debe tenerse precaución al administrar la dosis a pacientes con insuficiencia hepática quienes pueden estar en mayor riesgo de reacciones adversas sistémicas asociadas con corticosteroides.

Para los pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa la dosis máxima es 100/62.5/25 microgramos

Nuevas advertencias y precauciones:

Usar con precaución en pacientes con hipertiroidismo, diabetes o epilepsia.

Exacerbaciones

Trelegy Ellipta no debe utilizarse para tratar síntomas agudos de asma o una exacerbación aguda en EPOC para lo cual se requiere un broncodilatador de acción corta.

Incrementar el uso de broncodilatadores de acción corta para aliviar los síntomas indica un deterioro en el control y un médico debe evaluar a los pacientes.

Los pacientes con asma o EPOC no deben suspender la terapia con Trelegy Ellipta, sin la supervisión de un médico ya que los síntomas pueden recurrir después de la interrupción.

Los eventos adversos relacionados con asma y las exacerbaciones pueden ocurrir durante el tratamiento con Trelegy Ellipta. A los pacientes debe pedírseles continuar con el tratamiento, pero consultar a un médico si los síntomas de asma permanecen sin control o empeoran después del inicio con Trelegy Ellipta.

Broncoespasmo paradójico

Al igual que con otra terapia de inhalación, se puede presentar broncoespasmo paradójico con un incremento inmediato de sibilancias después de la administración y puede ser potencialmente letal. El tratamiento con Trelegy Ellipta debe suspenderse de inmediato, se debe evaluar al paciente y se debe instituir una terapia alternativa en caso de ser necesario.

Acta No. 05 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742 2121

www.invima.gov.co





Efectos cardiovasculares

Es posible que se observen efectos cardiovasculares, como arritmias cardíacas ej. Fibrilación auricular y taquicardia después de la administración de antagonistas de receptores muscarínicos o agentes simpaticomiméticos, incluyendo umeclidinio o vilanterol, respectivamente. Por lo tanto, Trelegy Ellipta debe utilizarse con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular inestable o potencialmente letal.

Pacientes con insuficiencia hepática

Para los pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa que reciben Trelegy Ellipta, debe utilizarse la dosis de 100/62.5/25 microgramos y los pacientes deben monitorearse respecto a las reacciones adversas relacionadas a los corticosteroides sistémicos (véase Posología y método de administración).

Efectos sistémicos de los corticosteroides

Los efectos sistémicos pueden ocurrir con cualquier corticosteroide inhalado, particularmente en altas dosis prescritas por periodos prolongados. Existe mayor probabilidad de que estos efectos se presenten con corticosteroides orales. Los posibles efectos sistémicos incluyen supresión hipotalámico-hipofisario-adrenal (HPA), reducción en la densidad mineral ósea, cataratas, glaucoma y coriorretinopatía serosa central (CSCR).

Al igual que con todos los medicamentos que contienen corticosteroides, Trelegy Ellipta debe administrarse con precaución en pacientes con tuberculosis pulmonar o en pacientes con infecciones crónicas o sin tratamiento.

Actividad antimuscarínica

Consistente con su actividad antimuscarínica, Trelegy Ellipta debe utilizarse con precaución en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho o retención urinaria.

Neumonía

En línea con el efecto de clase conocido de los corticosteroides inhalados, se observaron eventos de neumonía (incluyendo neumonías que resultan en hospitalización) en pacientes con EPOC que reciben Trelegy Ellipta. En algunos casos, se han notificado eventos letales de neumonía con el uso de fármacos que contienen el corticosteroide inhalado furoato de fluticasona, incluyendo Trelegy Ellipta (véase Reacciones adversas). Los médicos deben permanecer atentos respecto al posible desarrollo de neumonía en pacientes con EPOC, ya que las características clínicas de dichas infecciones se superponen con los síntomas de las exacerbaciones de EPOC. Los factores de riesgo para neumonía en pacientes con EPOC que reciben fármacos con corticosteroides inhalados incluyen ser fumadores actuales, ser pacientes con una historia de neumonía previa, ser pacientes con un bajo

Acta No. 05 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



índice de masa corporal y ser pacientes con EPOC severa. Estos factores deben considerarse cuando se prescriba Trelegy Ellipta y debe volver a evaluarse el tratamiento en caso de que ocurra neumonía.

No puede excluirse un incremento en la incidencia de neumonía en pacientes con asma que reciben dosis más altas de Trelegy Ellipta. Esto es con base en la experiencia clínica con furoato de fluticasona/vilanterol, en donde hubo una tendencia hacia un incremento en el riesgo de neumonía por furoato de fluticasona/vilanterol de 200/25 microgramos comparado con furoato de fluticasona/vilanterol de 100/25 microgramos y placebo.

Agonistas adrenérgicos β_2 de acción prolongada (LABA)

Aumento del riesgo de exacerbaciones severas y de muerte, relacionado con su consumo, como monoterapia en el tratamiento del asma. El uso de un LABA solo, sin el uso de un medicamento para el control del asma a largo plazo, tal como un corticosteroide inhalado, está contraindicado en el tratamiento del asma.

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

Nuevas reacciones adversas:

Datos de estudios clínicos

Los datos de un estudio clínico de asma fase III y tres estudios clínicos de EPOC fase III se utilizaron para determinar la frecuencia de las reacciones adversas asociadas con Trelegy Ellipta (ver tabla 1). En el programa de desarrollo clínico de asma, un total de 1,623 sujetos adultos fueron evaluados en reacciones adversas. En el programa de desarrollo clínico de EPOC, un total de 5,589 sujetos adultos fueron incluidos en una evaluación integrada de reacciones adversas.

Se informa la frecuencia más alta, cuando las frecuencias de reacción adversa difirieron entre estudios y poblaciones.

Las reacciones adversas se enlistan por clase de sistema orgánico MedDRA y frecuencia (ver Tabla 1). Se ha utilizado la siguiente convención para la clasificación de reacciones adversas:

Muy común: $\geq 1/10$

Común: $\geq 1/100$ a $< 1/10$

Poco común: $\geq 1/1000$ a $< 1/100$

Rara: $\geq 1/10000$ a $< 1/1000$

Muy rara: $< 1/10000$

Acta No. 05 de 2022 SEMNNMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Tabla 1. Reacciones adversas

Clase de sistema orgánico	Reacción(es) adversa(s)	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Nasofaringitis	Muy común
	Neumonía*	Común
	Infección de vías respiratorias superiores	
	Bronquitis	
	Faringitis	
	Rinitis	
	Sinusitis	
	Influenza	
	Candidiasis de boca y garganta	
Trastorno del sistema nervioso	Infección de las vías urinarias	Común
	Infección viral de las vías respiratorias	
	Cefalea	Común
Trastornos cardíacos	Disgeusia	Poco común
	Taquiarritmia supraventricular	Poco común
	Taquicardia	
	Fibrilación auricular	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos	Común
	Dolor bucofaringeo	
	Disfonía	Común
Trastornos gastrointestinales	Estreñimiento	Común
	Boca seca	Poco común
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Artralgia	Común
	Dolor de espalda	Poco común
	Fracturas	

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

* Neumonía (véase Advertencias y precauciones especiales para su uso)

EPOC

En un total de 1,810 pacientes con EPOC avanzada (media del FEV1 post-broncodilatador del 45% del predictivo, desviación estándar [SD] 13%, en la visita de evaluación), 65% de quienes tuvieron una experiencia de exacerbación moderada/severa de EPOC en el año previo al ingreso del estudio (estudio CTT116853), se notificó una mayor incidencia de eventos de neumonía en pacientes que recibieron Trelegy Ellipta (20 pacientes, 2%) que en los pacientes que recibieron budesonida/formoterol (7 pacientes, <1%). Neumonías que

Acta No. 05 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



requirieron hospitalización se presentaron en 1% de los pacientes que recibieron Trelegy Elipta y <1% de los pacientes que recibieron budesonida/formoterol hasta 24 semanas. Se notificó un caso letal de neumonía en un paciente que recibió Trelegy Elipta. En el subconjunto de 430 pacientes tratados por hasta 52 semanas, la incidencia de eventos de neumonía reportados en el grupo de Trelegy Elipta igualó la del grupo de budesonida/formoterol con el 2%.

En un estudio de 52 semanas, un total de 10,355 pacientes con EPOC y antecedentes de 1 o más exacerbaciones moderadas o severas dentro de los 12 meses anteriores (media del FEV1 post-broncodilatador del 46% predictivo, SD 15%) (estudio CTT116855), la incidencia de neumonía fue de 8% para Trelegy Elipta (n = 4,151), 7% para furoato de fluticasona/vilanterol (n = 4,134), y 5% para umeclidinio/vilanterol (n = 2,070). Se presentó neumonía fatal en 12 de 4,151 pacientes (3.5 por 1,000 años-paciente) que recibieron Trelegy Elipta, 5 de 4,134 pacientes (1.7 por 1,000 años-paciente) que recibieron furoato de fluticasona/vilanterol y 5 de 2,070 pacientes (2.9 por 1,000 años-paciente) que recibieron umeclidinio/vilanterol.

La incidencia de eventos de neumonía con Trelegy Elipta es comparable con aquella observada con 100/25 microgramos de furoato de fluticasona/vilanterol en los estudios clínicos en EPOC.

Asma

En pacientes con asma (estudio 205715) tratados hasta por 52 semanas, la incidencia de neumonía fue del 1% (5 de 406 pacientes) para Trelegy Elipta 100/62.5/25 microgramos. La incidencia de neumonía fue de 2% en el grupo de furoato de fluticasona/vilanterol 100/25 microgramos (7 de 407 pacientes). La incidencia de eventos de neumonía que requieren hospitalización fue <1% para todos los grupos. No hubo eventos de neumonía fatal.

Datos post comercialización

Clase de sistema orgánico	Reacción(es) adversa(s)	Frecuencia
Trastornos del sistema inmunológico	Reacciones de hipersensibilidad, que incluyen anafilaxia, angioedema, urticaria y erupción cutánea.	Raro

Nuevas interacciones:

Las interacciones medicamentosas clínicamente significativas mediadas por furoato de fluticasona, umeclidinio o vilanterol en dosis clínicas se consideran poco probables debido

Acta No. 05 de 2022 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



a las bajas concentraciones plasmáticas alcanzadas después de una administración inhalada.

Interacción con beta bloqueadores

Los bloqueadores betaadrenérgicos pueden debilitar o antagonizar el efecto de los agonistas beta2-adrenérgicos como el vilanterol. En caso de que se requieran beta bloqueadores, se deben considerar los betabloqueadores cardio selectivos; no obstante, se debe tener precaución durante el uso simultáneo de beta bloqueadores no selectivos y selectivos.

Interacción con inhibidores de CYP3A4

El furoato de fluticasona y vilanterol, ambos componentes de Trelegy Ellipta, se eliminan rápidamente a través del metabolismo extensivo del primer paso mediado por la enzima CYP3A4.

Se recomienda tener precaución al coadministrarse con fuertes inhibidores de CYP3A4 (ej. ketoconazol, ritonavir) ya que existe el potencial de una exposición sistémica elevada tanto a furoato de fluticasona como a vilanterol, lo que podría conducir a un incremento en el potencial de reacciones adversas.

Otros antimuscarínicos de larga acción y agonistas beta2-adrenérgicos de larga acción

La coadministración de Trelegy Ellipta con otros antagonistas muscarínicos de larga acción o agonistas beta2 adrenérgicos de larga acción no se ha estudiado y no se recomienda ya que puede potenciar las reacciones adversas.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado en respuesta a los requerimientos emitidos en el Acta No. 10 de 2021, numeral 3.4.1.4., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado no allega estudios adicionales y en su explicación no logra demostrar que la eficacia de esta triple asociación (FF/UMEC/VI) sea claramente superior a la asociación doble (FF/VI) en las variables relacionadas con exacerbaciones (moderadas y graves) lo que atribuye a aspectos del diseño del estudio, enfocada en VEF₁. La Sala considera que el interesado no da respuesta satisfactoria al requerimiento y por consiguiente recomienda negar la solicitud para incluir la indicación "...como tratamiento de mantenimiento a largo plazo, una vez al día, del asma en pacientes de 18 años o más que no están adecuadamente controlados a pesar de tener una combinación de una dosis media o alta de ICS y un LABA de mantenimiento. TRELEGY ELLIPTA no está indicado para el alivio del broncoespasmo agudo.

Acta No. 05 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



3.4.1.2. TRACTOCILE 37,5 MG/ 5 ML CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN POR INFUSIÓN
TRACTOCILE 6,75 MG/0,9 ML SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN INTRAVENOSA

Expediente : 19982404 / 19982405
Radicado : 20211196641 / 20211196645
Fecha : 27/09/2021
Interesado : Laboratorios Biopas S.A.

Composición:

Cada vial de 5 mL de solución contiene 37.5 mg de atosiban (como acetato).
Cada vial de 0.9 mL de solución contiene 6.75 mg de atosiban (como acetato).

Forma farmacéutica:

Concentrado para solución por infusión
Solución para infusión intravenosa

Indicaciones: (Del Registro)

Demorar el nacimiento inminente de pretérmino en mujeres embarazadas que presentan las siguientes características: contracciones uterinas regulares de al menos 30 segundos de duración a una frecuencia mayor a 4 contracciones durante 30 minutos. Dilatación cervical de 1 a 3cm (0 a 3 para nulíparas) y borrado de cuello mayor del 50%. Edad gestacional a partir de las 24 semanas hasta las 33 semanas completas con frecuencia cardíaca fetal normal y edad mayor a 18 años.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Contraindicaciones

Tractocile no se debe emplear en las siguientes situaciones:

- edad gestacional menor de 24 o mayor de 33 semanas completas
- rotura prematura de las membranas después de las 30 semanas de gestación
- frecuencia cardíaca fetal anormal
- hemorragia uterina preparto que exija parto inmediato
- eclampsia y preclamsia grave que exija el parto
- muerte intrauterina del feto
- sospecha de infección intrauterina
- placenta previa
- abruptio placenta (desprendimiento prematuro de la placenta)

Acta No. 05 de 2022 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- cualquier otra condición de la madre o del feto en la que la continuación del embarazo sea peligrosa
- hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Precauciones o advertencias

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Cuando atosiban se emplea en pacientes en las cuales no se puede excluir la rotura prematura de las membranas, se deben valorar los beneficios del retraso del parto frente al riesgo potencial de corioamnionitis.

No existe experiencia con el tratamiento de atosiban en pacientes con insuficiencia renal o hepática. Es probable que la insuficiencia renal no requiera un ajuste de dosis, ya que sólo se excreta una pequeña cantidad de atosiban en la orina. En pacientes con insuficiencia hepática, se debe usar atosiban con precaución.

La experiencia clínica con el uso de atosiban en embarazos múltiples y en edades gestacionales entre 24 y 27 semanas es limitada debido al pequeño número de pacientes tratadas. Por tanto, el beneficio de atosiban en estos subgrupos es incierto.

El tratamiento con tractocile se puede volver a repetir, pero la experiencia clínica disponible con varios retratamientos es limitada, hasta un máximo de 3.

En caso de retraso del crecimiento intrauterino, la decisión de continuar o reiniciar la administración de tractocile dependerá de la evaluación de la madurez fetal.

Durante la administración de atosiban y en caso de persistencia de las contracciones uterinas se debe considerar la monitorización de las contracciones uterinas y de la frecuencia cardíaca fetal.

Atosiban, como antagonista de la oxitocina, puede facilitar teóricamente el relajamiento uterino y la hemorragia postparto, por lo que se debe controlar la pérdida de sangre después del parto. Sin embargo, durante los estudios clínicos no se observaron contracciones uterinas inadecuadas después del parto.

Se sabe que los embarazos múltiples y los medicamentos con actividad tocolítica como los bloqueantes del canal del calcio y betamiméticos se asocian con un incremento del riesgo de edema pulmonar. Por lo tanto, atosiban debe usarse con precaución en casos de embarazos múltiples y/o administración concomitante de otros medicamentos con actividad tocolítica.

Venta bajo receta médica.

Todo medicamento debe conservarse fuera del alcance de los niños.

Acta No. 05 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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

- Modificación de indicaciones
- Inserto allegado mediante radicado No. 20211196641 / 20211196645
- Información para Prescribir allegado mediante radicado No. 20211196641 / 20211196645

Nuevas indicaciones:

Tractocile está indicado para retrasar el parto prematuro inminente en mujeres adultas embarazadas que presenten:

- Contracciones uterinas regulares de al menos 30 segundos de duración y con una frecuencia ≥ 4 contracciones cada 30 minutos.
- Dilatación del cuello uterino de 1 a 3 cm (0 a 3 para las nulíparas) y borrado en $\geq 50\%$.
- Edad gestacional de 24 a 33 semanas completas.
- Frecuencia cardíaca fetal normal

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

Nuevas indicaciones:

Tractocile está indicado para retrasar el parto prematuro inminente en mujeres adultas embarazadas que presenten:

- Contracciones uterinas regulares de al menos 30 segundos de duración y con una frecuencia ≥ 4 contracciones cada 30 minutos.
- Dilatación del cuello uterino de 1 a 3 cm (0 a 3 para las nulíparas) y borrado en $\geq 50\%$.
- Edad gestacional de 24 a 33 semanas completas.
- Frecuencia cardíaca fetal normal

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto y la información para prescribir allegado mediante radicado No. 20211196641 / 20211196645.

3.4.2. Medicamentos biológicos

3.4.2.1. ADCETRIS

Acta No. 05 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La salud
es de todos

Minsalud

Expediente : 20058697
Radicado : 20201020859 / 20201201944 / 20211077251 / 20211206408
Fecha : 08/10/2021
Interesado : Takeda S.A.S.

Composición: Cada vial contiene 50 mg de Brentuximab Vedotin

Forma farmacéutica: Polvo estéril para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Nuevas indicaciones: - Adcetris® está indicado en el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de Hodgkin recurrente o refractario a trasplante autólogo o después de la falla de al menos dos regímenes terapéuticos en pacientes que no son candidatos a trasplante autólogo.

- Adcetris® está indicado en el tratamiento de pacientes adultos con linfoma anaplásico de células grandes (LACG) sistémico recurrente o refractario después de la falla de al menos un régimen terapéutico.

- Adcetris® está indicado para el tratamiento de pacientes con linfoma de Hodgkin en riesgo de recaída o progresión tras trasplante autólogo de células madre (TACM).

- Adcetris está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma cutáneo de células T (LCCT) CD30+ tras, al menos, un tratamiento sistémico.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias: contraindicaciones: el uso combinado de bleomicina y adcetris® por toxicidad pulmonar." advertencias y precauciones: aparición o empeoramiento de signos neurológicos, cognitivos o de comportamiento pueden sugerir leuco encefalopatía multifocal (LMP) casos de toxicidad pulmonar, incluyendo neumonitis, enfermedad pulmonar intersticial, y síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), algunos con desenlace fatal, han sido reportados en pacientes que reciben adcetris®. Aunque una asociación causal con no se ha establecido, el riesgo de toxicidad pulmonar no se puede descartar. Debe vigilarse atentamente a los pacientes durante el tratamiento en busca de posibles infecciones graves y oportunistas. Se han notificado reacciones relacionadas con la infusión (RRP) inmediatas y retardadas, así como anafilaxia, si ocurre la perfusión debe interrumpirse e instaurar el manejo médico adecuado. Neuropatía periférica tanto sensorial como motora pueden aparecer anemia de grado 3 o 4, trombocitopenia y neutropenia de grado 3 ó 4 prolongada (≥ 1 semana) síndrome de lisis tumoral síndrome Stevens-Johnson y necrosis tóxica epidérmica, complicaciones gastrointestinales tales como obstrucción intestinal, íleo, enterocolitis, colitis neutropénica, erosión, úlcera, perforación y hemorragia, algunas con desenlaces fatales, han sido reportadas en pacientes tratados con adcetris. Hepatotoxicidad: se han reportado elevaciones en la alanina aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST). La función hepática debe monitorizarse de forma rutinaria adcetris puede causar daño al feto al ser administrado en pacientes en embarazo.

Acta No. 05 de 2022 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742 2121

www.invima.gov.co





La salud
es de todos

Minsalud

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora Recurso de Reposición en contra de la Resolución No. 2021042225 de 23 de septiembre de 2021, en el sentido de revocar:

Artículo Primero de la Resolución No. 2021042225 de 23 de septiembre de 2021, por cuanto la información de seguridad aprobada sobre Nuevas Precauciones y Advertencias, Nuevas Reacciones Adversas y Nuevas Interacciones están relacionadas a la ampliación de indicación para el producto ADCETRIS®, negada de acuerdo con el concepto emitido en el acta 03 de 2021, numeral 3.4.2.7 de la SEMNNIMB y según al Artículo Segundo de la Resolución No. 2021042225 de 23 de septiembre de 2021.

Artículo Segundo de la Resolución No. 2021042225 de 23 de septiembre de 2021, tomando en cuenta que no se dio respuesta a la solicitud de aclaratoria sobre el concepto emitido en el acta 03 de 2021, numeral 3.4.2.7 de la SEMNNIMB radicada bajo el Radicado No. 20211077251 del 21 de abril de 2021 en donde se niega la ampliación de indicaciones para el producto ADCETRIS®.

CONCEPTO: Revisada la solicitud allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora teniendo en cuenta la argumentación del interesado y la disponibilidad de datos con mayor tiempo de seguimiento del estudio ECHOLON-2 (5 años) la Sala recomienda aceptar la indicación “...en combinación con quimioterapia para el tratamiento de pacientes con Linfoma Periférico de Células T (LPCT) CD30+ previamente no tratado,” para el producto de la referencia.

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar nuevas precauciones y advertencias, nuevas reacciones adversas y nuevas interacciones, inserto y la información para prescribir.

**3.4.2.2. CRYSVITA® SOLUCION PARA INYECCIÓN 10 MG/ML
CRYSVITA® SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN 20 MG/ML
CRYSVITA® SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN 30 MG/ML**

Expediente : 20150419 / 20177276 / 20177279
Radicado : 20211196415 / 20211196424 / 20211196433
Fecha : 27/09/2021
Interesado : Ultragenyx Colombia S.A.S.

Composición:

Cada mL contiene 10 mg de Burosumab
Cada mL contiene 20 mg de Burosumab
Cada mL contiene 30 mg de Burosumab

Acta No. 05 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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





Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Crysvita® está indicado para el tratamiento de la hipofosfatemia ligada al cromosoma X (X-linked hypophosphataemia, XLH) en pacientes adultos y pediátricos de 1 año de edad o más.

Contraindicaciones: (Del Registro)

" Crysvita® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a este fármaco o a cualquier ingrediente en la formulación, incluido cualquier excipiente. Para obtener una lista completa, consulte formas farmacéuticas, concentraciones y composición.

" No use Crysvita® con fosfato oral y análogos de la vitamina D activa.

" No inicie el tratamiento con Crysvita® si el fósforo sérico se encuentra entre o por encima del rango normal para la edad.

" Crysvita® está contraindicada en pacientes con deterioro grave de la función renal o enfermedad renal terminal debido a que estas afecciones se asocian con metabolismo mineral anormal.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto versión 3, de septiembre de 2021 allegado mediante radicado No. 20211196415 / 20211196424 / 20211196433
- Información para Prescribir versión 3, de septiembre de 2021 allegado mediante radicado No. 20211196415 / 20211196424 / 20211196433

Nuevas indicaciones:

Hipofosfatemia ligada a X

CRYSVITA está indicado para el tratamiento de la hipofosfatemia ligada al cromosoma X (X-linked hypophosphataemia, XLH) en pacientes adultos y pediátricos de 6 meses de edad y mayores.

Osteomalacia inducida por Tumor

Acta No. 05 de 2022 SEMNNMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La salud
es de todos

Minsalud

CRYSVITA está indicado para el tratamiento de hipofosfatemia relacionada a FGF23 en osteomalacia inducida por tumor (Tumour-Induced Osteomalacia, TIO) asociada con tumores mesenquimales fosfaturicos que no pueden ser resecados o tratados de forma localizada.

Nueva dosificación / grupo etario:

Descontinúe el fosfato oral y los análogos de la vitamina D, 1 semana antes del inicio del tratamiento.

El reemplazo o suplemento con formas inactivas de vitamina D puede ser continuado de acuerdo con las guías locales. La concentración de fósforo sérico en ayunas debe ser inferior al rango de referencia para la edad antes del inicio del tratamiento.

El tratamiento debe ser administrado por un proveedor de salud.

Posología

Hipofosfatemia ligada a cromosoma X

Pacientes pediátricos con XLH

- Niños de 6 meses a 1 año de edad

Para pacientes con peso menor a 10kg, el régimen posológico de inicio recomendado es de 1 mg/kg de peso corporal, redondeado a los 1 mg más cercanos administrados cada 2 semanas.

- Niños > 1 año

Para pacientes con peso de 10kg o más, el régimen posológico de inicio recomendado es de 0,8 mg/kg de peso corporal, redondeado a los 10 mg más cercanos administrados cada 2 semanas. La dosis inicial mínima es de 10 mg hasta una dosis máxima de 90 mg. Todas las dosis deben ser redondeadas a los 10 mg más cercanos.

Mida el fósforo sérico en ayunas cada 4 semanas durante los primeros 3 meses de tratamiento y, posteriormente, según sea adecuado. Si el fósforo sérico es superior al límite inferior del rango de referencia para la edad, continúe el tratamiento con la misma dosis. Siga las instrucciones de ajuste de la dosis que se mencionan a continuación para mantener el fósforo sérico dentro del rango de referencia para la edad.

Aumento de la dosis

Si el fósforo sérico es inferior al rango de referencia para la edad, la dosis se podrá aumentar en forma escalonada hasta aproximadamente 2,0 mg/kg, redondeando a los 10 mg más cercanos, administrados cada 2 semanas (dosis máxima de 90 mg). Reevalúe el nivel de fósforo sérico 4 semanas después del ajuste de la dosis. No ajuste la dosis de burosumab con más de una vez cada 4 semanas.

Acta No. 05 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742 2121

www.invima.gov.co





Disminución de la dosis

Si el fósforo sérico es superior al rango de referencia para la edad, suspenda la siguiente dosis y reevalúe el nivel de fósforo sérico a las 4 semanas. El paciente debe tener un fósforo sérico por debajo del rango de referencia para la edad para reiniciar burosumab. Una vez que el fósforo sérico esté por debajo del rango de referencia para la edad, se podrá reiniciar el tratamiento con la mitad de la dosis previa administrada hasta un máximo de 40 mg cada 2 semanas. Reevalúe el nivel de fósforo sérico 4 semanas después de ajustar la dosis. Si el nivel está por debajo del rango de referencia para la edad, la dosis puede ser reiniciada en 0,8 mg/kg cada 2 semanas.

Pacientes adultos con XLH

El régimen posológico recomendado en adultos es de 1 mg/kg de peso corporal redondeado a los 10 mg más cercanos hasta una dosis máxima de 90 mg administrados cada 4 semanas.

Después del inicio del tratamiento con burosumab, mida el fósforo sérico en ayunas mensualmente, medido 2 semanas después de la dosis, durante los primeros 3 meses de tratamiento y, posteriormente, según sea adecuado. Si el fósforo sérico se encuentra dentro del rango normal, continúe con la misma dosis.

Disminución de la dosis

Si el fósforo sérico es superior al rango normal, suspenda la siguiente dosis y reevalúe el nivel de fósforo sérico en 4 semanas. El paciente debe tener un fósforo sérico por debajo del rango normal para la edad para poder reiniciar burosumab. Una vez que el fósforo sérico esté por debajo del rango normal, se podrá reiniciar el tratamiento con la mitad de la dosis inicial que se usó previamente hasta una dosis máxima de 40 mg cada 4 semanas. Reevalúe el fósforo sérico 2 semanas después de cualquier cambio de dosis.

Osteomalacia inducida por Tumor

Pacientes pediátricos con TIO

El régimen posológico de inicio recomendado es de 0,4 mg/kg de peso corporal, redondeado a los 10 mg más cercanos administrados cada 2 semanas.

Después del inicio del tratamiento con burosumab, mida el fósforo sérico en ayunas mensualmente, medido 2 semanas después de la dosis, durante los primeros 3 meses de tratamiento y, posteriormente, según sea adecuado. Si el fósforo sérico se encuentra dentro del rango normal, continúe con la misma dosis.

Aumento de la dosis

Si el fósforo sérico es inferior al rango de referencia para la edad, la dosis se podrá aumentar a discreción del médico. La dosis puede ser aumentada en incrementos de 0,2 mg/kg hasta 2 mg/kg. La dosis máxima no debe exceder 180 mg.

Acta No. 05 de 2022 SEMNNMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Disminución de la dosis

Si el fósforo sérico es superior al rango de referencia para la edad, suspenda la siguiente dosis y reevalúe el nivel de fósforo sérico a las 4 semanas. El paciente debe tener un fósforo sérico por debajo del rango de referencia para la edad para reiniciar burosumab. Una vez que el fósforo sérico esté por debajo del rango de referencia para la edad, se podrá reiniciar el tratamiento con la mitad de la dosis previa administrada hasta un máximo de 180 mg cada 2 semanas. Después de una disminución en la dosis, reevalúe el nivel de fósforo sérico 4 semanas después de ajustar la dosis. Si el nivel está por debajo del rango de referencia para la edad después del reinicio de la dosis, la dosis puede ser ajustada.

Pacientes adultos con TIO

El régimen posológico recomendado en adultos es de 0,3 mg/kg de peso corporal redondeado a los 10 mg más cercanos administrados cada 4 semanas.

Después del inicio del tratamiento con burosumab, mida el fósforo sérico en ayunas mensualmente, medido 2 semanas después de la dosis, durante los primeros 3 meses de tratamiento y, posteriormente, según sea adecuado. Si el fósforo sérico se encuentra dentro del rango normal, continúe con la misma dosis.

Aumento de la dosis

Si el fósforo sérico es inferior al rango de referencia para la edad, la dosis se podrá aumentar a discreción del médico. La dosis puede ser aumentada en incrementos de 0,2 mg/kg hasta 2 mg/kg.

Disminución de la dosis

Si el fósforo sérico es superior al rango de referencia para la edad, suspenda la siguiente dosis y reevalúe el nivel de fósforo sérico a las 4 semanas. El paciente debe tener un fósforo sérico por debajo del rango de referencia para la edad para reiniciar burosumab. Una vez que el fósforo sérico esté por debajo del rango de referencia para la edad, se podrá reiniciar el tratamiento con la mitad de la dosis previa administrada cada 2 semanas. Después de una disminución en la dosis, reevalúe el nivel de fósforo sérico 2 semanas después de ajustar la dosis. Si el nivel está por debajo del rango de referencia para la edad después del reinicio de la dosis, la dosis puede ser ajustada.

Dosis omitida o dosis retrasada – todos los pacientes

Reanude burosumab lo antes posible a la dosis prescrita. Para evitar omitir dosis, el tratamiento puede ser administrado 3 días antes o después del día de administración programado.

Poblaciones especiales

Población pediátrica

Acta No. 05 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



No se ha establecido la eficacia y seguridad de burosumab en pacientes pediátricos con XLH de menos de 1 año de edad y en pacientes pediátricos con TIO.

Población geriátrica

No se puede llegar a ninguna conclusión con respecto a las diferencias en seguridad o eficacia entre los pacientes mayores de 65 años y los menores de 65 años.

Falla renal

Burosumab no ha sido estudiado en pacientes con falla renal. Burosumab no se debe administrar a pacientes con enfermedad renal severa o terminal.

Forma de administración

Para uso subcutáneo.

Burosumab debe inyectarse en el brazo, abdomen, nalgas o muslos. El volumen máximo de medicamento por lugar de inyección es de 1,5 ml. Si se requieren más de 1,5 ml en un día de administración determinado, el volumen total del medicamento debe dividirse y administrarse en diferentes lugares de inyección. Los lugares de inyección deben rotarse y monitorearse cuidadosamente para detectar signos de reacciones potenciales.

Nuevas contraindicaciones:

- CRYSVITA está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a este fármaco o a cualquier ingrediente en la formulación, incluido cualquier excipiente.
- No use CRYSVITA con fosfato oral y análogos de la vitamina D activa.
- No inicie el tratamiento con CRYSVITA si el fósforo sérico se encuentra entre o por encima del rango normal para la edad.
- CRYSVITA está contraindicada en pacientes con deterioro grave de la función renal o enfermedad renal terminal debido a que estas afecciones se asocian con metabolismo mineral anormal.

Nuevas precauciones y advertencias:

Hiperfosfatemia:

Los aumentos del fósforo sérico por encima del límite superior de lo normal se pueden asociar con aumento del riesgo de nefrocalcinosis. Posiblemente sea necesario interrumpir y/o reducir la dosis según los niveles de fósforo sérico del paciente.

Reacciones en el lugar de la inyección La administración puede producir reacciones en el lugar de la inyección. Interrumpa la administración si se producen reacciones graves en el lugar de la inyección.

Acta No. 05 de 2022 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Hipersensibilidad: Interrumpa burosumab si ocurren reacciones de hipersensibilidad serias.

Nuevas reacciones adversas:

Las reacciones adversas se presentan por sistema de clasificación de órganos y categorías de frecuencia, definidas mediante la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Hipofosfatemia ligada a X

Reacciones adversas en pacientes pediátricos con XLH > 1 año de edad

Las reacciones adversas al medicamento más frecuentes (>10%) notificadas en pacientes pediátricos ≥ 1 año de edad durante los ensayos clínicos fueron reacciones en el lugar de la inyección (56%), tos (56%), dolor de cabeza (50%), pirexia (43%), dolor en las extremidades (40%), vómitos (39%), abscesos dentales (35%), disminución de vitamina D (32%), diarrea (25%), erupción cutánea (24%), náuseas (15%), estreñimiento (11 %), caries dental (11%) y mialgia (11%).

En la Tabla 1 se presenta un resumen de las reacciones adversas observadas en pediatría en los ensayos clínicos de burosumab y los reportes post-comercialización.

Tabla 1: Reacciones adversas informadas en pacientes pediátricos con XLH > 1 año de edad

MedDRA Sistema Órgano Clase	Categoría de frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes	Absceso dental ¹
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy frecuentes	Tos ²
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Cefalea
	Frecuentes	Mareo ³

Acta No. 05 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



MedDRA Sistema Órgano Clase	Categoría de frecuencia	Reacción adversa
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Vómitos Náuseas Diarrea Estreñimiento Caries dental
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Erupción cutánea ⁴
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Muy frecuentes	Mialgia
	Muy frecuentes	Dolor en las extremidades
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Reacción en la zona de inyección ⁵ Pirexia
Exploraciones complementarias	Muy frecuentes	Disminución de la vitamina D ⁶
	Desconocido	Incremento en el fósforo sérico ⁷

¹Absceso dental incluye: absceso dental, infección dental y dolor dental.

²Tos incluye: tos y tos productiva.

³Mareo incluye: mareo y mareo por esfuerzo.

⁴Erupción incluye: erupción, erupción eritematosa, erupción generalizada, erupción prurítica, erupción maculopapular y erupción pustulosa.

⁵Reacción en la zona de inyección incluye: reacción en la zona de inyección, eritema en la zona de inyección, prurito en la zona de inyección, hinchazón en la zona de inyección, dolor en la zona de inyección, erupción en la zona de inyección, moratón en la zona de inyección, cambio de color en la zona de inyección, molestia en la zona de inyección, hematoma en la zona de inyección, hemorragia en la zona de inyección, induración en la zona de inyección, mácula en la zona de inyección y urticaria en la zona de inyección.

⁶Disminución de la vitamina D incluye: deficiencia de vitamina D, disminución de 25-hidroxicolecalciferol en la sangre y disminución de la vitamina D.

⁷Incremento en el fósforo sérico incluye: Incremento en el fosforo sérico e hiperfosfatemia.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas en niños con XLH > 1 año de edad

Reacciones en el lugar de la inyección

Aproximadamente el 56% de los pacientes tuvieron una reacción local en el lugar de la inyección. Las reacciones en el lugar de la inyección fueron, generalmente, de gravedad leve, ocurrieron en el plazo de 1 día de administrada la inyección, duraron aproximadamente de 1 a 3 días, no requirieron tratamiento y se resolvieron en casi todos los casos.

Reacciones de hipersensibilidad

Los posibles eventos de hipersensibilidad más frecuentes fueron erupción cutánea (18%). Los eventos fueron de leve a moderado en severidad.

Reacciones Adversas en Pacientes Adultos con XLH

Acta No. 05 de 2022 SEMNMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Las reacciones adversas más comunes notificadas en pacientes adultos durante los ensayos clínicos fueron dolor de espalda (23%), dolor de cabeza (21%), infección dental (19%), síndrome de piernas inquietas (13%), espasmos musculares (12%), disminución de vitamina D (15%) y mareos (11%).

Un resumen de las reacciones adversas observadas con burosumab en adultos durante los estudios clínicos son presentados en la Tabla 2.

Tabla 2: Reacciones Adversas informadas en Pacientes Adultos con XLH

MedDRA Sistema Órgano Clase	Categoría de frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes	Infección dental ¹
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Cefalea ²
	Muy frecuentes	Mareo ³
	Muy frecuentes	Síndrome de piernas inquietas
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Estreñimiento
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Muy frecuentes	Dolor de espalda Espasmos musculares
Exploraciones complementarias	Muy frecuentes	Disminución de la vitamina D ³
	Frecuentes	Incremento en el fósforo sérico ⁴

¹Infección dental incluye: absceso dental e infección dental.

²Cefaleas incluye: cefalea y molestia en la cabeza.

³Disminución de vitamina D incluye: deficiencia de vitamina D, disminución de 25-hidroxicolecalciferol en sangre y disminución de vitamina D.

⁴Aumento de fósforo en sangre incluye: aumento de fósforo en sangre e hiperfosfatemia.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas en adultos con XLH

Reacciones en el lugar de inyección

La frecuencia de reacciones en el lugar de la inyección fue el 12% en ambos grupos de tratamiento placebo y burosumab (urticaria en la zona de inyección, eritema, erupción cutánea, moretones, prurito y hematoma).

Las reacciones en la zona de inyección fueron por lo general de intensidad leve, aparecieron en el plazo de 1 día tras la administración del medicamento, duraron aproximadamente entre 1 y 3 días, no requirieron tratamiento y remitieron en casi todos los casos.

Reacciones de hipersensibilidad

Acta No. 05 de 2022 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La salud
es de todos

Minsalud

La ocurrencia de reacciones potenciales de hipersensibilidad fue similar en los grupos tratados con placebo y con burosumab. Los eventos fueron leves o moderados en severidad.

Hiperfosfatemia

En el período doble ciego del Estudio UX023-CL303, 9 de 134 (7%) de los pacientes del grupo de tratamiento con burosumab experimentaron hiperfosfatemia que cumplió con los criterios especificados en el protocolo para reducción de la dosis. La hiperfosfatemia se manejó con reducción de la dosis.

Síndrome de piernas inquietas

Aproximadamente el 12% del grupo de tratamiento con burosumab y el 8% en el grupo placebo presentó empeoramiento del síndrome de piernas inquietas (Restless Leg Syndrome, RLS, por sus siglas en inglés) basal o aparición de nueva RLS de gravedad leve a moderada.

Inmunogenicidad

Pacientes con XLH

En general, la presencia de anticuerpos anti-medicamento (ADA, anti-drug antibodies, por sus siglas en inglés) a burosumab fue <10% en pacientes adultos y pediátricos $\geq$ 1 año con XLH a quienes se administró burosumab. La ocurrencia de ADA neutralizantes fue del 3.2% y los ADA neutralizantes solo fueron encontrados en pacientes pediátricos. Ningún evento adverso, pérdida en la eficacia o cambios en el perfil de farmacocinética estuvo asociado a estos hallazgos.

Reacciones Adversas reportadas en pacientes adultos con Osteomalacia Inducida por Tumor

Las reacciones adversas al medicamento más frecuentes (>10%) notificadas en pacientes adultos con TIO durante los estudios clínicos (UX023T-CL201 y KRN23-002; N total= 27) fueron absceso dental (19%), espasmos musculares (19%), reacción en el lugar de la inyección (15%), mareos (15%), estreñimiento (15%), erupción cutánea (15%) y cefalea (11%).

Un resumen de las reacciones adversas observadas con burosumab durante los estudios clínicos se presentan en la Tabla 3.

Tabla 3: Reacciones adversas informadas en pacientes adultos con Osteomalacia inducida por Tumor (UX023T-CL201 y KRN23-002 [N= 27])

Acta No. 05 de 2022 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



MedDRA Sistema Órgano Clase	Categoría de frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes	Absceso dental ¹
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Cefalea
	Muy frecuentes Frecuentes	Mareo Síndrome de piernas inquietas
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Estreñimiento
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Erupción cutánea ²
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Muy frecuentes	Espasmos musculares
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	Muy frecuentes	Reacción en el lugar de inyección
Exploraciones complementarias	Frecuentes	Disminución de la vitamina D ³
	Frecuentes	Incremento en el fósforo sérico ⁴

¹Infección dental incluye: absceso dental e infección dental.

²Erupción cutánea incluye: erupción cutánea y erupción papular.

³ Disminución de vitamina D incluye: deficiencia de vitamina D, disminución de 25-hidroxicoalciferol en sangre y disminución de vitamina D.

⁴ Aumento de fósforo en sangre incluye: aumento de fósforo en sangre e hiperfosfatemia.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas en adultos con Osteomalacia Inducida por Tumor

Reacciones en la zona de inyección

La frecuencia de reacciones en el lugar de la inyección fue el 15% (en el lugar de inyección, dolor en el lugar de inyección e inflamación en el lugar de inyección). Las reacciones en la zona de inyección fueron por lo general de intensidad leve, no requirieron tratamiento y se resolvieron en todos los casos.

Reacciones de hipersensibilidad

La ocurrencia de reacciones de hipersensibilidad (erupción cutánea, erupción farmacológica e hipersensibilidad) fue del 22%. Los eventos fueron leves o moderados en severidad.

Hiperfosfatemia

Acta No. 05 de 2022 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En resumen, el 7% de los pacientes experimentaron hiperfosfatemia, la cual se manejó con reducción de la dosis.

Inmunogenicidad

La incidencia de los pacientes que dieron positivo en la prueba de anticuerpos antifármacos (ADA) frente a burosumab en los estudios clínicos en adultos con TIO fue del 7%. Ninguno de estos pacientes desarrolló ADA neutralizantes. Ningún evento adverso, pérdida de eficacia o cambios en el perfil farmacocinético de burosumab fueron asociados con estos hallazgos.

Nuevas interacciones:

No se han llevado a cabo estudios de interacción farmacocinética con burosumab.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe:

1. Con respecto a la ampliación del grupo etario en la indicación aprobada: "tratamiento de la hipofosfatemia ligada al cromosoma X (X-linked hypophosphataemia, XLH) en pacientes adultos y pediátricos de 1 año de edad o más", allegar estudios clínicos que sustenten el uso del producto a partir de los 6 meses de edad.
2. Con respecto a la nueva indicación "Osteomalacia inducida por Tumor: CRYSVITA está indicado para el tratamiento de hipofosfatemia relacionada a FGF23 en osteomalacia inducida por tumor (Tumour-Induced Osteomalacia, TIO) asociada con tumores mesenquimales fosfaturicos que no pueden ser resecados o tratados de forma localizada" la Sala encuentra que el interesado allega dos estudios: El estudio KRN23-002 con un tamaño de muestra de 13 pacientes en donde se evaluaron parámetros de carácter bioquímicos, y el estudio UX023T-CL20 fase 2 con 17 pacientes de similar diseño, encontró que los niveles de fosfato sérico se incrementaron mayor de 2.5 mg/dl en el 50% de pacientes a la semana 24, el cambio desde la línea de base a la semana 48 del grosor osteoide fue de -5.12 (p 0.04), cambio desde la línea de base a la semana 48 de la relación superficie osteoide/superficie ósea fue de 0.18 (p 0.97), cambio desde la línea de base a la semana 48 de volumen osteoide/volumen óseo fue -5.47 (p 0.085), cambio desde la línea de base de la "lag time mineralization" a la semana 48 fue de -555.20 (p 0.40).

Dado que los resultados encontrados en los estudios presentados no muestran claramente el beneficio del producto de la referencia en la indicación solicitada; la Sala considera que el interesado debe allegar estudios adicionales con mayor

Acta No. 05 de 2022 SEMNNMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La salud
es de todos

Minsalud

número de pacientes, mayor tiempo de seguimiento y con comparador activo, incluyendo análisis de calidad de vida.

Siendo las 16:00 del día 18 de febrero de 2022, se da por terminada la sesión.

Se firma por los que en ella intervinieron:

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

KERVIS ASID RODRÍGUEZ V.
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

MARIO FRANCISCO GUERRERO
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

FABIO ANCIZAR ARISTIZÁBAL
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

EDWIN LEONARDO LOPEZ ORTEGA
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

KENNY CRISTIAN DÍAZ BAYONA
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

GUILLERMO JOSÉ PÉREZ BLANCO
Director Técnico de Medicamentos y
Productos Biológicos
Presidente SEMNNIMB
Sesión Virtual

ANDREY FORERO ESPINOSA
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

Revisó: HUGO ARMANDO BADILLO ARGUELLES
Secretario Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y
Medicamentos Biológicos
Sesión Virtual

Acta No. 05 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29