



COMISIÓN REVISORA

SALA ESPECIALIZADA DE MOLÉCULAS NUEVAS, NUEVAS INDICACIONES Y MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

ACTA No. 20 DE 2021

SESIÓN ORDINARIA 8, 9, 10, 11 y 12 DE NOVIEMBRE DE 2021
SESIÓN DEL 04 AL 08 DE OCTUBRE DE 2021 SEGUNDA PARTE

1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM
2. REVISIÓN DEL ACTA DE LA SESIÓN ANTERIOR
3. TEMAS A TRATAR

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

3.6. RENOVACIONES DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

3.7. CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS

3.8. ACLARACIONES

DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

Siendo las 8:00 horas se da inicio a la sesión de la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora, previa verificación del quórum:

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

Invitados:

Adriana Magally Monsalve Arias
Nicolas Gonzalez Velasquez

Secretario de la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos
Hugo Armando Badillo Arguelles

2. REVISIÓN DEL ACTA DE LA SESIÓN ANTERIOR

Acta No. 20 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB

3. TEMAS A TRATAR

3.1 MOLÉCULAS NUEVAS

3.1.1 Medicamentos de síntesis

3.1.1.1 VESSONE 10

Expediente : 20187262
Radicado : 20201147788 / 20211109130
Fecha : 04/06/2021
Interesado : Scandinavia Pharma LTDA.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 10 mg de Vilazodona Clorhidrato

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: (Del Documento)

Vessone está indicado en el tratamiento de la Depresión mayor en adultos.

Contraindicaciones:

No use este medicamento:

Si es alérgico (hipersensible) a la Vilazodona o a alguno de los componentes de este medicamento.

Este medicamento no debe ser utilizado por pacientes que reciben o se encuentran dentro de los 14 días posteriores a la interrupción de inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO), incluidos IMAO como linezolid o azul de metileno intravenoso, debido a que existe un mayor riesgo de síndrome serotoninérgico.

Precauciones y advertencias:

-Si usted tiene pensamientos suicidas o de autolesión. La Vilazodona, así como otros antidepresivos aumentan el riesgo de ideación suicida en niños, adolescentes y adultos jóvenes con Depresión Mayor y otros trastornos psiquiátricos.

-Si ha sufrido manía en el pasado; si tiene un episodio maníaco, contacte con su doctor de inmediato, puede que tenga que suspender el uso de Vilazodona.

-Los ISRN y los ISRS, incluyendo Vilazodona, pueden precipitar el síndrome serotoninérgico, una condición potencialmente mortal. El riesgo aumenta con el uso concomitante de otros fármacos serotoninérgicos (incluidos triptanos, antidepresivos tricíclicos, fentanilo, litio, Tramadol, Triptófano, buspirona, anfetaminas y hierba de San Juan) y con fármacos que deterioran el metabolismo de la serotonina, es decir, los IMAO. Este síndrome también puede ocurrir cuando estos fármacos se usan solos.

Los síntomas de Síndrome serotoninérgico incluyen cambios en el estado mental (por ejemplo, agitación, alucinaciones, delirio y coma), inestabilidad autonómica (por ejemplo,

Acta No. 20 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



taquicardia, presión sanguínea lábil, mareo, diaforesis, enrojecimiento, hipertermia), Síntomas neuromuscular (por ejemplo, temblor, rigidez, mioclonía, hiperreflexia, falta de coordinación), convulsiones y síntomas gastrointestinales (por ejemplo, náuseas, Vómitos, diarrea).

El uso concomitante de Vilazodona con IMAO está contraindicado. Además no se aconseja el inicio de Vilazodona en un paciente tratado con IMAO tales como linezolid o azul de metileno intravenoso.

-Si está indicado el uso de otros fármacos serotoninérgicos junto con Vilazodona se debe informar a los pacientes del riesgo aumentado de Síndrome serotoninérgico y controlar los síntomas.

-Los fármacos que interfieren con la inhibición de la receptación de serotonina, incluyendo Vilazodona, aumentan el riesgo de eventos hemorrágicos. El uso concomitante de Aspirina, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), otros fármacos antiplaquetarios, Warfarina y otros anticoagulantes pueden aumentar el riesgo.

-En pacientes con trastorno bipolar, el tratamiento de un episodio depresivo con vilazodona u otro antidepresivo puede precipitar un episodio maníaco mixto. Antes de iniciar el tratamiento con vilazodona se debe evaluar a los pacientes en busca de antecedentes personales o familiares de trastorno bipolar, manía o hipomanía.

-La ganancia de peso está descrita con el uso de Vilazodona debida a un aumento del apetito.

-Si padece diabetes, puede que su médico tenga que ajustarle la dosis de insulina o de otro tratamiento anti-diabético.

-Las reacciones adversas después de la interrupción de los antidepresivos serotoninérgicos, particularmente después de la interrupción abrupta, incluyen: náuseas, sudoración, estado de ánimo disfórico, irritabilidad, agitación, mareos, alteraciones sensoriales (por ejemplo, parestesias, tales como sensaciones de choque eléctrico), temblores, ansiedad, confusión, dolor de cabeza, letargo, labilidad emocional, insomnio, hipomanía, tinnitus y convulsiones.

-Se recomienda reducción gradual de la dosis más que una interrupción abrupta siempre que sea posible.

-Vilazodona no ha sido evaluado sistemáticamente en pacientes con un trastorno convulsivo, por esta razón debe ser prescrito con precaución en pacientes con antecedentes de convulsiones.

-La dilatación pupilar que se produce después del uso de muchos fármacos antidepresivos puede desencadenar glaucoma de ángulo cerrado, por esto se debe evitar el uso en pacientes con esta patología que no están tratados.

-Puede ocurrir descenso de sodio en sangre (hiponatremia) como resultado del tratamiento con ISRN e ISRS, incluyendo Vilazodona. Los signos y síntomas de hiponatremia incluyen dolor de cabeza, dificultad para concentrarse, deterioro de la memoria, confusión, debilidad e inestabilidad, lo que puede conducir a caídas. Signos y síntomas asociados con casos más graves y / o agudos incluyen alucinaciones, síncope, convulsiones, coma, paro respiratorio y muerte. En pacientes con hiponatremia sintomática, suspender Vilazodona e instituir la intervención médica adecuada. Pacientes de edad avanzada, que toman diuréticos pueden estar en mayor riesgo de desarrollar hiponatremia con ISRS e ISRN.

Acta No. 20 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



-No es necesario ajustar la dosis de Vilazodona en función del sexo, la función renal (insuficiencia renal leve a grave, FG: 15-90 ml / minuto), o insuficiencia hepática (insuficiencia hepática leve a grave, puntuación de Child-Pugh: 5-15).

-Si usted padece enfermedades del corazón, ya que no existe experiencia adecuada en pacientes con infarto del miocardio.

Este medicamento contiene lactosa. Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

Reacciones adversas:

Al igual que todos los medicamentos, Vilazodona puede producir efectos no deseados.

Vessone es por lo general bien tolerado.

-Los siguientes efectos adversos se mencionaron en precauciones y advertencias:

Pensamientos y comportamientos suicidas en niños, adolescentes y adultos jóvenes, síndrome de serotoninérgico, mayor riesgo de sangrado, activación de manía o hipomanía, síndrome de abstinencia y convulsiones.

-Los síntomas de la esfera gastrointestinal son los más frecuentemente reportados: diarreas, náuseas, vómitos, sequedad de boca, dolor abdominal, dispepsia.

-A nivel Neurológico se reportan: dolores de cabeza, mareos y parestesias.

-Dentro de los síntomas Psiquiátricos se describen insomnio y pesadillas.

-Fatiga, palpitaciones, artralgias e incremento de peso son otros de los efectos adversos que pueden aparecer.

-A nivel sexual esta descrito: disfunción eréctil con disminución de la libido.

-De forma infrecuente puede aparecer ojo seco, extrasístoles ventriculares, ataques de pánico, hiperhidrosis, sudoración nocturna y migraña.

-En raros casos se han reportado cataratas

-Las reacciones adversas reportadas luego de la comercialización de vilazodona fueron:

Trastornos generales: irritabilidad; Trastornos del sistema nervioso: parálisis del sueño;

Trastornos psiquiátricos: alucinaciones, intento de suicidio, ideación suicida; Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: erupción cutánea, erupción generalizada, urticaria, erupción por fármacos; Sistema gastrointestinal: pancreatitis aguda.

Interacciones:

Uso de otros medicamentos

Informe a su médico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta médica.

-La vilazodona está contraindicada en pacientes que reciben IMAOs, incluyendo IMAOs como el linezolid o azul de metileno intravenoso (ver contraindicaciones).

Acta No. 20 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



-Inhibidores de CYP3A4: La dosis de Vilazodona no debe exceder de 20 mg por día cuando se coadministran con inhibidores fuertes del CYP3A4.

-Inductores de CYP3A4: Considere aumentar la dosis de Vilazodona hasta 80 mg una vez al día durante 1 a 2 semanas cuando se usa concomitantemente con inductores del CYP3A4 durante más de 14 días.

-La administración concomitante con otros ISRSS, y medicamentos que intervengan en la neurotransmisión serotoninérgica, tales como Litio o Tramadol, pueden originar un síndrome serotoninérgico. Cuando se administra asociada a otros anti-depresivos puede aumentar los niveles plasmáticos de los mismos, al igual que con Digoxina y anticoagulantes orales.

Administrada junto con otros fármacos que alteren la coagulación, como AAS, warfarina, heparina, puede aumentar el riesgo de sangrado.

Toma de Vessone con los alimentos

-Vessone debe ser tomado con alimentos.

-No es aconsejable la toma de alcohol mientras esté tomando este medicamento.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

La dosis habitual de Vessone es de 20 a 40 mg administrados una vez al día con alimentos. Comenzar con una dosis inicial de 10 mg una vez al día durante 7 días, aumentando de a 20 mg una vez al día. La dosis se puede aumentar hasta 40 mg una vez al día después de un mínimo de 7 días entre los aumentos de dosis.

-Antes de iniciar Vessone es importante descartar trastorno bipolar.

Cambio hacia o desde un antidepresivo inhibidor de la monoaminoxidasa: Deben transcurrir al menos 14 días entre la interrupción de un antidepresivo inhibidor de la monoaminoxidasa (IMAO) y el inicio de vilazodona. Además, deben transcurrir al menos 14 días después de suspender vilazodona y antes de comenzar un antidepresivo IMAO.

Ajustes de dosis con inhibidores o inductores de CYP3A4: Pacientes que reciben inhibidores concomitantes de CYP3A4: Durante el uso concomitante de un inhibidor potente de CYP3A4 (por ejemplo, itraconazol, claritromicina, voriconazol), la dosis de vilazodona no debe exceder los 20 mg una vez al día. La dosis inicial de vilazodona se puede reanudar cuando se suspende el inhibidor de CYP3A4.

Pacientes que reciben inductores concomitantes de CYP3A4: según la respuesta clínica, considere aumentar la dosis de vilazodona en 2 veces, hasta un máximo de 80 mg una vez al día, durante 1 a 2 semanas en pacientes que toman inductores potentes de CYP3A4 (por ejemplo, carbamazepina, fenitoína, rifampicina) por más de 14 días. Si se suspenden los inductores de CYP3A4, reduzca gradualmente la dosis de vilazodona a su nivel original durante 1 a 2 semanas.

-Cuando suspenda Vessone, reduzca gradualmente la dosis.

Pueden producirse reacciones adversas al suspender vilazodona. Se recomienda una reducción gradual de la dosis en lugar de una interrupción brusca siempre que sea posible.

Acta No. 20 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Vilazodona debe reducirse gradualmente de la dosis de 40 mg una vez al día a 20 mg una vez al día durante 4 días, seguido de 10 mg una vez al día durante 3 días. Los pacientes que toman vilazodona 20 mg una vez al día deben reducirse a 10 mg una vez al día durante 7 días.

No es necesario ajustar la dosis en los ancianos, pero se recomienda iniciar con dosis bajas debido la mayor afectación de la función renal hepática en este tipo de población.

No es necesario ajustar la dosis de vilazodona en función del sexo, la función renal (insuficiencia renal leve a grave, con filtración glomerular: 15-90 ml / minuto) o la función hepática (insuficiencia hepática leve a grave, puntuación de Child-Pugh: 5 -15)

-No se han realizado estudios clínicos sobre su uso en pacientes pediátricos; por consiguiente, la seguridad en pacientes pediátricos no se ha establecido.

-Embarazo y lactancia: Consulte a su médico antes de utilizar cualquier medicamento. Se considera a la Vilazodona Categoría C durante el embarazo por atravesar la barrera placentaria, esto significa que su médico debe evaluar el potencial beneficio frente a los potenciales riesgos para el feto, antes de indicarle tratamiento. Vilazodona se excreta en la leche y puede causar efectos adversos en los niños. Se desaconseja continuar con la lactancia. Usted deberá continuar con la lactancia sólo si es absolutamente necesario y está indicado por su médico tratante. Si se continúa con la lactancia, su médico podrá prescribirle una dosis menor de Vilazodona.

-No es necesario ajustar la dosis de Vilazodona en función del sexo, la función renal (insuficiencia renal leve a grave, FG: 15-90 ml / minuto), o insuficiencia hepática (insuficiencia hepática leve a grave, puntuación de Child-Pugh: 5-15).

-No es necesario ajustar la dosis en los ancianos, pero se recomienda iniciar con dosis bajas debido la mayor afectación de la función renal hepática en este tipo de población.

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. 2021003314 emitido mediante Acta No. 21 de 2020 numeral 3.1.1.1, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 20211109130

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado en respuesta al concepto del Acta No. 21 de 2020 SEMNNMB, numeral 3.1.1.1., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar la solicitud por cuanto que no presentó los estudios farmacocinéticos, y tratándose de un fármaco clase biofarmacéutica II es necesario conocer la adecuada biodisponibilidad del producto. Adicionalmente, el interesado no allegó la información solicitada sobre los estudios de postcomercialización.

3.1.1.2 VESSONE 20

Expediente : 20189968
Radicado : 20201182620 / 20211118950
Fecha : 18/06/2021

Acta No. 20 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Interesado : Scandinavia Pharma LTDA.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 20 mg de Vilazodona Clorhidrato

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: (Del Documento)

Vessone está indicado en el tratamiento de la Depresión mayor en adultos.

Contraindicaciones:

No use este medicamento:

Si es alérgico (hipersensible) a la Vilazodona o a alguno de los componentes de este medicamento.

Este medicamento no debe ser utilizado por pacientes que reciben o se encuentran dentro de los 14 días posteriores a la interrupción de inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO), incluidos IMAO como linezolid o azul de metileno intravenoso, debido a que existe un mayor riesgo de síndrome serotoninérgico.

Precauciones y advertencias:

-Si usted tiene pensamientos suicidas o de autolesión. La Vilazodona, así como otros antidepresivos aumentan el riesgo de ideación suicida en niños, adolescentes y adultos jóvenes con Depresión Mayor y otros trastornos psiquiátricos.

-Si ha sufrido manía en el pasado; si tiene un episodio maniaco, contacte con su doctor de inmediato, puede que tenga que suspender el uso de Vilazodona.

-Los ISRN y los ISRS, incluyendo Vilazodona, pueden precipitar el síndrome serotoninérgico, una condición potencialmente mortal. El riesgo aumenta con el uso concomitante de otros fármacos serotoninérgicos (incluidos triptanos, antidepresivos tricíclicos, fentanilo, litio, Tramadol, Triptófano, buspirona, anfetaminas y hierba de San Juan) y con fármacos que deterioran el metabolismo de la serotonina, es decir, los IMAO. Este síndrome también puede ocurrir cuando estos fármacos se usan solos.

Los síntomas de Síndrome serotoninérgico incluyen cambios en el estado mental (por ejemplo, agitación, alucinaciones, delirio y coma), inestabilidad autonómica (por ejemplo, taquicardia, presión sanguínea lábil, mareo, diaforesis, enrojecimiento, hipertermia), Síntomas neuromuscular (por ejemplo, temblor, rigidez, mioclonía, hiperreflexia, falta de coordinación), convulsiones y síntomas gastrointestinales (por ejemplo, náuseas, Vómitos,diarrea).

El uso concomitante de Vilazodona con IMAO está contraindicado. Además no se aconseja el inicio de Vilazodona en un paciente tratado con IMAO tales como linezolid o azul de metileno intravenoso.

-Si está indicado el uso de otros fármacos serotoninérgicos junto con Vilazodona se debe informar a los pacientes del riesgo aumentado de Síndrome serotoninérgico y controlar los síntomas.

Acta No. 20 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



-Los fármacos que interfieren con la inhibición de la receptación de serotonina, incluyendo Vilazodona, aumentan el riesgo de eventos hemorrágicos. El uso concomitante de Aspirina, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), otros fármacos antiplaquetarios, Warfarina y otros anticoagulantes pueden aumentar el riesgo.

-En pacientes con trastorno bipolar, el tratamiento de un episodio depresivo con vilazodona u otro antidepresivo puede precipitar un episodio maníaco mixto. Antes de iniciar el tratamiento con vilazodona se debe evaluar a los pacientes en busca de antecedentes personales o familiares de trastorno bipolar, manía o hipomanía.

-La ganancia de peso está descrita con el uso de Vilazodona debida a un aumento del apetito.

-Si padece diabetes, puede que su médico tenga que ajustarle la dosis de insulina o de otro tratamiento anti-diabético.

-Las reacciones adversas después de la interrupción de los antidepresivos serotoninérgicos, particularmente después de la interrupción abrupta, incluyen: náuseas, sudoración, estado de ánimo disfórico, irritabilidad, agitación, mareos, alteraciones sensoriales (por ejemplo, parestesias, tales como sensaciones de choque eléctrico), temblores, ansiedad, confusión, dolor de cabeza, letargo, labilidad emocional, insomnio, hipomanía, tinnitus y convulsiones.

-Se recomienda reducción gradual de la dosis más que una interrupción abrupta siempre que sea posible.

-Vilazodona no ha sido evaluado sistemáticamente en pacientes con un trastorno convulsivo, por esta razón debe ser prescrito con precaución en pacientes con antecedentes de convulsiones.

-La dilatación pupilar que se produce después del uso de muchos fármacos antidepresivos puede desencadenar glaucoma de ángulo cerrado, por esto se debe evitar el uso en pacientes con esta patología que no están tratados.

-Puede ocurrir descenso de sodio en sangre (hiponatremia) como resultado del tratamiento con ISRN e ISRS, incluyendo Vilazodona. Los signos y síntomas de hiponatremia incluyen dolor de cabeza, dificultad para concentrarse, deterioro de la memoria, confusión, debilidad e inestabilidad, lo que puede conducir a caídas. Signos y síntomas asociados con casos más graves y / o agudos incluyen alucinaciones, síncope, convulsiones, coma, paro respiratorio y muerte. En pacientes con hiponatremia sintomática, suspender Vilazodona e instituir la intervención médica adecuada. Pacientes de edad avanzada, que toman diuréticos pueden estar en mayor riesgo de desarrollar hiponatremia con ISRS e ISRN.

-No es necesario ajustar la dosis de Vilazodona en función del sexo, la función renal (insuficiencia renal leve a grave, FG: 15-90 ml / minuto), o insuficiencia hepática (insuficiencia hepática leve a grave, puntuación de Child-Pugh: 5-15).

-Si usted padece enfermedades del corazón, ya que no existe experiencia adecuada en pacientes con infarto del miocardio.

Este medicamento contiene lactosa. Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

Reacciones adversas:

Al igual que todos los medicamentos, Vilazodona puede producir efectos no deseados.

Acta No. 20 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Vessone es por lo general bien tolerado.

-Los siguientes efectos adversos se mencionaron en precauciones y advertencias:

Pensamientos y comportamientos suicidas en niños, adolescentes y adultos jóvenes, síndrome de serotoninérgico, mayor riesgo de sangrado, activación de manía o hipomanía, síndrome de abstinencia y convulsiones.

-Los síntomas de la esfera gastrointestinal son los más frecuentemente reportados: diarreas, náuseas, vómitos, sequedad de boca, dolor abdominal, dispepsia.

-A nivel Neurológico se reportan: dolores de cabeza, mareos y parestesias.

-Dentro de los síntomas Psiquiátricos se describen insomnio y pesadillas.

-Fatiga, palpitaciones, artralgias e incremento de peso son otros de los efectos adversos que pueden aparecer.

-A nivel sexual esta descrito: disfunción eréctil con disminución de la libido.

-De forma infrecuente puede aparecer ojo seco, extrasístoles ventriculares, ataques de pánico, hiperhidrosis, sudoración nocturna y migraña.

-En raros casos se han reportado cataratas

-Las reacciones adversas reportadas luego de la comercialización de vilazodona fueron:

Trastornos generales: irritabilidad; Trastornos del sistema nervioso: parálisis del sueño;

Trastornos psiquiátricos: alucinaciones, intento de suicidio, ideación suicida; Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: erupción cutánea, erupción generalizada, urticaria, erupción por fármacos; Sistema gastrointestinal: pancreatitis aguda.

Interacciones:

Uso de otros medicamentos

Informe a su médico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta médica.

-La vilazodona está contraindicada en pacientes que reciben IMAOs, incluyendo IMAOs como el linezolid o azul de metileno intravenoso (ver contraindicaciones).

-Inhibidores de CYP3A4: La dosis de Vilazodona no debe exceder de 20 mg por día cuando se coadministran con inhibidores fuertes del CYP3A4.

-Inductores de CYP3A4: Considere aumentar la dosis de Vilazodona hasta 80 mg una vez al día durante 1 a 2 semanas cuando se usa concomitantemente con inductores del CYP3A4 durante más de 14 días.

-La administración concomitante con otros ISRSS, y medicamentos que intervengan en la neurotransmisión serotoninérgica, tales como Litio o Tramadol, pueden originar un síndrome serotoninérgico. Cuando se administra asociada a otros anti-depresivos puede aumentar los niveles plasmáticos de los mismos, al igual que con Digoxina y anticoagulantes orales.

Acta No. 20 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Administrada junto con otros fármacos que alteren la coagulación, como AAS, warfarina, heparina, puede aumentar el riesgo de sangrado.

Toma de Vessone con los alimentos

-Vessone debe ser tomado con alimentos.

-No es aconsejable la toma de alcohol mientras esté tomando este medicamento.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

La dosis habitual de Vessone es de 20 a 40 mg administrados una vez al día con alimentos.

Comenzar con una dosis inicial de 10 mg una vez al día durante 7 días, aumentando de a 20 mg una vez al día. La dosis se puede aumentar hasta 40 mg una vez al día después de un mínimo de 7 días entre los aumentos de dosis.

-Antes de iniciar Vessone es importante descartar trastorno bipolar.

Cambio hacia o desde un antidepresivo inhibidor de la monoaminoxidasa: Deben transcurrir al menos 14 días entre la interrupción de un antidepresivo inhibidor de la monoaminoxidasa (IMAO) y el inicio de vilazodona. Además, deben transcurrir al menos 14 días después de suspender vilazodona y antes de comenzar un antidepresivo IMAO.

Ajustes de dosis con inhibidores o inductores de CYP3A4: Pacientes que reciben inhibidores concomitantes de CYP3A4: Durante el uso concomitante de un inhibidor potente de CYP3A4 (por ejemplo, itraconazol, claritromicina, voriconazol), la dosis de vilazodona no debe exceder los 20 mg una vez al día. La dosis inicial de vilazodona se puede reanudar cuando se suspende el inhibidor de CYP3A4.

Pacientes que reciben inductores concomitantes de CYP3A4: según la respuesta clínica, considere aumentar la dosis de vilazodona en 2 veces, hasta un máximo de 80 mg una vez al día, durante 1 a 2 semanas en pacientes que toman inductores potentes de CYP3A4 (por ejemplo, carbamazepina, fenitoína, rifampicina) por más de 14 días. Si se suspenden los inductores de CYP3A4, reduzca gradualmente la dosis de vilazodona a su nivel original durante 1 a 2 semanas.

-Cuando suspenda Vessone, reduzca gradualmente la dosis.

Pueden producirse reacciones adversas al suspender vilazodona. Se recomienda una reducción gradual de la dosis en lugar de una interrupción brusca siempre que sea posible.

Vilazodona debe reducirse gradualmente de la dosis de 40 mg una vez al día a 20 mg una vez al día durante 4 días, seguido de 10 mg una vez al día durante 3 días. Los pacientes que toman vilazodona 20 mg una vez al día deben reducirse a 10 mg una vez al día durante 7 días.

No es necesario ajustar la dosis en los ancianos, pero se recomienda iniciar con dosis bajas debido la mayor afectación de la función renal hepática en este tipo de población.

No es necesario ajustar la dosis de vilazodona en función del sexo, la función renal (insuficiencia renal leve a grave, con filtración glomerular: 15-90 ml / minuto) o la función hepática (insuficiencia hepática leve a grave, puntuación de Child-Pugh: 5 -15)

Acta No. 20 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



-No se han realizado estudios clínicos sobre su uso en pacientes pediátricos; por consiguiente, la seguridad en pacientes pediátricos no se ha establecido.

-Embarazo y lactancia: Consulte a su médico antes de utilizar cualquier medicamento. Se considera a la Vilazodona Categoría C durante el embarazo por atravesar la barrera placentaria, esto significa que su médico debe evaluar el potencial beneficio frente a los potenciales riesgos para el feto, antes de indicarle tratamiento. Vilazodona se excreta en la leche y puede causar efectos adversos en los niños. Se desaconseja continuar con la lactancia. Usted deberá continuar con la lactancia sólo si es absolutamente necesario y está indicado por su médico tratante. Si se continúa con la lactancia, su médico podrá prescribirle una dosis menor de Vilazodona.

-No es necesario ajustar la dosis de Vilazodona en función del sexo, la función renal (insuficiencia renal leve a grave, FG: 15-90 ml / minuto), o insuficiencia hepática (insuficiencia hepática leve a grave, puntuación de Child-Pugh: 5-15).

-No es necesario ajustar la dosis en los ancianos, pero se recomienda iniciar con dosis bajas debido a la mayor afectación de la función renal hepática en este tipo de población.

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. 2021003712 emitido mediante Acta No. 24 de 2020 numeral 3.1.1.4, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 20211118950

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado en respuesta al concepto del Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.1.1.4., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar la solicitud por cuanto que no presentó los estudios farmacocinéticos, y tratándose de un fármaco clase biofarmacéutica II es necesario conocer la adecuada biodisponibilidad del producto. Adicionalmente, el interesado no allegó la información solicitada sobre los estudios de postcomercialización.

3.1.1.3 VESSONE 40

Expediente : 20190118
Radicado : 20201184327 / 20211133071
Fecha : 08/07/2021
Interesado : Scandinavia Pharma LTDA.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 40 mg de Vilazodona Clorhidrato

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: (Del Documento)

Vessone está indicado en el tratamiento de la Depresión mayor en adultos.

Acta No. 20 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Contraindicaciones:

No use este medicamento:

Si es alérgico (hipersensible) a la Vilazodona o a alguno de los componentes de este medicamento.

Este medicamento no debe ser utilizado por pacientes que reciben o se encuentran dentro de los 14 días posteriores a la interrupción de inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO), incluidos IMAO como linezolid o azul de metileno intravenoso, debido a que existe un mayor riesgo de síndrome serotoninérgico.

Precauciones y advertencias:

-Si usted tiene pensamientos suicidas o de autolesión. La Vilazodona, así como otros antidepresivos aumentan el riesgo de ideación suicida en niños, adolescentes y adultos jóvenes con Depresión Mayor y otros trastornos psiquiátricos.

-Si ha sufrido manía en el pasado; si tiene un episodio maníaco, contacte con su doctor de inmediato, puede que tenga que suspender el uso de Vilazodona.

-Los ISRN y los ISRS, incluyendo Vilazodona, pueden precipitar el síndrome serotoninérgico, una condición potencialmente mortal. El riesgo aumenta con el uso concomitante de otros fármacos serotoninérgicos (incluidos triptanos, antidepresivos tricíclicos, fentanilo, litio, Tramadol, Triptófano, buspirona, anfetaminas y hierba de San Juan) y con fármacos que deterioran el metabolismo de la serotonina, es decir, los IMAO. Este síndrome también puede ocurrir cuando estos fármacos se usan solos.

Los síntomas de Síndrome serotoninérgico incluyen cambios en el estado mental (por ejemplo, agitación, alucinaciones, delirio y coma), inestabilidad autonómica (por ejemplo, taquicardia, presión sanguínea lábil, mareo, diaforesis, enrojecimiento, hipertermia), Síntomas neuromuscular (por ejemplo, temblor, rigidez, mioclonía, hiperreflexia, falta de coordinación), convulsiones y síntomas gastrointestinales (por ejemplo, náuseas, Vómitos, diarrea).

El uso concomitante de Vilazodona con IMAO está contraindicado. Además no se aconseja el inicio de Vilazodona en un paciente tratado con IMAO tales como linezolid o azul de metileno intravenoso.

-Si está indicado el uso de otros fármacos serotoninérgicos junto con Vilazodona se debe informar a los pacientes del riesgo aumentado de Síndrome serotoninérgico y controlar los síntomas.

-Los fármacos que interfieren con la inhibición de la receptación de serotonina, incluyendo Vilazodona, aumentan el riesgo de eventos hemorrágicos. El uso concomitante de Aspirina, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), otros fármacos antiplaquetarios, Warfarina y otros anticoagulantes pueden aumentar el riesgo.

-En pacientes con trastorno bipolar, el tratamiento de un episodio depresivo con vilazodona u otro antidepresivo puede precipitar un episodio maníaco mixto. Antes de iniciar el tratamiento con vilazodona se debe evaluar a los pacientes en busca de antecedentes personales o familiares de trastorno bipolar, manía o hipomanía.

-La ganancia de peso está descrita con el uso de Vilazodona debida a un aumento del apetito.

Acta No. 20 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



-Si padece diabetes, puede que su médico tenga que ajustarle la dosis de insulina o de otro tratamiento anti-diabético.

-Las reacciones adversas después de la interrupción de los antidepresivos serotoninérgicos, particularmente después de la interrupción abrupta, incluyen: náuseas, sudoración, estado de ánimo disfórico, irritabilidad, agitación, mareos, alteraciones sensoriales (por ejemplo, parestesias, tales como sensaciones de choque eléctrico), temblores, ansiedad, confusión, dolor de cabeza, letargo, labilidad emocional, insomnio, hipomanía, tinnitus y convulsiones.

-Se recomienda reducción gradual de la dosis más que una interrupción abrupta siempre que sea posible.

-Vilazodona no ha sido evaluado sistemáticamente en pacientes con un trastorno convulsivo, por esta razón debe ser prescrito con precaución en pacientes con antecedentes de convulsiones.

-La dilatación pupilar que se produce después del uso de muchos fármacos antidepresivos puede desencadenar glaucoma de ángulo cerrado, por esto se debe evitar el uso en pacientes con esta patología que no están tratados.

-Puede ocurrir descenso de sodio en sangre (hiponatremia) como resultado del tratamiento con ISRN e ISRS, incluyendo Vilazodona. Los signos y síntomas de hiponatremia incluyen dolor de cabeza, dificultad para concentrarse, deterioro de la memoria, confusión, debilidad e inestabilidad, lo que puede conducir a caídas. Signos y síntomas asociados con casos más graves y / o agudos incluyen alucinaciones, síncope, convulsiones, coma, paro respiratorio y muerte. En pacientes con hiponatremia sintomática, suspender Vilazodona e instituir la intervención médica adecuada. Pacientes de edad avanzada, que toman diuréticos pueden estar en mayor riesgo de desarrollar hiponatremia con ISRS e ISRN.

-No es necesario ajustar la dosis de Vilazodona en función del sexo, la función renal (insuficiencia renal leve a grave, FG: 15-90 ml / minuto), o insuficiencia hepática (insuficiencia hepática leve a grave, puntuación de Child-Pugh: 5-15).

-Si usted padece enfermedades del corazón, ya que no existe experiencia adecuada en pacientes con infarto del miocardio.

Este medicamento contiene lactosa. Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

Reacciones adversas:

Al igual que todos los medicamentos, Vilazodona puede producir efectos no deseados.

Vessone es por lo general bien tolerado.

-Los siguientes efectos adversos se mencionaron en precauciones y advertencias:

Pensamientos y comportamientos suicidas en niños, adolescentes y adultos jóvenes, síndrome de serotoninérgico, mayor riesgo de sangrado, activación de manía o hipomanía, síndrome de abstinencia y convulsiones.

-Los síntomas de la esfera gastrointestinal son los más frecuentemente reportados: diarreas, náuseas, vómitos, sequedad de boca, dolor abdominal, dispepsia.

Acta No. 20 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- A nivel Neurológico se reportan: dolores de cabeza, mareos y parestesias.
- Dentro de los síntomas Psiquiátricos se describen insomnio y pesadillas.
- Fatiga, palpitaciones, artralgias e incremento de peso son otros de los efectos adversos que pueden aparecer.
- A nivel sexual esta descrito: disfunción eréctil con disminución de la libido.
- De forma infrecuente puede aparecer ojo seco, extrasistoles ventriculares, ataques de pánico, hiperhidrosis, sudoración nocturna y migraña.
- En raros casos se han reportado cataratas
- Las reacciones adversas reportadas luego de la comercialización de vilazodona fueron:
Trastornos generales: irritabilidad; Trastornos del sistema nervioso: parálisis del sueño;
Trastornos psiquiátricos: alucinaciones, intento de suicidio, ideación suicida; Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: erupción cutánea, erupción generalizada, urticaria, erupción por fármacos; Sistema gastrointestinal: pancreatitis aguda.

Interacciones:

Uso de otros medicamentos

Informe a su médico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta médica.

-La vilazodona está contraindicada en pacientes que reciben IMAOs, incluyendo IMAOs como el linezolid o azul de metileno intravenoso (ver contraindicaciones).

-Inhibidores de CYP3A4: La dosis de Vilazodona no debe exceder de 20 mg por día cuando se coadministran con inhibidores fuertes del CYP3A4.

-Inductores de CYP3A4: Considere aumentar la dosis de Vilazodona hasta 80 mg una vez al día durante 1 a 2 semanas cuando se usa concomitantemente con inductores del CYP3A4 durante más de 14 días.

-La administración concomitante con otros ISRSS, y medicamentos que intervengan en la neurotransmisión serotoninérgica, tales como Litio o Tramadol, pueden originar un síndrome serotoninérgico. Cuando se administra asociada a otros anti-depresivos puede aumentar los niveles plasmáticos de los mismos, al igual que con Digoxina y anticoagulantes orales.

Administrada junto con otros fármacos que alteren la coagulación, como AAS, warfarina, heparina, puede aumentar el riesgo de sangrado.

Toma de Vessone con los alimentos

-Vessone debe ser tomado con alimentos.

-No es aconsejable la toma de alcohol mientras esté tomando este medicamento.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Acta No. 20 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La dosis habitual de Vessone es de 20 a 40 mg administrados una vez al día con alimentos.

Comenzar con una dosis inicial de 10 mg una vez al día durante 7 días, aumentando de a 20 mg una vez al día. La dosis se puede aumentar hasta 40 mg una vez al día después de un mínimo de 7 días entre los aumentos de dosis.

-Antes de iniciar Vessone es importante descartar trastorno bipolar.

Cambio hacia o desde un antidepresivo inhibidor de la monoaminoxidasa: Deben transcurrir al menos 14 días entre la interrupción de un antidepresivo inhibidor de la monoaminoxidasa (IMAO) y el inicio de vilazodona. Además, deben transcurrir al menos 14 días después de suspender vilazodona y antes de comenzar un antidepresivo IMAO.

Ajustes de dosis con inhibidores o inductores de CYP3A4: Pacientes que reciben inhibidores concomitantes de CYP3A4: Durante el uso concomitante de un inhibidor potente de CYP3A4 (por ejemplo, itraconazol, claritromicina, voriconazol), la dosis de vilazodona no debe exceder los 20 mg una vez al día. La dosis inicial de vilazodona se puede reanudar cuando se suspende el inhibidor de CYP3A4.

Pacientes que reciben inductores concomitantes de CYP3A4: según la respuesta clínica, considere aumentar la dosis de vilazodona en 2 veces, hasta un máximo de 80 mg una vez al día, durante 1 a 2 semanas en pacientes que toman inductores potentes de CYP3A4 (por ejemplo, carbamazepina, fenitoína, rifampicina) por más de 14 días. Si se suspenden los inductores de CYP3A4, reduzca gradualmente la dosis de vilazodona a su nivel original durante 1 a 2 semanas.

-Cuando suspenda Vessone, reduzca gradualmente la dosis.

Pueden producirse reacciones adversas al suspender vilazodona. Se recomienda una reducción gradual de la dosis en lugar de una interrupción brusca siempre que sea posible.

Vilazodona debe reducirse gradualmente de la dosis de 40 mg una vez al día a 20 mg una vez al día durante 4 días, seguido de 10 mg una vez al día durante 3 días. Los pacientes que toman vilazodona 20 mg una vez al día deben reducirse a 10 mg una vez al día durante 7 días.

No es necesario ajustar la dosis en los ancianos, pero se recomienda iniciar con dosis bajas debido la mayor afectación de la función renal hepática en este tipo de población.

No es necesario ajustar la dosis de vilazodona en función del sexo, la función renal (insuficiencia renal leve a grave, con filtración glomerular: 15-90 ml / minuto) o la función hepática (insuficiencia hepática leve a grave, puntuación de Child-Pugh: 5 -15)

-No se han realizado estudios clínicos sobre su uso en pacientes pediátricos; por consiguiente, la seguridad en pacientes pediátricos no se ha establecido.

-Embarazo y lactancia: Consulte a su médico antes de utilizar cualquier medicamento. Se considera a la Vilazodona Categoría C durante el embarazo por atravesar la barrera placentaria, esto significa que su médico debe de evaluar el potencial beneficio frente a los potenciales riesgos para el feto, antes de indicarle tratamiento. Vilazodona se excreta en la leche y puede causar efectos adversos en los niños. Se desaconseja continuar con la lactancia. Usted deberá continuar con la lactancia sólo si es absolutamente necesario y está indicado por su médico tratante. Si se continúa con la lactancia, su médico podrá prescribirle una dosis menor de Vilazodona.

Acta No. 20 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



-No es necesario ajustar la dosis de Vilazodona en función del sexo, la función renal (insuficiencia renal leve a grave, FG: 15-90 ml / minuto), o insuficiencia hepática (insuficiencia hepática leve a grave, puntuación de Child-Pugh: 5-15).

-No es necesario ajustar la dosis en los ancianos, pero se recomienda iniciar con dosis bajas debido la mayor afectación de la función renal hepática en este tipo de población.

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. 2021004723 emitido mediante Acta No. 24 de 2020 numeral 3.1.1.5, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 20211133071

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado en respuesta al concepto del Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.1.1.5., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar la solicitud por cuanto que no presentó los estudios farmacocinéticos, y tratándose de un fármaco clase biofarmacéutica II es necesario conocer la adecuada biodisponibilidad del producto. Adicionalmente, el interesado no allegó la información solicitada sobre los estudios de postcomercialización.

3.1.1.4 CALQUENCE® 100 mg

Expediente : 20178372
Radicado : 20201059742 / 20201252294 / 20211133207
Fecha : 08/07/2021
Interesado : Astrazeneca Colombia S.A.S.

Composición:

Cada cápsula contiene 100 mg de Acalabrutinib

Forma farmacéutica: Cápsula

Indicaciones: (Del Documento)

Calquence® (acalabrutinib) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con leucemia linfocítica crónica (LLC)/linfoma linfocítico de células pequeñas (LLCP).

Contraindicaciones:

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

Precauciones y advertencias:

Hemorragia

Han ocurrido eventos hemorrágicos graves, incluyendo eventos mortales, en pacientes con enfermedades malignas hematológicas (n=1040) tratados con CALQUENCE en monoterapia. Se produjo hemorragia importante (eventos hemorrágicos Grado 3 o mayor,

Acta No. 20 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



graves, o algunos eventos del sistema nervioso central) en el 3,6% de los pacientes, con muertes ocurridas en el 0,1% de los pacientes. En general, sucedieron eventos hemorrágicos, incluyendo equimosis y petequias de cualquier grado, en el 46% de los pacientes con enfermedades malignas hematológicas.

No se conoce bien el mecanismo para los eventos hemorrágicos.

Los pacientes que estén recibiendo agentes antitrombóticos pueden estar en un riesgo aumentado de hemorragia. Úselo con precaución con agentes antitrombóticos y considere la posibilidad de monitoreo adicional para detectar signos de hemorragia cuando el uso concomitante sea médicamente necesario.

Tenga en cuenta el beneficio-riesgo de suspender CALQUENCE durante 3 días como mínimo, antes y después de cirugía.

Infecciones

Se han producido infecciones graves (bacterianas, virales o micóticas), incluyendo eventos mortales en pacientes con enfermedades malignas hematológicas (n=1040) tratados con CALQUENCE en monoterapia.

Ocurrieron infecciones Grado 3 o mayor en el 18% de estos pacientes. La infección Grado 3 o mayor reportada con mayor frecuencia fue neumonía. Se han presentado infecciones causadas por reactivación del virus de hepatitis B (HBV), aspergilosis, y leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML).

Considere la posibilidad de profilaxis en pacientes que estén en riesgo incrementado de infecciones oportunistas. Vigile a los pacientes para detectar signos y síntomas de infección y trátelos según sea médicamente apropiado.

Citopenias

Se han producido citopenias Grado 3 o 4 emergentes del tratamiento, incluyendo neutropenia (21%), anemia (10%) y trombocitopenia (7%) según las determinaciones de laboratorio, en pacientes con enfermedades malignas hemorrágicas (n=1040) tratadas con CALQUENCE en monoterapia.

Supervise los cuadros hemáticos completos según sea médicamente apropiado.

Segundas enfermedades malignas primarias

Se presentaron segundas enfermedades malignas primarias, incluyendo cánceres no de piel, en el 12% de los pacientes con enfermedades hematológicas malignas (n=1040) tratados con CALQUENCE en monoterapia. La segunda enfermedad maligna primaria más frecuente fue el cáncer de piel, que ocurrió en el 7% de los pacientes. Controle a los pacientes en lo referente a la aparición de cánceres de piel.

Fibrilación auricular

En pacientes con enfermedades malignas hematológicas (n=1040) tratados con CALQUENCE en monoterapia, se presentó fibrilación/flutter auricular Grado 3 en el 1% de los pacientes, y Grado 1 o 2 en el 3% de los pacientes. Vigile para detectar síntomas (por ej., palpitaciones, mareo, síncope, dolor torácico, disnea) de fibrilación auricular y flutter auricular, y obtenga un ECG según sea apropiado.

Reacciones adversas:

Acta No. 20 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Resumen del perfil de seguridad

El perfil general de seguridad de CALQUENCE se basa en datos combinados de 1040 pacientes con enfermedades hematológicas malignas que estaban recibiendo CALQUENCE en monoterapia.

Las reacciones adversas (ADRs) más frecuentes ($\geq 20\%$) de cualquier grado, reportadas en pacientes que estaban recibiendo Acalabrutinib, fueron infección, dolor de cabeza, diarrea, equimosis, dolor musculoesquelético, náuseas, fatiga, y erupción cutánea.

Las reacciones medicamentosas adversas Grado ≥ 3 , reportadas con mayor frecuencia ($\geq 5\%$) fueron infección (17,6%), neutropenia (14,2%), y anemia (7,8%).

Se reportaron reducciones de la dosis debido a eventos adversos en el 4,2% de los pacientes. Se reportó discontinuación debido a eventos adversos en el 9,3% de los pacientes. La intensidad media de la dosis fue 98,7%.

Lista tabulada de reacciones adversas

Se han identificado las siguientes reacciones medicamentosas adversas (ADRs) en estudios clínicos con pacientes que estaban recibiendo CALQUENCE en monoterapia, como tratamiento para enfermedades hematológicas malignas. La duración media del tratamiento con Acalabrutinib en monoterapia a través del conjunto de datos combinados fue 24,6 meses.

Las reacciones medicamentosas adversas se enumeran de acuerdo con la clase de sistema orgánico (SOC) en MedDRA. Dentro de cada clase de sistema orgánico, las reacciones adversas están clasificadas según la frecuencia, con las reacciones más frecuentes primero. Además, la categoría de frecuencia correspondiente para cada ADR se basa en la convención de CIOMS III y se define como: muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($>1/100$ a $<1/10$); infrecuente ($\geq 1/1,000$ to $<1/100$); raro ($\geq 1/10,000$ a $<1/1000$); muy raro ($<1/10,000$); desconocido (no se puede estimar a partir de datos disponibles).

Tabla 3. Reacciones medicamentosas adversas* de pacientes con enfermedades malignas hematológicas tratados con Acalabrutinib en monoterapia (n=1040)

MedDRA SOC	Término MedDRA	Descriptor CIOMS/ Frecuencia general (todos los grados de CTCAE)	Frecuencia de CTCAE Grado ≥ 3†
Trastornos de la sangre y sistema linfático	Leucopenia†	Muy frecuente (16,2%)	14%
	Neutropenia	Muy frecuente (15,7%)	14%
	Anemia	Muy frecuente (13,8%)	8%
	Trombocitopenia	Frecuente (8,9%)	4,8%
Trastornos cardíacos	Fibrilación/flutter auricular†	Frecuente (4,4%)	1,3%
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	Muy frecuente (37,8%)	1,1%
	Mareo	Muy frecuente (13,4%)	0,2%
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	Epistaxis	Frecuente (7%)	0,3%
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Muy frecuente (36,7%)	2,6%
	Náuseas	Muy frecuente (21,7%)	1,2%
	Estreñimiento	Muy frecuente (14,5%)	0,1%
	Dolor abdominal†	Muy frecuente (12,5%)	1%
	Vómito	Muy frecuente (13,3%)	0,9%

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Fatiga	Muy frecuente (21,3%)	2%
	Astenia	Frecuente (5,3%)	0,8%
Trastornos del metabolismo y nutrición	Síndrome de lisis tumoral [±]	Infrecuente (0,5%)	0,4%
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Artralgia	Muy frecuente (19,1%)	0,7%
	Dolor musculoesquelético [†]	Muy frecuente (33,1%)	1,5%
Infecciones e infestaciones	Infección [†]	Muy frecuente (66,7%)	18%
Neoplasias benignas, malignas e inespecíficas	Segunda enfermedad maligna primaria [†]	Muy frecuente (12,2%)	4,1%
	SPM excluyendo de piel no melanoma [†]	Frecuente (6,5%)	3,8%
	Enfermedad maligna de piel no melanoma [†]	Frecuente (6,6%)	0,5%
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Equimosis [†]	Muy frecuente (34,1%)	-
	Erupción cutánea [†]	Muy frecuente (20,3%)	0,6%
Trastornos vasculares	Hemorragia/Hematoma [†]	Muy frecuente (12,6%)	1,8%

^{*}Según los criterios de Terminología Frecuente para Eventos Adversos del Instituto Nacional de Cáncer (NCI CTCAE) versión 4.03.
[†]Incluye múltiples términos para ADR.
[±]Se observó un caso de síndrome de lisis tumoral inducido por medicamento en el brazo Acalabrutinib en el Estudio ASCEND.

Tabla 4. Alteraciones hematológicas de laboratorio emergentes del tratamiento para Acalabrutinib en monoterapia (n=1040)

SOC de MedDRA	Término de MedDRA	Descriptor CIOMS/ Frecuencia general (todos los grados de CTCAE)	Frecuencia de CTCAE Grado 3-4
Investigaciones (hallazgos basados en resultados de pruebas presentados como cambios de grado en los	Disminución del recuento absoluto de neutrófilos	Muy frecuente (41,8%)	20,7%
	Disminución de la hemoglobina	Muy frecuente (42,6%)	10,1%
	Disminución de las plaquetas	Muy frecuente (31,1%)	6,9%

Según los criterios de Terminología Frecuente para Eventos Adversos del Instituto Nacional de Cáncer (NCI CTCAE) versión 4.03.

Poblaciones especiales

Personas mayores

De los 1040 pacientes en estudios clínicos de CALQUENCE en monoterapia, el 41% era mayor de 65 años y menor de 75 años y el 22% tenía 75 años de edad o más. No se observaron diferencias clínicamente relevantes en la seguridad o eficacia entre pacientes ≥ 65 años y más jóvenes.

Interacciones:

Acta No. 20 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Sustancias activas que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de Acalabrutinib

Inhibidores de CYP3A

La coadministración con un inhibidor potente de CYP3A (200 mg de itraconazol una vez al día por 5 días) aumentó la $C_{máx}$ and AUC de Acalabrutinib 3,7 veces y 5,1 veces en sujetos sanos (N=17), respectivamente.

Al analizar a Acalabrutinib y su metabolito activo, ACP-5862, las simulaciones farmacocinéticas (PBPK) basadas fisiológicamente con inhibidores de CYP3A potentes, moderados, y débiles, no muestran un cambio representativo en el AUC total de los componentes activos.

Tenga en cuenta tratamientos alternativos que no inhiban fuertemente la actividad del CYP3A. Los pacientes que están tomando inhibidores potentes de CYP3A (por ej., ketoconazol, conivaptan, claritromicina, indinavir, itraconazol, ritonavir, telaprevir, posaconazol, voriconazol) con CALQUENCE, deben ser monitoreados más de cerca para detectar reacciones adversas.

Sustancias activas que pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de Acalabrutinib

Inductores de CYP3A

La coadministración de un inductor potente de CYP3A (600 mg de rifampicina una vez al día por 9 días) redujo la $C_{máx}$ y AUC de Acalabrutinib un 68% y 77% en sujetos sanos (N=24), respectivamente.

Al analizar a Acalabrutinib y su metabolito activo, ACP-5862, las simulaciones de PBPK con inductores potentes de CYP3A mostraron una disminución de 21-51% en el AUC total AUC de componentes activos. Las simulaciones con un inductor moderado de CYP3A (efavirenz) mostraron una reducción de 25% en el AUC total de componentes activos.

Considere la posibilidad de tratamientos alternativos a los inductores potentes de actividad de CYP3A (por ej., fenitoína, rifampicina, carbamazepina). Evite el St. John's Wort que puede reducir impredeciblemente las concentraciones plasmáticas de Acalabrutinib. Si no se puede evitar la administración de un inductor potente de CYP3A, aumente la dosis de CALQUENCE a 200 mg dos veces al día.

Medicamentos reductores del ácido gástrico

La solubilidad de Acalabrutinib disminuye a medida que aumenta el pH. La coadministración de Acalabrutinib con un antiácido (1 g de carbonato de calcio) redujo el AUC de Acalabrutinib un 53% en sujetos sanos. La coadministración con un inhibidor de la bomba de protones (40 mg de omeprazol por 5 días) disminuyó el AUC de Acalabrutinib un 43%.

Si se requiere tratamiento con un agente reductor del ácido, considere la posibilidad de usar un antiácido (por ej., carbonato de calcio), o un antagonista de los receptores H2 (por ej., ranitidina o famotidina). Para uso con antiácidos, el intervalo entre la toma de los medicamentos debe ser de 2 horas como mínimo. En lo referente a los antagonistas de receptores H2, CALQUENCE se debe tomar 2 horas antes del antagonista de receptores H2.

Debido al efecto prolongado de los inhibidores de la bomba de protones, la separación de la dosis con inhibidores de la bomba de protones puede no eliminar la interacción con CALQUENCE.

Acta No. 20 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Sustancias activas cuyas concentraciones plasmáticas se pueden alterar por CALQUENCE

Sustratos de CYP3A

Según datos in vitro y modelación de PBPK, no es de esperar una interacción con sustratos de CYP a las concentraciones clínicamente relevantes.

Efectos de Acalabrutinib y su metabolito activo, ACP-5862, sobre los sistemas de transporte de medicamentos

Acalabrutinib puede aumentar la exposición a sustratos de BCRP coadministrados (por ej., metotrexato) a través de inhibición de la BCRP intestinal.

El ACP -5862 puede incrementar la exposición a sustratos de MATE1 coadministrados (por ej., metformina) a través de inhibición de la MATE1.

Efecto del alimento sobre acalabrutinib

En sujetos sanos, la administración de una sola dosis de 75 mg de acalabrutinib con una comida rica en grasa, con alto contenido calórico (aproximadamente 918 calorías, 59 gramos de carbohidratos, 59 gramos de grasa, y 39 gramos de proteína) no afectó el AUC media en comparación con la administración después de condiciones de ayuno. La C_{máx} resultante disminuyó un 73% y el T_{máx} se retardó 1-2 horas.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento con este producto medicinal debe ser iniciado y supervisado por un médico experimentado en el uso de productos medicinales anticáncer.

Posología

La dosis recomendada de CALQUENCE es 100 mg (1 cápsula) dos veces al día (equivalente a una dosis total diaria de 200 mg), ya sea como monoterapia o en combinación con obinutuzumab. Consulte la información de prescripción de obinutuzumab para obtener información sobre la dosificación recomendada de obinutuzumab.

El intervalo de dosificación es de aproximadamente 12 horas.

El tratamiento con CALQUENCE se debe continuar hasta que ocurra progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Dosis omitida

Si un paciente omite una dosis de CALQUENCE por más de 3 horas, instruya al paciente para que tome la siguiente dosis a su hora habitual programada. No se deben tomar cápsulas adicionales de CALQUENCE para reponer una dosis omitida.

Ajustes de la dosis

En la Tabla 1 se muestran las modificaciones recomendadas de la dosis de CALQUENCE para reacciones adversas Grado ≥ 3 .

Interrumpa temporalmente a CALQUENCE para manejar una reacción adversa no hematológica Grado ≥ 3 relacionada con el tratamiento, trombocitopenia Grado 3 con

Acta No. 20 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

hemorragia significativa, trombocitopenia Grado 4, o neutropenia Grado 4 que dure más de 7 días. Al solucionarse la reacción adversa Grado 1 o inicial (recuperación), reinicie CALQUENCE según lo recomendado en la Tabla 1.

Tabla 1. Ajustes de la dosis recomendados para reacciones adversas*

Ocurrencia de reacción adversa	Modificación de la dosis (Dosis inicial = 100 mg dos veces al día)
Primera y segunda	Reiniciar a 100 mg dos veces al día
Tercera	Reiniciar a 100 mg diarios
Cuarta	Descontinuar CALQUENCE

*Reacciones adversas clasificadas por los Criterios de Terminología Frecuente para Eventos Adversos del Instituto Nacional de Cáncer (NCI CTCAE) versión 4.03.

En la Tabla 2 se muestra el uso de CALQUENCE con inhibidores o inductores potentes de CYP3A y agentes reductores del ácido gástrico

Tabla 2. Uso con inhibidores o inductores de CYP3A y agentes reductores del ácido gástrico

	Medicamento coadministrado	Uso recomendado de CALQUENCE
Inhibidores de CYP3A	Inhibidor potente de CYP3A	Considere la posibilidad de tratamientos alternativos a los inhibidores potentes de CYP3A. Vigile a los pacientes de cerca para detectar reacciones adversas si están tomando inhibidores potentes de CYP3A.
Inductores de CYP3A	Inductor potente de CYP3A	Considere la posibilidad de tratamientos alternativos a los inductores potentes de CYP3A. Si estos inductores no se pueden evitar, aumente la dosis de CALQUENCE a 200 mg dos veces al día.
Agentes reductores del ácido gástrico	Inhibidores de la bomba de protones	Evite el uso concomitante.
	Antagonistas del receptor H2	Tome CALQUENCE 2 horas antes de tomar el antagonista de receptores H2.
	Antiácidos	El intervalo entre la toma de los medicamentos debe ser de 2 horas como mínimo.

Método de administración

CALQUENCE se debe deglutir entero con agua a aproximadamente a la misma hora todos los días. CALQUENCE se puede tomar con o sin alimento. La cápsula no se debe masticar, disolver o abrir.

Poblaciones especiales de pacientes

Personas mayores

No se requiere ajuste de la dosis para pacientes de edad avanzada (edad ≥ 65 años)

Daño renal

No se recomienda ajustar la dosis en pacientes con daño renal leve a moderado (eGFR mayor o igual a 30 mL/min/1,73m² según lo estimado por la MDRD (ecuación de modificación de la dieta en enfermedad renal). No se ha estudiado la farmacocinética y seguridad de CALQUENCE en pacientes con daño renal severo (eGFR menor de 29 mL/min/1,73m²) o enfermedad renal terminal

Acta No. 20 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Daño hepático

No se recomienda ajustar la dosis en pacientes daño hepático leve o moderado (Child-Pugh A, Child-Pugh B, o bilirrubina total entre 1,5-3 veces el límite superior normal [ULN] y cualquier AST). No se recomienda usar CALQUENCE en pacientes con daño hepático severo (Child-Pugh C o bilirrubina total >3 veces el ULN y cualquier AST).

Enfermedad cardíaca severa

Los pacientes con enfermedad cardiovascular severa fueron excluidos de los estudios clínicos con CALQUENCE.

Población pediátrica y de adolescentes

No se ha establecido la seguridad y eficacia de CALQUENCE en niños y adolescentes de 0 a 18 años. No hay datos disponibles.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recurso de reposición contra la Resolución No. 2021025221 del 23 de Junio de 2021, en el sentido de:

- Revocar el artículo 6 de la Resolución 2021025221 del 23 de Junio de 2021, por medio de la cual se niega la solicitud de niega la solicitud de protección de la información no divulgada para el producto CALQUENCE® 100mg de Acalabrutinib.

- Como consecuencia, de lo anterior aprobar la solicitud de protección de la información no divulgada para el principio activo Acalabrutinib en los términos del Decreto 2085 de 2002.

- En caso de confirmarse la decisión contenida en el artículo 6 de la Resolución 2021025221 del 23 de Junio de 2021, solicitamos que se motive el concepto de la sala de forma suficiente que permita entender cuáles son las razones de carácter científico de la SEMNNIMB para determinar que existe similitud entre Acalabrutinib e Ibrutinib frente a su estructura, mecanismo de acción, eficacia y seguridad, teniendo en cuenta los argumentos técnicos aquí expuestos que permiten deducir que no existe tal similaridad.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora ratifica el concepto del Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB, numeral 3.1.1.8., puesto que la argumentación del interesado no desvirtúa lo planteado por la Sala: la argumentación que presenta el interesado se fundamenta en aproximaciones de modelamientos bioinformáticos, que si bien aporta elementos importantes a ser considerados, que en conjunto arrojan resultados que dependen de condiciones teóricas fisicoquímicas en solución modulables en cuanto a programación que obviamente produce resultados heterogéneos que no despejan el panorama de análisis de similaridad estructural.

La Sala considera la similaridad como un concepto que conlleva la posible identificación de elementos “activos principales-farmacoforo” correlacionados con la misma diana, lo que se manifiesta en un mismo mecanismo de acción y resultados de eficacia terapéutica equivalentes. La Sala interpreta que el espíritu del Decreto 2085 de 2002 es el de reconocer la innovación en aspectos farmacodinámicos

Acta No. 20 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

expresados por innovación de mecanismos de acción en blancos farmacológicos que se manifieste en mayor eficacia clínica.

En este sentido la Sala reconoce que el interesado demuestra diferencias estructurales del compuesto ACALABRUTINIB versus IBRUTINIB, no obstante, la diana farmacológica y el mecanismo de acción, en lo fundamental, sigue siendo el mismo, lo que se refleja en una similar eficacia clínica. Hay diferencias en aspectos farmacocinéticos y de perfil de efectos adversos, aspectos no contemplados en el Decreto 2085 de 2002 para declarar nueva entidad química. Por lo anterior, la Sala ratifica la recomendación de negar la declaración de nueva entidad química para el producto de la referencia a la luz del Decreto 2085 de 2002.

3.1.1.5 **SPRAVATO**

Expediente : 20188686
Radicado : 20201167362 / 20211116923 / 20211131008
Fecha : 06/07/2021
Interesado : Janssen Cilag S.A.

Composición:

Cada atomizador contiene 32.2 mg de Esketamina pura

Forma farmacéutica: Solución nasal

Indicaciones:

SPRAVATO® está indicado para la depresión resistente al tratamiento (TRD, por sus siglas en inglés) (Trastorno depresivo mayor en adultos que no han respondido adecuadamente a al menos dos antidepresivos diferentes para tratar el episodio depresivo actual).

SPRAVATO® está indicado, en conjunto con terapia antidepresiva oral, para la rápida reducción de los síntomas depresivos en pacientes adultos con trastorno depresivo mayor severo para quienes es necesario el control urgente de los síntomas.

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

Contraindicaciones:

SPRAVATO® está contraindicado en pacientes para quienes un incremento de la presión arterial o la presión intracraneal representa un riesgo grave (ver sección Advertencias y precauciones - Efecto sobre la presión arterial):

- Pacientes con enfermedad vascular debido a un aneurisma conocido (incluyendo la aorta intracraneal, torácica o abdominal o vasos arteriales periféricos).
- Pacientes con antecedente conocido de hemorragia intracerebral. SPRAVATO® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a esketamina, ketamina o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Suicidio/pensamientos suicidas o empeoramiento clínico

Acta No. 20 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se ha demostrado que SPRAVATO® sea efectivo para prevenir el suicidio o para reducir la ideación o el comportamiento suicida.

El uso de SPRAVATO® para la rápida reducción de los síntomas depresivos en pacientes adultos con trastorno depresivo mayor severo para quienes es necesario el control urgente de los síntomas no excluye la necesidad de hospitalización, si está clínicamente justificado. Monitorear de cerca a todos los pacientes tratados con antidepresivos, incluyendo los pacientes tratados con SPRAVATO®, para detectar el empeoramiento clínico o la aparición de pensamientos y comportamientos suicidas, especialmente durante los primeros meses del tratamiento farmacológico y cuando se cambie la dosis. Se debe alertar a los pacientes (y a los cuidadores de los pacientes) de la necesidad de monitorear cualquier empeoramiento clínico, comportamiento o pensamientos suicidas y cambios inusuales en el comportamiento y buscar asesoría médica de inmediato si se presentan estos síntomas.

La depresión se asocia con un mayor riesgo de pensamientos suicidas, autolesiones y suicidio (eventos relacionados con el suicidio). Este riesgo persiste hasta que ocurre una remisión significativa, por lo tanto, los pacientes deben ser monitoreados de cerca. La experiencia clínica general indica que el riesgo de suicidio puede incrementarse en las primeras etapas de la recuperación.

Se sabe que los pacientes con antecedente de eventos relacionados con el suicidio o aquellos que muestran un grado significativo de ideación suicida antes del comienzo del tratamiento tienen un mayor riesgo de pensamientos suicidas o intentos de suicidio y deben recibir un monitoreo cuidadoso durante el tratamiento.

Efecto sobre la presión arterial

SPRAVATO® puede causar incrementos transitorios de la presión arterial sistólica y/o diastólica cuyo punto máximo se alcanza aproximadamente 40 minutos después de la administración del fármaco y duran aproximadamente de 1 - 2 horas (ver sección Reacciones adversas). Los pacientes con condiciones cardiovasculares y cerebrovasculares deben ser evaluados cuidadosamente antes de prescribir SPRAVATO® y el tratamiento debe iniciarse solo si el beneficio supera el riesgo (ver sección Contraindicaciones). Ejemplos de condiciones que deben considerarse cuidadosamente incluyen:

- Hipertensión inestable o mal controlada.
- Antecedente (dentro de 6 semanas) de un evento cardiovascular, incluyendo infarto de miocardio (IM). Los pacientes con antecedente de un infarto de miocardio deben estar clínicamente estables y sin síntomas cardíacos antes de la administración de la dosis.
- Antecedente (dentro de los 6 meses) de accidente cerebrovascular isquémico o ataque isquémico transitorio.
- Enfermedad valvular hemodinámicamente significativa como insuficiencia mitral, estenosis aórtica o insuficiencia aórtica.
- Insuficiencia cardíaca Clase III-IV de cualquier etiología de la New York Heart Association (NYHA).

La administración de SPRAVATO® puede elevar temporalmente la presión arterial durante aproximadamente 1-2 horas. La presión arterial debe evaluarse antes de la dosificación con SPRAVATO®. En pacientes cuya presión arterial previa a la administración de la dosis se considera elevada (como guía general: >140/90 mmHg para pacientes < 65 años de edad y >150/90 mmHg para pacientes ≥ 65 años de edad), es apropiado considerar terapias de estilo de vida y/o farmacológicas para reducir la presión arterial antes de comenzar el tratamiento con SPRAVATO®. La decisión de retrasar o no la terapia con SPRAVATO®, debe tener en cuenta el equilibrio entre el beneficio y el riesgo en pacientes individuales.

Acta No. 20 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La presión arterial debe monitorearse después de la administración de la dosis hasta que la presión arterial retorne a niveles aceptables. Si la presión arterial permanece demasiado alta, se debe buscar rápidamente la asistencia de profesionales con experiencia en el manejo de la presión arterial. Los pacientes que experimentan síntomas de una crisis hipertensiva deben ser referidos inmediatamente para recibir atención de emergencia. Controlar de cerca la presión arterial con el uso concomitante de SPRAVATO® con psicoestimulantes o inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAOs) (ver sección Interacciones).

Potencial de deterioro cognitivo y motor

Se ha reportado que SPRAVATO® causa somnolencia, sedación, síntomas disociativos, alteraciones de la percepción, mareos, vértigo y ansiedad durante los estudios clínicos (ver sección Reacciones adversas). Estos efectos pueden afectar la atención, el juicio, el pensamiento, la velocidad de reacción y las habilidades motoras. La tolerancia a los efectos descritos anteriormente puede desarrollarse después de algunas sesiones de tratamiento. En cada sesión de tratamiento, los pacientes deben ser monitoreados por un profesional de salud para evaluar si el paciente es considerado clínicamente estable (ver sección Dosis y administración -Observación posterior a la administración).

Deterioro cognitivo a corto plazo

En un estudio en voluntarios sanos, una dosis única de SPRAVATO® causó una disminución del rendimiento cognitivo 40 minutos después de la dosis. En comparación con sujetos tratados con placebo, los sujetos tratados con SPRAVATO® requirieron un mayor esfuerzo para completar las pruebas cognitivas a los 40 minutos después de la dosis. El rendimiento cognitivo y el esfuerzo mental fueron comparables entre SPRAVATO® y el placebo a las 2 horas después de la dosis. La somnolencia fue comparable después de 4 horas posteriores a la dosis.

Deterioro cognitivo a largo plazo

Se ha reportado deterioro cognitivo a largo plazo y de la memoria con el uso a largo plazo de ketamina o abuso de drogas. Estos efectos no se incrementaron con el tiempo y fueron reversibles después de discontinuar la ketamina. En los estudios clínicos, el efecto del atomizador nasal de esketamina sobre el funcionamiento cognitivo se evaluó con el tiempo y el rendimiento se mantuvo estable.

Efecto sobre la conducción

Se realizaron dos estudios para evaluar los efectos de SPRAVATO® sobre la capacidad para conducir (ver sección Estudios clínicos - Efectos sobre la conducción). Antes de la administración de SPRAVATO®, recomendar a los pacientes que no participen en actividades potencialmente peligrosas que requieren una alerta mental completa y coordinación motora, como conducir un vehículo motorizado u operar maquinaria, hasta el día siguiente después de un sueño sosegado (Ver sección Advertencias y precauciones – Potencial de deterioro cognitivo y motor).

Efectos sobre la vejiga

Se han reportado casos de cistitis intersticial en sujetos que usan ketamina para uso recreativo o para el tratamiento del dolor crónico a dosis altas con el uso a largo plazo. En estudios clínicos con el atomizador nasal de esketamina, los sujetos fueron evaluados por síntomas de cistitis, dolor de vejiga y cistitis intersticial. No se observaron casos de cistitis

Acta No. 20 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



intersticial relacionada con esketamina en ninguno de los estudios, que incluyeron el tratamiento hasta por un año (ver sección Estudios clínicos).

Abuso y dependencia de drogas

Abuso

Las personas con un antecedente de abuso o dependencia de drogas pueden estar en mayor riesgo de abuso y mal uso de SPRAVATO®. Se recomienda una consideración cuidadosa antes del tratamiento de personas con antecedente de trastorno por consumo de sustancias, incluyendo alcohol. Se recomienda monitorear los signos de abuso o dependencia.

El potencial de abuso, mal uso y recreación de SPRAVATO® se minimiza debido al diseño del producto y la administración que se realiza bajo la supervisión de un profesional de la salud.

La ketamina, la mezcla racémica de arketamina y esketamina, ha sido reportada como una droga de abuso. En un estudio del potencial abuso realizado en usuarios de multidrogas recreativas (n = 41), dosis únicas del atomizador nasal de esketamina (84 mg y 112 mg) y el fármaco de control positivo, ketamina intravenosa (0.5 mg/kg infundido durante 40 minutos) produjeron puntuaciones significativamente mayores que el placebo en valoraciones subjetivas del "gusto por las drogas" y en otras medidas de efectos subjetivos de la droga.

Dependencia

Se ha reportado dependencia y tolerancia con el uso prolongado de ketamina. Las personas que dependían de ketamina reportaron síntomas de abstinencia de ansias, ansiedad, temblores, sudoración y palpitaciones. Se recomienda monitorear los signos de dependencia.

Otras poblaciones en riesgo

SPRAVATO® debe usarse con precaución en pacientes con las siguientes condiciones. Estos pacientes deben ser evaluados cuidadosamente antes de prescribir SPRAVATO® y el tratamiento debe iniciarse solo si el beneficio supera el riesgo:

- Presencia o antecedente de psicosis.
- Presencia o antecedentes de manía o trastorno bipolar.
- Hipertiroidismo que no ha sido suficientemente tratado.
- Insuficiencia pulmonar significativa.
- Los pacientes con bradi- o taquiarritmias conocidas no controladas que conllevan a la inestabilidad hemodinámica.
- Antecedente de lesión cerebral, encefalopatía hipertensiva, terapia intratecal con derivaciones ventriculares o cualquier otra condición asociada con el incremento de la presión intracraneal.

Reacciones adversas:

A lo largo de esta sección, se describen las reacciones adversas. Las reacciones adversas son eventos adversos que se han considerado razonablemente asociados con el uso de esketamina basado en la evaluación exhaustiva de la información disponible del evento adverso. Una relación causal con esketamina no puede establecerse de manera fiable en casos individuales. Además, debido a que los estudios clínicos se realizan en condiciones

Acta No. 20 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



muy variables, las tasas de la reacción adversa observada en los estudios clínicos de un fármaco no se pueden comparar directamente con las tasas en los estudios clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

Reacciones adversas de estudios clínicos en la depresión resistente al tratamiento (TRD, por sus siglas en inglés)

SPRAVATO® fue evaluado por seguridad en 1709 pacientes diagnosticados con TRD [pacientes con MDD y pacientes que no respondieron por lo menos a dos tratamientos antidepresivos (ADs, por sus siglas en inglés) orales, de dosis y duración adecuada, en el mayor episodio depresivo actual] a partir de cinco estudios de fase 3 (3 estudios a corto plazo y 2 estudios a largo plazo) y un estudio con rango de dosis de fase 2. De todos los pacientes tratados con esketamina en los estudios completados de fase 3, 479 (29.9%) recibieron al menos 6 meses de exposición al tratamiento y 178 (11.1%) recibieron al menos 12 meses de exposición.

Reacciones adversas en pacientes con trastorno depresivo mayor severo que necesitan control urgente de los síntomas

SPRAVATO® se evaluó por seguridad en 262 pacientes diagnosticados con trastorno depresivo mayor que tienen ideación e intento de suicidio de dos estudios de fase 3 y un estudio de fase 2. En general, el perfil de seguridad de SPRAVATO® de este programa clínico fue generalmente similar al observado en estudios para TRD.

Eventos adversos reportados como razones para la discontinuación del tratamiento

En estudios a corto plazo en pacientes adultos (TRD3001/TRD3002 agrupados) y ancianos (TRD3005) con TRD, la proporción de pacientes que recibieron SPRAVATO® más AD oral y discontinuaron el tratamiento debido a un evento adverso fue 4.6% para adultos y 5.6% para pacientes ancianos, respectivamente, en comparación con el 1.4% para adultos y 3.1% para pacientes ancianos que recibieron AD oral más placebo en atomizador nasal. En un estudio a largo plazo, las tasas de discontinuación debido a un evento adverso fueron similares para los pacientes que recibieron SPRAVATO® más AD oral y AD oral más placebo en atomizador nasal, 2.6% y 2.1%, respectivamente. En todos los estudios de fase 3 en TRD, los eventos adversos que conllevaron a la discontinuación de SPRAVATO® en más de 2 pacientes (> 0.1%) fueron (en orden de frecuencia): ansiedad, depresión, incremento de la presión arterial, mareos, ideación suicida, disociación, náuseas, vómito, dolor de cabeza, debilidad muscular, vértigo, hipertensión, ataque de pánico y sedación.

En los estudios agrupados de fase 3, SUI3001/SUI3002, el 6.2% (14/227) de los pacientes diagnosticados con trastorno depresivo mayor que tienen ideación e intento de suicidio en el grupo de SPRAVATO® + SOC y el 3.6% (8/225) de los pacientes en el grupo del placebo + SOC experimentaron eventos adversos que conllevaron a la discontinuación. Los eventos adversos que conllevaron a la discontinuación en > 1 sujeto en el grupo de SPRAVATO® + SOC fueron: disociación, incremento de la presión arterial, trastorno de despersonalización/ desrealización y náuseas.

Reacciones adversas frecuentes

Las reacciones adversas más frecuentes observadas en pacientes tratados con SPRAVATO® más AD oral (incidencia $\geq 10\%$ y mayor que AD oral más placebo en atomizador nasal) fueron disociación, mareos, náuseas, sedación, dolor de cabeza, disgeusia, hipoestesia, vértigo, ansiedad, incremento de la presión arterial, y vómitos. La mayoría de estas reacciones adversas fueron de severidad leve o moderada, reportadas después de la dosis el día de la administración y resueltas el mismo día.

Acta No. 20 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 2: Reacciones adversas que ocurren en pacientes tratados con SPRAVATO® a cualquier dosis y mayores que los pacientes tratados con AD oral y placebo en atomizador nasal*

	Población en estudio doble ciego		Población en estudio	
			abierto	
	SPRAVATO® + AD oral (N = 849)	AD oral + placebo en atomizador nasal (N = 742)	SPRAVATO® + AD oral (N = 1335)	Toda la población con SPRAVATO® (N = 1971)
Desórdenes psiquiátricos				
Disociación†	351 (41.3%)	67 (9.0%)	512 (38.4%)	821 (41.7%)
Ansiedad†	108 (12.7%)	54 (7.3%)	161 (12.1%)	271 (13.7%)
Estado de ánimo eufórico	41 (4.8%)	6 (0.8%)	51 (3.8%)	94 (4.8%)
Aflicción emocional†	26 (3.1%)	4 (0.5%)	33 (2.5%)	61 (3.1%)
Trastornos del sistema nervioso				
Mareos†	293 (34.5%)	71 (9.6%)	491 (36.8%)	747 (37.9%)
Sedación†	200 (23.6%)	66 (8.9%)	321 (24.0%)	510 (25.9%)
Dolor de cabeza†	172 (20.3%)	114 (15.4%)	294 (22.0%)	468 (23.7%)
Disgeusia†	170 (20.0%)	88 (11.9%)	207 (15.5%)	350 (17.8%)
Hipoestesia†	139 (16.4%)	11 (1.5%)	204 (15.3%)	321 (16.3%)
Letargo†	64 (7.5%)	28 (3.8%)	97 (7.3%)	167 (8.5%)
Deterioro mental†	39 (4.6%)	10 (1.3%)	61 (4.6%)	96 (4.9%)
Disartria†	21 (2.5%)	2 (0.3%)	37 (2.8%)	59 (3.0%)
Temblores†	19 (2.2%)	11 (1.5%)	28 (2.1%)	52 (2.6%)
Nistagmo	3 (0.4%)	0	10 (0.7%)	13 (0.7%)
Trastornos del oído y del laberinto				
Vértigo†	133 (15.7%)	17 (2.3%)	211 (15.8%)	321 (16.3%)
Trastornos cardíacos				
Taquicardia†	15 (1.8%)	4 (0.5%)	19 (1.4%)	36 (1.8%)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Irritación de garganta†	71 (8.4%)	32 (4.3%)	117 (8.8%)	183 (9.3%)
Malestar nasal†	60 (7.1%)	38 (5.1%)	96 (7.2%)	150 (7.6%)
Trastornos gastrointestinales				
Náusea	218 (25.7%)	60 (8.1%)	321 (24.0%)	532 (27.0%)
Vómito	82 (9.7%)	18 (2.4%)	123 (9.2%)	210 (10.7%)
Boca seca	34 (4.0%)	14 (1.9%)	42 (3.1%)	79 (4.0%)
Hipersecreción salival	7 (0.8%)	1 (0.2%)	5 (0.4%)	11 (0.6%)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Hiperhidrosis†	36 (4.2%)	11 (1.5%)	56 (4.2%)	96 (4.9%)
Trastornos renales y urinarios				
Poliaquiuria†	21 (2.5%)	6 (0.8%)	43 (3.2%)	65 (3.3%)

Acta No. 20 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Disuria	10 (1.2%)	0	29 (2.2%)	39 (2.0%)
Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración				
Sentirse ebrio	32 (3.8%)	2 (0.3%)	31 (2.3%)	60 (3.0%)
Sentirse anormal	29 (3.4%)	4 (0.5%)	53 (4.0%)	77 (3.9%)
Astenia	11 (1.3%)	3 (0.4%)	38 (2.8%)	49 (2.5%)
Trastorno de la marcha	5 (0.6%)	2 (0.3%)	6 (0.4%)	11 (0.6%)
Investigaciones				
Incremento de la presión arterial†	105 (12.4%)	34 (4.6%)	166 (12.4%)	258 (13.1%)

* Nota: Los siguientes estudios están incluidos en la población en estudio doble ciego: TRD2003 (Fase doble ciego), TRD3001, TRD3002, TRD3003 (Fase de mantenimiento), TRD3005, SUI2001, SUI3001, SUI3002. Los siguientes estudios están incluidos en la población en estudio abierto: TRD2003 (fase abierta), TRD3003 (datos de inducción y optimización de pacientes de entrada directa), TRD3004. "Toda la población con SPRAVATO®" incluye a todos los pacientes en el grupo con SPRAVATO® en cualquier fase en TRD2003, TRD3001, TRD3002, TRD3003, TRD3004, TRD3005, SUI2001, SUI3001, SUI3002.

† Los siguientes términos fueron combinados:

Disociación incluye: disociación; trastorno de despersonalización/desrealización; desrealización; trastorno disociativo; recuerdos recurrentes; alucinación; alucinación auditiva; alucinación visual; espejismo; alucinación somática; alucinaciones mixtas, hiperacusia; tinnitus; diplopía; visión borrosa; malestar ocular; fobia; deterioro visual; disestesia; disestesia oral; parestesia; parestesia oral; parestesia faríngea; percepción del tiempo alterada; soñar despierto; percepción delirante; sensación de calor; sensación de frío; sensación de cambio de temperatura corporal.

Ansiedad incluye: ansiedad; ansiedad anticipatoria; trastorno de la ansiedad; trastorno generalizado de la ansiedad; agitación; miedo; nerviosismo; tensión; ataque de pánico; trastorno de pánico; reacción de pánico; sensación de nerviosismo; irritabilidad; temblor psicogénico, hiperactividad psicomotora.

Aflicción emocional incluye: aflicción emocional, llanto, disforia.

Mareos incluye: mareos; mareo postural; mareos por procedimiento; mareos por esfuerzo.

Sedación incluye: sedación; somnolencia; estado alterado de la conciencia; nivel deprimido de la conciencia; hipersomnia; estupor.

Dolor de cabeza incluye: dolor de cabeza; dolor de cabeza por sinusitis.

Disgeusia incluye: disgeusia; hipogeusia.

Hipoestesia incluye: hipoestesia; hipoestesia oral; hipoestesia dental; hipoestesia faríngea; hipoestesia intranasal.

Letargo incluye: letargo; fatiga; apatía; retraso psicomotor.

Deterioro mental incluye: deterioro mental; estado confusional; alteración en la atención.

Disartria incluye: disartria; trastorno del habla; habla lenta

Temblor incluye: temblor; temblor de intención.

Vértigo incluye: vértigo; vértigo posicional.

Taquicardia incluye: taquicardia sinusal; taquicardia; frecuencia cardíaca incrementada; extrasístole.

Malestar nasal incluye: malestar nasal; encostramiento nasal; sequedad nasal; prurito nasal.

Irritación de la garganta incluye: irritación de la garganta; dolor orofaríngeo.

Hiperhidrosis incluye: hiperhidrosis; sudor frío.

Poliaquiuria incluye: poliaquiuria; trastorno de la micción; urgencia de la micción.

Incremento de la presión arterial incluye: incremento de la presión arterial; incremento de la presión arterial sistólica; incremento de la presión arterial diastólica; hipertensión; enfermedad cardíaca hipertensiva; crisis hipertensiva.

La tabla 2 muestra la incidencia de las reacciones adversas que ocurrieron en pacientes tratados con SPRAVATO® más AD oral a cualquier dosis y mayores que los pacientes tratados con AD oral más placebo en atomizador nasal.

La desrealización y la despersonalización. Estas reacciones adversas se reportaron como transitorias y autolimitadas y ocurrieron en el día de la administración. La disociación se

reportó como de intensidad severa con una incidencia de menos de 4% en todos los estudios. Los síntomas de la disociación generalmente se resolvieron en 1.5 horas después de la dosis y la severidad tendió a reducirse con el tiempo con los tratamientos repetidos.

Sedación/somnolencia

Las reacciones adversas de la sedación y la somnolencia fueron principalmente de severidad leve o moderada, ocurrieron el día de la administración y se resolvieron espontáneamente el mismo día. Los efectos sedantes generalmente se resolvieron en 1.5 horas después de la dosis. Las tasas de la somnolencia fueron relativamente estables a lo largo del tiempo durante el tratamiento a largo plazo. En los casos de sedación, no se observaron síntomas de dificultad respiratoria, y los parámetros hemodinámicos (incluyendo los signos vitales y la saturación de oxígeno) se mantuvieron dentro de los rangos normales.

Cognición deteriorada

En los estudios a corto plazo, el tratamiento con SPRAVATO® más AD oral no influyó en ningún aspecto en la cognición estudiada en pacientes adultos con TRD y no se asoció con ningún cambio sistemático en la cognición en los pacientes ancianos. Consistentemente, en los estudios a largo plazo, el rendimiento en cada una de las pruebas cognitivas relativas al estado basal mostró una leve mejoría o se mantuvo estable en cada fase de tratamiento.

En el subgrupo de ancianos (≥ 65 años de edad) se observó una prolongación del tiempo de reacción a partir de la semana 20 y hasta el final del estudio, sin embargo, el rendimiento en otras pruebas cognitivas se mantuvo estable.

Cambios en la presión arterial

Los incrementos promedio ajustados por el placebo en la presión arterial sistólica y diastólica (SBP y DBP, por sus siglas en inglés) con el tiempo fueron de aproximadamente 7 a 9 mmHg en SBP y de 4 a 6 mmHg en DBP después de 40 minutos posteriores a la administración de la dosis y de 2 a 5 mmHg en SBP y 1 a 3 mmHg en DBP después de 1.5 horas posteriores a la administración de la dosis en los pacientes que recibieron SPRAVATO® más antidepresivos orales.

Tabla 3: Incrementos de la presión arterial en ensayos doble ciego, controlados aleatorizados, a corto plazo, de SPRAVATO® + antidepresivo oral en comparación con el placebo en atomizador nasal + antidepresivo oral en el tratamiento de TRD

	Pacientes < 65 años		Pacientes ≥ 65 años	
	SPRAVATO® + AD oral N=346	Placebo + AD oral N=222	SPRAVATO® + AD oral N=72	Placebo + AD oral N=65
Presión arterial sistólica				
≥180 mmHg	9 (3%)	---	2 (3%)	1 (2%)
Incremento ≥ 40 mmHg	29 (8%)	1 (0.5%)	12 (17%)	1 (2%)
Presión arterial diastólica				
≥ 110 mmHg	13 (4%)	1 (0.5%)	---	---
Incremento ≥ 25 mmHg	46 (13%)	6 (3%)	10 (14%)	2 (3%)

Tolerabilidad nasal y sentido del olfato

En todos los estudios, la gran mayoría de los pacientes tratados con esketamina no tuvieron hallazgos en el examen nasal. Para los pacientes que tuvieron hallazgos nasales

Acta No. 20 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



(incluyendo secreción nasal, costra nasal o eritema nasal), todos los eventos fueron de severidad leve, con la excepción de algunos hallazgos moderados. Los síntomas nasales posteriores a la dosis notificados con mayor frecuencia de intensidad moderada o severa (reportados por al menos 5% de los pacientes) en los estudios de fase 3 fueron rinorrea post-nasal, alteración del gusto y congestión nasal. Otros síntomas nasales de intensidad moderada o severa incluyeron: secreción nasal, tos, sequedad en el interior nariz y estornudos. Además, el sentido del olfato se evaluó en el tiempo; no se observaron diferencias entre los pacientes tratados con SPRAVATO® más AD oral y aquellos tratados con AD oral más placebo en atomizador nasal durante la fase de mantenimiento doble ciego de TRD3003.

Peso corporal

SPRAVATO® no tuvo ningún efecto clínicamente significativo sobre el peso corporal durante la administración a corto o largo plazo. En la fase de mantenimiento doble ciego de TRD3003, la proporción de pacientes con un incremento del peso corporal de $\geq 7\%$ fue comparable en los grupos con SPRAVATO® más AD oral frente a los grupos con AD oral más placebo en atomizador nasal (13.9% y 13.3%). En el estudio abierto a largo plazo TRD3004, un porcentaje similar de pacientes exhibió un incremento o disminución en el peso corporal de $\geq 7\%$ (7.4% y 9.1%, respectivamente). En TRD3004, el peso corporal promedio permaneció estable durante el tratamiento con SPRAVATO® más AD oral en la fase de inducción y la fase de mantenimiento (cambio promedio desde el estado basal $\pm$ desviación estándar de -0.29 ± 2.15 kg en el día 28 y 0.44 ± 5.83 kg en la semana 48).

Valores de laboratorio

SPRAVATO® no se ha asociado con ningún cambio clínicamente importante en los parámetros de laboratorio en la química del suero, la hematología o el análisis de orina.

Interacciones:

Interacciones farmacodinámicas

El uso concomitante con depresores del SNC (por ejemplo, benzodiazepinas, opioides, alcohol) puede incrementar la sedación. Monitorear de cerca la sedación con el uso concomitante de SPRAVATO® con depresores del SNC.

El uso concomitante con psicoestimulantes (por ejemplo, anfetaminas, metilfenidato, modafanilo, armodafinilo) puede incrementar la presión arterial. Monitorear de cerca la presión arterial con el uso concomitante de SPRAVATO® con psicoestimulantes.

El uso concomitante con inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAOs) (por ejemplo, tranilcipromina, selegilina, fenelzina) puede incrementar la presión arterial. Monitorear de cerca la presión arterial con el uso concomitante de SPRAVATO® con IMAOs.

Interacciones farmacocinéticas

Esketamina es metabolizada ampliamente en el hígado. La vía metabólica principal de esketamina en los microsomas hepáticos humanos es la N-desmetilación para formar noresketamina. Las principales enzimas del citocromo P450 (CYP) responsables de la N-desmetilación de la esketamina son CYP2B6 y CYP3A4 (ver sección Propiedades farmacocinéticas).

Efecto de otros fármacos sobre esketamina

Acta No. 20 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Inhibidores de enzimas hepáticas

El pretratamiento de sujetos sanos con ticlopidina oral, un inhibidor de la actividad hepática de CYP2B6, (250 mg dos veces al día durante 9 días antes y el día de la administración de esketamina) no tuvo efecto sobre la concentración plasmática máxima ($C_{\max}$) de esketamina administrada como atomizador nasal. El área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo (AUC_{∞}) de esketamina se incrementó en aproximadamente 29%. La semivida terminal de esketamina no se afectó por el pretratamiento con ticlopidina.

El pretratamiento con claritromicina oral, un inhibidor de la actividad hepática de CYP3A4, (500 mg dos veces al día durante 3 días antes y el día de la administración de esketamina) incrementa la $C_{\max}$ y el AUC_{∞} promedio de la esketamina administrada por vía nasal en aproximadamente 11% y 4%, respectivamente. La semivida terminal de esketamina no se afectó por el pretratamiento con claritromicina.

Inductores de enzimas hepáticas

El pretratamiento con rifampicina oral, un potente inductor de la actividad de múltiples enzimas CYP hepáticas como CYP3A4 y CYP2B6, (600 mg al día durante 5 días antes de la administración de esketamina) disminuyó los valores promedio de $C_{\max}$ y AUC_{∞} de esketamina administrada como un atomizador nasal en aproximadamente 17% y 28%, respectivamente.

Otros productos administrados como atomizador nasal

El uso concomitante de SPRAVATO® con otros medicamentos administrados por vía nasal se ha evaluado en los siguientes estudios de interacción farmacocinética. El pretratamiento de sujetos con antecedente de rinitis alérgica y pre-expuesto al polen de pasto con oximetazolina administrada como un atomizador nasal (2 atomizaciones de solución al 0.05% administrados 1 hora antes de la administración nasal de esketamina) tuvo efectos menores sobre la farmacocinética de esketamina.

El pretratamiento de sujetos sanos con administración nasal de furoato de mometasona (200 mcg por día durante 2 semanas con la última dosis de furoato de mometasona administrada 1 hora antes de la administración nasal de esketamina) tuvo efectos menores sobre la farmacocinética de esketamina.

Efecto de esketamina sobre otros fármacos

La administración nasal de 84 mg esketamina dos veces a la semana durante 2 semanas redujo el AUC_{∞} plasmático promedio de midazolam oral (dosis única de 6 mg), un sustrato de CYP3A4 hepático, en aproximadamente 16%.

La administración nasal de 84 mg esketamina dos veces a la semana durante 2 semanas no afectó el AUC_{∞} plasmático promedio de bupropión oral (dosis única de 150 mg), un sustrato de CYP2B6 hepático.

Vía de administración: Nasal

Dosificación / grupo etario:

Población pediátrica (17 años de edad y menores)

La seguridad y eficacia de SPRAVATO® no se ha establecido en pacientes de 17 años o menores.

Acta No. 20 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Ancianos (65 años de edad y mayores)

En pacientes ancianos, la dosis inicial de SPRAVATO® es 28 mg (dosis inicial en el día 1, ver tabla 1). Las dosis posteriores se deben aumentar en incrementos de 28 mg hasta 56 mg u 84 mg, según la eficacia y la tolerabilidad.

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh) o moderada (clase B de Child-Pugh).

SPRAVATO® no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child - Pugh). No se recomienda el uso en esta población. (Ver sección Propiedades farmacocinéticas - Poblaciones especiales, Insuficiencia hepática).

Dosificación y administración:

SPRAVATO® debe administrarse junto con terapia antidepresiva (AD) oral.

Una sesión de tratamiento consiste en la administración nasal de SPRAVATO® y la observación posterior a la administración bajo la supervisión de un profesional de la salud.

SPRAVATO® es solo para uso nasal. El dispositivo de atomización nasal es un dispositivo de un solo uso que administra un total de 28 mg de esketamina en dos atomizaciones (una aplicación por fosa nasal). Para evitar la pérdida de medicamento, el dispositivo no debe prepararse antes de su uso. Está destinado a ser administrado por el paciente bajo la supervisión de un profesional de la salud, utilizando 1 dispositivo (para una dosis de 28 mg), 2 dispositivos (para una dosis de 56 mg) o 3 dispositivos (para una dosis de 84 mg), con un descanso de 5 minutos entre el uso de cada dispositivo.

Evaluación de la presión arterial antes y después del tratamiento

Evaluar la presión arterial antes de la dosificación con SPRAVATO® (consultar la sección Advertencias y precauciones).

Si la presión arterial basal está elevada (por ejemplo, > 140 mmHg sistólica, > 90 mmHg diastólica), considerar los riesgos de incrementos de la presión arterial a corto plazo y el beneficio del tratamiento de SPRAVATO® (consultar la sección Advertencias y precauciones). No administrar SPRAVATO® si un incremento en la presión arterial o la presión intracraneal presenta un riesgo grave (ver sección Contraindicaciones).

Después de la dosificación con SPRAVATO®, evaluar nuevamente la presión arterial aproximadamente a los 40 minutos y, posteriormente, según sea clínicamente justificado.

Si la presión arterial disminuye y el paciente parece clínicamente estable, el paciente puede retirarse al final del período de monitoreo posterior a la dosis; de lo contrario, continuar monitoreando al paciente (consultar la sección Advertencias y precauciones).

Dado que algunos pacientes pueden experimentar náuseas y vómito después de la administración de SPRAVATO®, se les debe recomendar a los pacientes que no coman durante al menos 2 horas antes de la administración y que no tomen líquidos al menos 30 minutos antes de la administración (ver sección Reacciones adversas, Trastornos gastrointestinales).

Acta No. 20 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Se debe recomendar a los pacientes que requieren un corticoesteroide nasal o un descongestivo nasal en un día de la administración, no administrar estos medicamentos dentro de 1 hora antes de la administración de SPRAVATO®.

Para las instrucciones para preparar al paciente y para utilizar el dispositivo de atomización nasal, consultar la sección Instrucciones de uso.

Dosis - Adultos

Depresión resistente al tratamiento

Las recomendaciones de dosificación para SPRAVATO® para TRD se muestran en la tabla 1. Los ajustes de dosis deben realizarse en función de la eficacia y la tolerabilidad de la dosis previa.

Tabla 1: Dosificación recomendada para SPRAVATO® para TRD	
Fase de inducción	Fase de mantenimiento
Semanas 1-4 (dos sesiones de tratamiento/ semana): Dosis inicial en el día 1*: 56 mg Dosis posteriores: 56 mg u 84 mg La evidencia del beneficio terapéutico debe evaluarse al final de la fase de inducción para determinar la necesidad de continuar con el tratamiento.	Semanas 5-8: 56 mg u 84 mg una vez a la semana A partir de la semana 9: 56 mg u 84 mg cada 2 semanas o una vez a la semana ** Periódicamente, vuelva a examinar la necesidad de continuar con el tratamiento.
* Para pacientes ≥ 65 años la dosis inicial en el día 1 es 28 mg	
** La frecuencia de dosificación debe individualizarse a la frecuencia más baja para mantener la remisión/ respuesta.	

Después de la mejoría de los síntomas depresivos, se recomienda un tratamiento de al menos 6 meses.

Trastorno depresivo mayor severo que necesita control urgente de los síntomas

La dosis recomendada para SPRAVATO® para pacientes con trastorno depresivo mayor (MDD, por sus siglas en inglés) severo para quienes es necesario el control urgente de los síntomas es 84 mg dos veces por semana durante 4 semanas. La reducción de la dosis a 56 mg debe realizarse basada en la tolerabilidad. Después de 4 semanas de tratamiento con SPRAVATO®, la terapia antidepresiva (AD) oral debe continuarse según el criterio clínico.

Los pacientes que también tienen TRD deben ser evaluados para determinar la necesidad de continuar el tratamiento con SPRAVATO® por más de 4 semanas.

Observación posterior a la administración

Durante y después de la administración de SPRAVATO® en cada sesión de tratamiento, un profesional de la salud debe observar al paciente hasta que el paciente esté estable basado en el juicio clínico. Antes de la administración de SPRAVATO®, recomendar a los pacientes que no participen en actividades potencialmente peligrosas, como conducir un vehículo motorizado u operar maquinaria hasta el día siguiente después de un sueño

sosegado. (Ver sección Advertencias y precauciones – Efecto sobre la presión arterial, Potencial de deterioro cognitivo y motor y Efecto sobre la conducción).

Sesiones de tratamiento perdidas

Si un paciente pierde la(s) sesión(es) de tratamiento durante las primeras 4 semanas de tratamiento, los pacientes deben continuar con su esquema de dosificación actual.

Para los pacientes con TRD que pierden la(s) sesión(es) de tratamiento durante la fase de mantenimiento y empeoran los síntomas de depresión, según el juicio clínico, considerar retornar al esquema de dosificación anterior (ver Tabla 1).

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. 2021004196 emitido mediante Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.1.1.7, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión CCDS agosto 2020 allegado mediante radicado No. 20211116923
- Información para prescribir versión CCDS agosto 2020 allegado mediante radicado No. 20211116923

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que no presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 21 de (2020), numeral 3.1.1.7., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que no se han despejado suficientemente las dudas suscitadas al hacer la evaluación de eficacia y seguridad del producto de la referencia, considerando la incertidumbre sobre la magnitud del efecto logrado en los estudios allegados, en los que se comparó con placebo, la necesidad de identificar a pacientes con depresión severa refractaria y la preocupación de los posibles efectos adversos relacionados, entre otros y especialmente, el riesgo de adicción, abuso, disociación y suicidio, para un trastorno de carácter crónico que, como tal, habrá de requerir terapia continuada y no transitoria como afirma el interesado. La Sala considera que se requiere información clínica adicional de eficacia y seguridad, a largo plazo en pacientes con depresión severa refractaria.

Por consiguiente, recomienda no aprobar la evaluación farmacológica del producto SPRAVATO® de principio activo Esketamina solución nasal para las indicaciones “... *depresión resistente al tratamiento (TRD, por sus siglas en inglés) (Trastorno depresivo mayor en adultos que no han respondido adecuadamente a al menos dos antidepresivos diferentes para tratar el episodio depresivo actual)*” y “... *terapia antidepresiva oral, para la rápida reducción de los síntomas depresivos en pacientes adultos con trastorno depresivo mayor severo para quienes es necesario el control urgente de los síntomas*”.

3.1.1.6 TREPHALAN®

Expediente : 20189597
Radicado : 20201178717 / 20211118391
Fecha : 18/06/2021
Interesado : Vesalius Pharma S.A.S.

Acta No. 20 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Composición:

Cada vial contiene 5 g de Treosulfán

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir

Indicaciones: (Del Documento)

Este medicamento está indicado para el tratamiento paliativo del cáncer de ovario epitelial avanzado después de, al menos, un tratamiento estándar de primera línea.

Contraindicaciones:

Este medicamento está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al principio activo o a cualquiera de los componentes de la formulación, pacientes con depresión severa y prolongada de la médula ósea, enfermedad infecciosa activa no controlada, insuficiencia renal, hepática, pulmonar y cardíaca concomitante grave, anemia de Fanconi y otros trastornos de reparación de rotura del ADN, pacientes en estado de embarazo y en pacientes que se encuentren en tratamiento con administración de vacunas vivas.

Precauciones y advertencias:

Mielosupresión

La mielosupresión profunda con pancitopenia es el efecto terapéutico deseado del tratamiento de acondicionamiento con Treosulfán, el cual se produce en todos los pacientes. Por tanto, se recomienda controlar de manera frecuente los hemogramas hasta la recuperación del sistema hematopoyético. El riesgo de infección aumenta durante las fases de neutropenia grave (la mediana de duración del periodo neutropénico es de 14 a 17,5 días en adultos y de 21 a 24 días en pacientes pediátricos). Por lo tanto, se debe considerar un tratamiento anti infeccioso profiláctico (bacteriano, vírico, fúngico). Se debe administrar tratamiento complementario con factores de crecimiento (G-CSF, GM-CSF), plaquetas y/o eritrocitos según lo indicado.

Neoplasias malignas secundarias

Las neoplasias malignas secundarias son complicaciones claramente establecidas en los supervivientes a largo plazo tras un aloTPH. Se desconoce en qué medida contribuye Treosulfán a su aparición. Se debe notificar al paciente que existe un posible riesgo de neoplasia maligna secundaria. Según los datos en seres humanos, la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC) ha clasificado el Treosulfán como un carcinógeno humano.

Mucositis

La mucositis oral (incluido un grado alto de gravedad) es un efecto adverso muy frecuente del tratamiento de acondicionamiento con Treosulfán previo al aloTPH. Se recomienda el uso de medidas profilácticas para mucositis (por ejemplo: antibióticos tópicos, protectores de barrera, hielo e higiene bucal adecuada).

Fertilidad

Treosulfán puede afectar a la fertilidad. Por lo que se indicará a los hombres tratados con Treosulfán que no conciban un hijo durante y hasta 6 meses después del tratamiento y que

Acta No. 20 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



soliciten asesoramiento sobre la crioconservación del esperma antes de iniciar el tratamiento, puesto que cabe la posibilidad de que el tratamiento con Treosulfán cause esterilidad irreversible. En pacientes pre menopáusicas se observa con frecuencia supresión ovárica y amenorrea con síntomas menopáusicos.

Convulsiones

Se han notificado casos aislados de convulsiones en lactantes (≤ 4 meses de edad) con inmunodeficiencias primarias tras el tratamiento de acondicionamiento con Treosulfán en combinación con fludarabina o ciclofosfamida. Por lo tanto, se debe supervisar a los lactantes ≤ 4 meses de edad por si presentaran signos de reacciones adversas neurológicas. Aunque no se puede demostrar que Treosulfán sea la causa, se puede considerar el uso de profilaxis con clonazepam en niños menores de 1 año.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Se observó una asociación significativa entre la edad y la toxicidad respiratoria en pacientes pediátricos que recibieron tratamiento de acondicionamiento con Treosulfán. Los niños menores de un año (principalmente con enfermedades benignas, en especial inmunodeficiencias) experimentaron una mayor toxicidad respiratoria de grado III/IV, debido posiblemente a infecciones pulmonares ya existentes antes del inicio del tratamiento de acondicionamiento.

Riesgo de infección

Puede incrementar el riesgo de infecciones (bacterianas, víricas, fúngicas).

Riesgo de malignidad

Durante la terapia a largo plazo con dosis orales de Treosulfán, ocho pacientes (1,4% de 553 pacientes) desarrollaron una leucemia aguda no linfocítica. El riesgo dependió de la dosis acumulada de Treosulfán. También se han notificado casos únicos de mieloma, trastorno mieloproliferativo y síndrome mielodisplásico.

Toxicidad cardíaca

No se puede descartar por completo que un caso de cardiomiopatía esté relacionado con la administración del Treosulfán.

Toxicidad pulmonar

Debe interrumpirse permanentemente el tratamiento con Treosulfán en aquellos pacientes que desarrollen alveolitis alérgica o fibrosis pulmonar.

Riesgo de cistitis

Debido al posible desarrollo de una cistitis hemorrágica, se aconseja a los pacientes beber más líquidos hasta 24 horas después de la perfusión intravenosa.

Insuficiencia renal

El Treosulfán es excretado por vía renal. En pacientes con insuficiencia renal se debe monitorizar cuidadosamente los recuentos sanguíneos y si es necesario ajustar la dosis.

Uso con vacunas vivas

Acta No. 20 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

La terapia con citostáticos puede aumentar el riesgo de infección generalizada después de la inmunización usando vacunas con microorganismos vivos. Por la tanto, no se recomienda la inmunización con vacunas con microorganismos vivos en los pacientes que reciben Treosulfán.

Extravasación

Se puede producir reacciones inflamatorias y dolorosas en el lugar de la inyección durante la administración de Treosulfán. Dada la posibilidad de extravasación, se recomienda controlar estrechamente el lugar de perfusión para evitar una posible infiltración durante la administración del fármaco.

Reacciones adversas:

Para acondicionamiento previo a trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (aloTPH):

Las reacciones adversas se enumeran a continuación conforme a la clasificación de órganos del sistema y frecuencias: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada categoría de frecuencia.

Adultos:

Clasificación de órganos del sistema (SOC)	Todas las reacciones adversas/Frecuencia	Reacciones adversas de grado 3-4 / Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Muy frecuente Infecciones (bacterianas, víricas y fúngicas) Frecuentes Sepsis Frecuencia no conocida Shock séptico	Frecuentes: Infecciones (bacterianas, víricas y fúngicas) Frecuencia no conocida Shock séptico
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)	Frecuencia no conocida Neoplasia maligna secundaria asociada al tratamiento	Frecuencia no conocida Neoplasia maligna secundaria asociada al tratamiento
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes Mielosupresión, pancitopenia, neutropenia febril	Muy frecuentes Mielosupresión, pancitopenia, neutropenia febril
Trastornos del sistema inmunológico	Frecuentes Hipersensibilidad	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuentes Apetito disminuido Poco frecuentes Hiperglucemia Frecuencia no conocida Acidosis, alteración de la tolerancia a la glucosa, desequilibrio electrolítico	Frecuentes Apetito disminuido Poco frecuentes Hiperglucemia Frecuencia no conocida Acidosis, alteración de la tolerancia a la glucosa, desequilibrio electrolítico
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes Insomnio Poco frecuentes Estado confusional Frecuencia no conocida Agitación	Raras Estado confusional
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes Cefalea, mareos Poco frecuentes	Raras Cefalea, neuropatía sensitiva periférica

	Neuropatía sensitiva periférica Frecuencia no conocida Encefalopatía, hemorragia intracraneal, trastorno extrapiramidal, síncope, parestesia	Frecuencia no conocida Encefalopatía, hemorragia intracraneal, síncope
Trastornos oculares	Frecuencia no conocida Ojo seco	
Trastornos cardiacos	Frecuentes Arritmias cardiacas (p. ej., fibrilación auricular, arritmia sinusal) Frecuencia no conocida Parada cardiaca, insuficiencia cardiaca, infarto de miocardio, derrame pericárdico	Poco frecuentes Arritmias cardiacas (p. ej., fibrilación auricular, arritmia sinusal) Frecuencia no conocida Parada cardiaca, infarto de miocardio
Trastornos vasculares	Frecuentes Hipertensión, rubefacción Poco frecuentes Hematoma, hipotensión Frecuencia no conocida Embolia, hemorragia.	Poco frecuentes Hipertensión Frecuencia no conocida Embolia, hemorragia
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes Disnea, epistaxis Poco frecuentes Neumonitis, derrame pleural, inflamación faríngea o laríngea, tos, dolor laríngeo, hipo Frecuencia no conocida Dolor bucofaringeo, hipoxia, disfonía	Poco frecuentes Disnea, derrame pleural, inflamación faríngea o laríngea Raras Epistaxis, neumonitis Frecuencia no conocida Hipoxia
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuente Estomatitis/mucositis, diarrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal Frecuentes	Frecuentes Estomatitis/mucositis, diarrea, náuseas, dolor abdominal Poco frecuentes

	Dolor bucal, gastritis, dispepsia, estreñimiento, disfagia Poco frecuentes Hemorragia de boca, distensión abdominal, dolor gastrointestinal o esofágico, boca seca Frecuencia no conocida Hemorragia gastrointestinal, colitis neutropénica, esofagitis, inflamación anal, úlcera de la boca	Vómitos, dolor bucal, disfagia, hemorragia de boca, dolor gastrointestinal o esofágico Frecuencia no conocida Hemorragia gastrointestinal, colitis neutropénica
Trastornos hepato bil iares	Poco frecuentes Enfermedad hepática por venooclusión, hepatotoxicidad Frecuencia no conocida Insuficiencia hepática, hepatomegalia, dolor hepático	Raras Enfermedad hepática por venooclusión, hepatotoxicidad Frecuencia no conocida Insuficiencia hepática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes Erupción maculopapular, púrpura, eritema, síndrome de eritrodisestesia palmoplantar, prurito, alopecia Poco frecuentes Eritema multiforme, dermatitis acneiforme, erupción, hiperhidrosis Frecuencia no conocida Eritema generalizado, dermatitis, úlcera o necrosis cutánea, hiperpigmentación de la piel, piel seca	Poco frecuentes Erupción maculopapular, púrpura, eritema Frecuencia no conocida Necrosis de la piel
Trastornos musculo es queléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes Dolor en las extremidades, dolor de espalda, dolor óseo, artralgia, mialgia	Raras Dolor en las extremidades, dolor óseo

	Frecuencia no conocida Debilidad muscular	
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes Lesión renal aguda, hematuria	Frecuencia no conocida Lesión renal aguda, hematuria
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes Trastornos asténicos (fatiga, astenia, letargo) Frecuentes Edema, pirexia, escalofríos Poco frecuentes Dolor torácico no cardíaco, dolor Frecuencia no conocida Reacción en la zona de inyección, sensación de frío	Frecuentes Fatiga Raras Dolor torácico no cardíaco, edema, pirexia
Exploraciones complementarias	Muy frecuentes Aumento de la bilirrubina Frecuentes Transaminasas elevadas (ALT/AST), GGT elevada, fosfatasa alcalina en sangre elevada, proteína C reactiva elevada, peso disminuido Frecuencia no conocida Creatinina en sanqre elevada, lactato deshidrogenasa (LDH) en sangre elevada	Frecuentes Bilirrubina elevada, transaminasas elevadas (ALT/AST), GGT elevada Poco frecuentes Fosfatasa alcalina en sangre elevada, proteína C reactiva elevada Frecuencia no conocida LDH en sangre elevada
<i>Población pediátrica:</i>		
Clasificación de órganos del sistema (SOC)	Todas las reacciones adversas/Frecuencia	Reacciones adversas de grado 3-4 / Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Muy frecuente	Muy frecuente

	Infecciones (bacterianas, víricas y fúngicas)	Infecciones (bacterianas, víricas y fúngicas)
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluye quistes y pólipos)*	Frecuencia no conocida Neoplasias malignas secundarias asociadas al tratamiento	Frecuencia no conocida Neoplasias malignas secundarias asociadas al tratamiento
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes Mielosupresión, pancitopenia Frecuencia no conocida Neutropenia febril	Muy frecuentes Mielosupresión, pancitopenia Frecuencia no conocida Neutropenia febril
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuencia no conocida Alcalosis, desequilibrio electrolítico, hipomagnesemia	Frecuencia no conocida Alcalosis
Trastornos del sistema nervioso	Frecuencia no conocida Cefalea, parestesia, convulsiones	Frecuencia no conocida Parestesia
Trastornos oculares	Frecuencia no conocida Hemorragia conjuntival, ojo seco	
Trastornos vasculares	Frecuencia no conocida Síndrome de fuga capilar, hipertensión, hipotensión.	Frecuencia no conocida Síndrome de fuga capilar, hipertensión, hipotensión.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes Dolor orofaríngeo, epistaxis Frecuencia no conocida Hipoxia	Frecuencia no conocida Hipoxia
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuente Estomatitis/mucositis, diarrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal Frecuentes Disfagia, dolor bucal Frecuencia no conocida Colitis neutropénica, inflamación anal, dispepsia, proctitis, dolor gastrointestinal, estreñimiento	Muy frecuente Estomatitis/mucositis, náuseas Frecuentes Disfagia, diarrea, vómitos, dolor abdominal Frecuencia no conocida Colitis neutropénica

Trastornos hepatobiliares	Frecuencia no conocida Enfermedad hepática por venooclusión, hepatomegalia, hepatotoxicidad	Frecuencia no conocida Enfermedad hepática por venooclusión
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuente Prurito Frecuentes Dermatitis exfoliativa, erupción maculopapular, exantema, eritema, dolor cutáneo, hiperpigmentación de la piel, alopecia Frecuencia no conocida Úlcera de la piel, eritema multiforme, urticaria, dermatitis ampollosa, dermatitis acneiforme. Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar, dermatitis del pañal	Frecuentes Dermatitis exfoliativa, erupción maculopapular, eritema
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuencia no conocida Dolor en extremidades	
Trastornos renales y urinarios	Frecuencia no conocida Lesión renal aguda, insuficiencia renal, cistitis no infecciosa	Frecuencia no conocida Lesión renal aguda, insuficiencia renal
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Frecuencia no conocida Eritema escrotal	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuente Pirexia Frecuencia no conocida Escalofríos, fatiga, dolor	

Interacciones:

No se observó ninguna interacción de Treosulfán con dosis altas de quimioterapia.

Los estudios *in vitro* pormenorizados no excluyeron completamente la aparición de posibles interacciones entre las concentraciones plasmáticas elevadas de Treosulfán y los sustratos del CYP3A4, CYP2C19 o de la P-gp. Por tanto, no se deben administrar medicamentos con un margen terapéutico estrecho (p. ej., digoxina) que sean sustratos del CYP3A4, CYP2C19 o de la P-gp durante el tratamiento con Treosulfán.

Se desconoce el efecto de Treosulfán en la farmacocinética de Fludarabina.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Para acondicionamiento previo a trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (aloTPH):

Adultos con neoplasias malignas:

Treosulfán se administra en combinación con Fludarabina. La dosis y pauta posológica recomendadas son:

- 10 g de Treosulfan/m² de superficie corporal (ASC) por día en perfusión intravenosa de 2 horas, administrado durante tres días consecutivos (día -4, -3 y -2) antes de la perfusión de células progenitoras (día 0). La dosis total de Treosulfán es de 30 g/m².
- 30 mg de Fludarabina/m² de superficie corporal (ASC) por día en perfusión intravenosa de 30 minutos, administrada durante cinco días consecutivos (día -6, -5, -4, -3 y -2) antes de la perfusión de células progenitoras (día 0). La dosis total de Fludarabina es de 150 mg/m².
- Treosulfán se debe administrar antes de Fludarabina los días -4, -3 y -2 Adultos con enfermedades benignas:

Treosulfán se administra en combinación con Fludarabina con o sin Tiotepa. La dosis y pauta posológica recomendadas son:

- 14 g de Treosulfán/m² de superficie corporal (ASC) por día en perfusión intravenosa de 2 horas, administrado durante tres días consecutivos (día -6, -5 y -4) antes de la perfusión de células progenitoras (día 0). La dosis total de Treosulfán es de 42 g/m².
- 30 mg de Fludarabina/m² de superficie corporal (ASC) por día en perfusión intravenosa de 30 minutos, administrada durante cinco días consecutivos (día -6, -5, -4, -3 y -2) antes de la perfusión de células progenitoras (día 0). La dosis total de Fludarabina es de 150 mg/m².
- Treosulfán se debe administrar antes de Fludarabina los días -6, -5 y -4. • 5 mg/kg de Tiotepa dos veces al día, administrado en dos perfusiones intravenosas durante 2-4 horas, el día -2 antes de la perfusión de células progenitoras (día 0).

Personas de edad avanzada:

No es necesario ajustar la dosis en ningún subgrupo de población de edad avanzada.

Insuficiencia hepática y renal:

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia leve o moderada; sin embargo, Treosulfán está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática o renal grave.

Población pediátrica:

Treosulfán se administra en combinación con Fludarabina con o sin Tiotepa.

La dosis y esquema de administración recomendados son:

- 10 - 14 g de Treosulfan/m² de superficie corporal (ASC) por día en perfusión intravenosa de 2 horas, administrado durante tres días consecutivos (día -6, -5 y -4) antes de la perfusión de células progenitoras (día 0). La dosis total de Treosulfán es de 30 - 42 g/m².

La dosis de Treosulfán se debe ajustar a la superficie corporal del paciente de la siguiente forma:

Superficie corporal (m ²)	Dosis de Treosulfán (g/m ²)
≤0,5	10,0
>0,5 – 1,0	12,0
>1,0	14,0

Acta No. 20 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- 30 mg de Fludarabina/m² de superficie corporal (ASC) por día en perfusión intravenosa de 30 minutos, administrada durante cinco días consecutivos (día -7, -6, -5, -4 y -3) antes de la perfusión de células progenitoras (día 0). La dosis total de Fludarabina es de 150 mg/m².
- Treosulfán se debe administrar antes de Fludarabina.
- Tiotepa (régimen intensivo de 5 mg/kg dos veces al día), administrada en dos perfusiones intravenosas durante 2 - 4 horas, el día -2 antes de la perfusión de células progenitoras (día 0).

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Treosulfán en niños menores de un mes.

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. 2021003474 emitido mediante Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.1.1.3, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 20201178717

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado en respuesta a los requerimientos emitidos en el Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.1.1.3., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar la evaluación farmacológica del producto TREPHALAN® por cuanto no dió respuesta satisfactoria al requerimiento, dado que no allegó los estudios clínicos completos que permitan una evaluación adecuada que sustente las indicaciones propuestas.

3.1.1.7 VIZIMPRO® 30 mg TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20188488
Radicado : 20201165464 / 20211130030
Fecha : 02/07/2021
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene Dacomitinib monohidrato, equivalente a 30 mg de Dacomitinib.

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Dacomitinib, en monoterapia, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) localmente avanzado o metastásico con mutaciones activadoras del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR).

Acta No. 20 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Evaluación del estado de mutación del EGFR

Al evaluar el estado de mutación del EGFR de un paciente, es importante que se elija una metodología bien validada y sólida para evitar determinaciones falsas negativas o falsas positivas.

Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/neumonitis

Se ha notificado EPI/neumonitis, que puede ser mortal, en pacientes que recibían Dacomitinib. No se han estudiado pacientes con antecedentes de EPI.

Se debe realizar una evaluación cuidadosa de todos los pacientes con un inicio agudo o un empeoramiento inexplicable de los síntomas pulmonares (por ejemplo, disnea, tos, fiebre) para excluir EPI/neumonitis. Se debe interrumpir el tratamiento con dacomitinib hasta que se investiguen estos síntomas. Si se confirma EPI/neumonitis, se debe suspender de forma permanente el tratamiento con dacomitinib e iniciar el tratamiento adecuado según sea necesario.

Diarrea

Se ha notificado diarrea, incluida la diarrea grave, de forma muy frecuente durante el tratamiento con Dacomitinib (ver sección 4.8). La diarrea puede dar lugar a deshidratación con o sin insuficiencia renal, que puede ser mortal si no se trata de forma adecuada.

El tratamiento proactivo de la diarrea debe comenzar ante el primer signo de diarrea, en especial en las primeras 2 semanas tras comenzar el tratamiento con dacomitinib, lo que incluye una hidratación adecuada combinada con medicamentos antidiarreicos, y continuar hasta que hayan cesado las deposiciones blandas durante 12 horas. Se deben usar medicamentos antidiarreicos (por ejemplo, loperamida) y, si es necesario, aumentar a la dosis aprobada más alta recomendada. Los pacientes pueden requerir la interrupción del tratamiento y/o la reducción de la dosis de dacomitinib. Los pacientes deben mantener una hidratación oral adecuada, y los pacientes con deshidratación pueden requerir la administración de líquidos y electrolitos por vía intravenosa.

Reacciones adversas relacionadas con la piel

Se han notificado casos de erupciones y afecciones eritematosas y exfoliativas de la piel en los pacientes tratados con Dacomitinib. Para prevenir la piel seca, inicie el tratamiento con cremas hidratantes y, si presenta erupciones, inicie el tratamiento con antibióticos tópicos, emolientes y esteroides tópicos. Comience el tratamiento con antibióticos orales y esteroides tópicos en pacientes que presenten afecciones exfoliativas de la piel. Considere añadir antibióticos de amplio espectro orales o intravenosos si cualquiera de estas afecciones empeora a una gravedad mayor o igual a grado 2. Se pueden producir o empeorar las erupciones y afecciones eritematosas y exfoliativas de la piel en áreas expuestas al sol. Recomiende a los pacientes que usen ropa protectora y protector solar antes de exponerse al sol. Los pacientes pueden requerir la interrupción y/o la reducción de la dosis del tratamiento con dacomitinib.

Hepatotoxicidad y transaminasas aumentadas

Acta No. 20 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Durante el tratamiento con Dacomitinib, se han notificado transaminasas elevadas (alanina aminotransferasa elevada, aspartato aminotransferasa elevada, transaminasas elevadas). Entre los pacientes con CPNM tratados con 45 mg de dacomitinib al día, se han notificado casos aislados de hepatotoxicidad en 4 pacientes (1,6%). Durante el programa de tratamiento con dacomitinib, la insuficiencia hepática causó un desenlace mortal en 1 paciente. Por lo tanto, se recomienda realizar analíticas de la función hepática de manera periódica. Se debe interrumpir el tratamiento en pacientes que presenten elevaciones graves de las transaminasas mientras toman dacomitinib.

Medicamentos metabolizados por el citocromo P450 (CYP)2D6

Dacomitinib puede aumentar la exposición (o disminuir la exposición a los metabolitos activos) de otros medicamentos metabolizados por el CYP2D6. Se debe evitar el uso concomitante de medicamentos metabolizados de forma mayoritaria por el CYP2D6 a menos que tales medicamentos se consideren necesarios.

Otras interacciones

Se debe evitar el uso concomitante de inhibidores de la bomba de protones (IBP) con dacomitinib.

Lactosa

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Sodio

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

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

La mediana de la duración del tratamiento con Dacomitinib en todos los datos agrupados fue de 66,7 semanas.

Las reacciones adversas más frecuentes (>20%) en pacientes que recibieron dacomitinib fueron diarrea (88,6%), erupción (79,2%), estomatitis (71,8%), trastornos de las uñas (65,5%), piel seca (33,3%), apetito disminuido (31,8%), conjuntivitis (24,7%), peso disminuido (24,3%), alopecia (23,1%), prurito (22,4%), transaminasas elevadas (22,0%) y náuseas (20,4%).

Se notificaron reacciones adversas graves en el 6,7% de los pacientes tratados con dacomitinib. Las reacciones adversas graves más frecuentes ($\geq 1\%$) notificadas en pacientes que recibieron dacomitinib fueron diarrea (2,0%), enfermedad pulmonar intersticial (1,2%), erupción (1,2%) y apetito disminuido (1,2%).

Se notificaron reacciones adversas que causaron reducciones de la dosis en el 52,2% de los pacientes tratados con dacomitinib. Las razones notificadas más frecuentes (>5%) para las reducciones de dosis debidas a reacciones adversas en pacientes que recibían dacomitinib fueron erupción (32,2%), trastornos de las uñas (16,5%) y diarrea (7,5%).

Acta No. 20 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Se notificaron reacciones adversas que condujeron a una suspensión permanente del tratamiento en el 6,7% de los pacientes tratados con dacomitinib. Las razones más frecuentes (>0,5%) de las suspensiones permanentes relacionadas con reacciones adversas en pacientes que recibían dacomitinib fueron erupción (2,4%), enfermedad pulmonar intersticial (2,0%) y diarrea (0,8%).

Tabla de reacciones adversas

La tabla 3 presenta las reacciones adversas de Dacomitinib. Las reacciones adversas se enumeran según el sistema de clasificación de órganos (SOC, por sus siglas en inglés). Dentro de cada SOC, las reacciones adversas se clasifican de mayor a menor frecuencia según la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) o raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 3. Reacciones adversas notificadas en estudios clínicos con dacomitinib (n = 255)

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Apetito disminuido	Deshidratación
Trastornos del sistema nervioso		Disgeusia
Trastornos oculares	Conjuntivitis ^d	Queratitis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Enfermedad pulmonar
Trastornos gastrointestinales	Diarrea Estomatitis ^d Vómitos Náuseas	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción ^e Eritrodisestesia palmoplantar Fisuras de la piel Piel seca ^f Prurito ^g Trastornos de las uñas ^h Alopecia	Exfoliación de la piel ⁱ Hipertrichosis
Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Cansancio Astenia	
Exploraciones complementarias	Transaminasas elevadas ^j	

Los datos se basaron en un grupo de 255 pacientes que recibieron 45 mg de Dacomitinib una vez al día, como dosis de inicio, para el tratamiento de primera línea del CPNM con mutaciones activadoras del EGFR en todos los estudios clínicos.

- * Se notificaron acontecimientos mortales.
- ^a Hipopotasemia incluye los siguientes términos preferidos (TP): potasio en sangre disminuido, hipopotasemia.
- ^b Conjuntivitis incluye los siguientes TP: blefaritis, conjuntivitis, ojo seco, conjuntivitis no infecciosa.
- ^c Enfermedad pulmonar intersticial incluye los siguientes TP: enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis.
- ^d Estomatitis incluye los siguientes TP: úlcera aftosa, queilitis, boca seca, inflamación de la mucosa, ulceración de la boca, dolor bucal, dolor orofaríngeo, estomatitis.
- ^e Erupción (también conocida como erupción y afecciones eritematosas de la piel) incluye los siguientes TP: acné, dermatitis acneiforme, eritema, eritema multiforme, erupción, erupción eritematosa, erupción generalizada, erupción maculosa, erupción maculopapulosa, erupción papulosa.
- ^f Piel seca incluye los siguientes TP: piel seca, xerosis.
- ^g Prurito incluye los siguientes TP: prurito, erupción pruriginosa.
- ^h Trastornos de las uñas incluye los siguientes TP: uñas encarnadas, sangrado del lecho ungueal, inflamación del lecho ungueal, cambio de color de las uñas, trastornos de las uñas, infección de las uñas, toxicidad de las uñas, onicoclasia, onicólisis, onicomadesis, paroniquia.
- ⁱ Exfoliación de la piel (también conocida como afecciones exfoliativas de la piel) incluye los siguientes TP: erupción exfoliativa, exfoliación de la piel.
- ^j Transaminasas elevadas incluye los siguientes TP: alanina aminotransferasa elevada, aspartato aminotransferasa elevada, transaminasas elevadas.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Las reacciones adversas muy frecuentes que se produjeron en al menos el 10% de los pacientes en el estudio ARCHER 1050 se resumen según el grado de los criterios comunes de toxicidad del Instituto Nacional del Cáncer de EEUU (NCI-CTC, por sus siglas en inglés) en la tabla 4.

Tabla 4. Reacciones adversas muy frecuentes en el estudio fase 3 ARCHER 1050 (n = 451)

	Dacomitini b (n = 227)			Gefitini b (n = 227)		
Reacciones adversas ^a	Todos los grados	Grado 3 %	Grado 4 %	Todos los grados	Grado 3 %	Grado 4 %
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>						
Apetito disminuido	30,8	3,1	0,0	25,0	0,4	0,0
Hipopotasemia ^b	10,1	4,0	0,9	5,8	1,8	0,0
<i>Trastornos oculares</i>						
Conjuntivitis ^c	23,3	0,0	0,0	8,9	0,0	0,0
<i>Trastornos gastrointestinales</i>						
Diarrea ^d	87,2	8,4	0,0	55,8	0,9	0,0
Estomatitis ^e	69,6	4,4	0,4	33,5	0,4	0,0
Náuseas	18,9	1,3	0,0	21,9	0,4	0,0
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>						
Erupción ^f	77,1	24,2	0,0	57,6	0,9	0,0
Eritrodisestesia palmoplantar	14,5	0,9	0,0	3,1	0,0	0,0
Piel seca ^g	29,5	1,8	0,0	18,8	0,4	0,0
Prurito ^h	20,3	0,9	0,0	14,3	1,3	0,0
Trastornos de las uñas ⁱ	65,6	7,9	0,0	21,4	1,3	0,0
Alopecia	23,3	0,4	0,0	12,5	0,0	0,0
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>						
Astenia	12,8	2,2	0,0	12,5	1,3	0,0
<i>Exploraciones complementarias</i>						
Transaminasas elevadas ^j	23,8	0,9	0,0	40,2	9,8	0,0
Pérdida de peso	25,6	2,2	0,0	16,5	0,4	0,0

Acta No. 20 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- ^a Solo se incluyen las reacciones adversas con una incidencia de $\geq 10\%$ en el grupo de dacomitinib.
- ^b Hipopotasemia incluye los siguientes términos preferidos (TP): potasio en sangre disminuido, hipopotasemia.
- ^c Conjuntivitis incluye los siguientes TP: blefaritis, conjuntivitis, ojo seco, conjuntivitis no infecciosa.
- ^d Se notificó 1 acontecimiento mortal en el grupo de dacomitinib.
- ^e Estomatitis incluye los siguientes TP: úlcera aftosa, queilitis, boca seca, inflamación de la mucosa, ulceración de la boca, dolor bucal, dolor orofaríngeo, estomatitis.
- ^f Erupción incluye los siguientes TP: acné, dermatitis acneiforme, eritema, erupción, erupción eritematosa, erupción generalizada, erupción maculosa, erupción maculopapulosa, erupción papulosa.
- ^g Piel seca incluye los siguientes TP: piel seca, xerosis.
- ^h Prurito incluye los siguientes TP: prurito, erupción pruriginosa.
- ⁱ Trastornos de las uñas incluye los siguientes TP: uñas encarnadas, cambio de color de las uñas, trastornos de las uñas, infección de las uñas, toxicidad de las uñas, onicoclasia, onicólisis, onicomadesis, paroniquia.
- ^j Transaminasas elevadas incluye los siguientes TP: alanina aminotransferasa elevada, aspartato aminotransferasa elevada, transaminasas elevadas.

Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/neumonitis

Se notificaron reacciones adversas de EPI/neumonitis en el 2,7% de los pacientes que recibieron Dacomitinib, y se notificaron reacciones adversas de EPI/neumonitis de grado ≥ 3 en el 0,8%, incluido un acontecimiento mortal (0,4%).

La mediana de tiempo hasta el primer episodio de EPI/neumonitis de cualquier grado fue de 16 semanas y la mediana de tiempo hasta el peor episodio de EPI/neumonitis fue de 16 semanas en pacientes que recibieron dacomitinib. La mediana de la duración de la EPI/neumonitis de cualquier grado y grado ≥ 3 fue de 13 semanas y 1,5 semanas, respectivamente.

Diarrea

La diarrea fue la reacción adversa notificada con mayor frecuencia en pacientes que recibieron Dacomitinib (88,6%), y se notificaron reacciones adversas de diarrea de grado ≥ 3 en el 9,4% de los pacientes. En un estudio clínico, un paciente (0,4%) tuvo un desenlace mortal.

La mediana de tiempo hasta el primer episodio de diarrea de cualquier grado fue de 1 semana y la mediana de tiempo hasta el peor episodio de diarrea fue de 2 semanas en pacientes que recibieron dacomitinib. La mediana de la duración de la diarrea de cualquier grado y grado ≥ 3 fue de 20 semanas y 1 semana, respectivamente.

Reacciones adversas relacionadas con la piel

Se notificaron reacciones adversas de erupción y afección eritematosa y exfoliativa de la piel en el 79,2% y el 5,5% de los pacientes que recibieron Dacomitinib, respectivamente. Las reacciones adversas relacionadas con la piel fueron de grado 1 a 3. Las reacciones adversas de erupción y afección eritematosa de la piel de grado 3 fueron las reacciones adversas de grado 3 notificadas con mayor frecuencia (25,5%). Se notificaron afecciones exfoliativas de la piel de grado 3 en el 0,8% de los pacientes.

La mediana de tiempo hasta el primer episodio de erupción y afección eritematosa de la piel de cualquier grado fue de 2 semanas, aproximadamente, y la mediana de tiempo hasta el peor episodio de erupción y afección eritematosa de la piel fue de 7 semanas en pacientes que recibieron dacomitinib. La mediana de la duración de las erupciones y las afecciones eritematosas de la piel de cualquier grado y grado ≥ 3 fue de 53 semanas y 2 semanas, respectivamente. La mediana de tiempo hasta el primer episodio de afecciones exfoliativas de la piel de cualquier grado fue de 6 semanas y la mediana de tiempo hasta el

Acta No. 20 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



peor episodio de afecciones exfoliativas de la piel fue de 6 semanas. La mediana de la duración de las afecciones exfoliativas de la piel de cualquier grado y grado ≥ 3 fue de 10 semanas y de manera aproximada 2 semanas, respectivamente.

Transaminasas elevadas

Se notificaron transaminasas elevadas (alanina aminotransferasa elevada, aspartato aminotransferasa elevada y transaminasas elevadas) de grado 1 a 3 en el 22,0% de los pacientes que recibieron Dacomitinib, y la mayoría fueron de grado 1 (18,4%).

La mediana de tiempo hasta el primer episodio de transaminasas elevadas de cualquier grado fue de 12 semanas, aproximadamente, y la mediana de tiempo hasta el peor episodio de transaminasas elevadas fue de 12 semanas en pacientes que recibieron dacomitinib. La mediana de la duración del episodio de transaminasas elevadas de cualquier grado y de grado ≥ 3 fue de 11 semanas y 1 semana, respectivamente.

Interacciones:

Administración concomitante de dacomitinib con agentes que aumentan el pH gástrico

La solubilidad acuosa de dacomitinib es dependiente del pH, un pH bajo (ácido) da lugar a una solubilidad más alta. Los datos de un estudio en 24 voluntarios sanos indicaron que la administración concomitante de una dosis única de 45 mg de dacomitinib con el IBP rabeprazol 40 mg una vez al día durante 7 días disminuyó la $C_{m\acute{a}x}$, el $ABC_{0-96\text{ h}}$ (área bajo la curva concentración-tiempo de 0 a 96 horas) y el ABC_{inf} (ABC de 0 a infinito) ($n=14$) en aproximadamente el 51%, el 39% y el 29%, respectivamente, comparado con la administración de una dosis única de 45 mg de dacomitinib. Se deben evitar los IBP durante el tratamiento con dacomitinib.

Según los datos de las observaciones en 8 pacientes en el estudio A7471001, no hubo un efecto evidente de la administración local de antiácidos en la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC_{inf} de dacomitinib. Según los datos agrupados de pacientes, no hubo un efecto evidente de los antagonistas de los receptores histamínicos-2 (H_2) en la concentración de dacomitinib en el estado estacionario (cociente de la media geométrica del 86% (IC del 90%: 73; 101). Se pueden usar antiácidos locales y antagonistas de los receptores H_2 si es necesario. Dacomitinib se debe administrar 2 horas antes o al menos 10 horas después de tomar antagonistas de los receptores H_2 .

Administración concomitante de dacomitinib y sustratos del CYP2D6

La administración concomitante de una única dosis oral de 45 mg de dacomitinib aumentó la exposición media ($ABC_{\text{última}}$ y $C_{m\acute{a}x}$) de dextrometorfano, un sustrato conocido del CYP2D6, un 855% y un 874%, respectivamente, comparado con la administración de dextrometorfano solo. Estos resultados indican que dacomitinib puede aumentar la exposición a otros medicamentos (o disminuir la exposición a los metabolitos activos) metabolizados de forma principal por el CYP2D6. Se debe evitar el uso concomitante de medicamentos metabolizados de forma mayoritaria por el CYP2D6. Si se considera necesario el uso concomitante de dichos medicamentos, se deben seguir las respectivas recomendaciones de dosis de sus fichas técnicas con respecto a la administración concomitante con inhibidores potentes del CYP2D6.

Efecto de dacomitinib sobre los transportadores de fármacos

Según los datos in vitro, dacomitinib puede tener el potencial de inhibir la actividad de la glicoproteína P (P-gp) (en el tracto gastrointestinal [GI]), la proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP, por sus siglas en inglés) (a nivel sistémico y en el tracto GI) y el

Acta No. 20 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

transportador de cationes orgánicos (OCT)¹ a concentraciones clínicamente relevantes

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Posología y forma de administración

El tratamiento con Dacomitinib se debe iniciar bajo la supervisión de un médico con experiencia en el uso de antineoplásicos.

El estado de mutación del EGFR se debe establecer antes del inicio del tratamiento con dacomitinib.

Posología

La dosis recomendada de Dacomitinib es de 45 mg por vía oral una vez al día, hasta que se produzca progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Se debe indicar a los pacientes que de manera aproximada tomen su dosis a la misma hora cada día. Si el paciente vomita o se salta una dosis, no se debe tomar una dosis adicional, y la siguiente dosis prescrita se debe tomar a la hora habitual del día siguiente.

Modificaciones de dosis

Se pueden requerir modificaciones de la dosis en función de la seguridad y tolerabilidad individuales. Si es necesaria la reducción de la dosis, la dosis de Dacomitinib se debe reducir como se indica en la tabla 1. La modificación de la dosis y las pautas de tratamiento para las reacciones adversas específicas se proporcionan en la tabla 2.

Tabla 1. Modificaciones de dosis recomendadas para las reacciones adversas de Dacomitinib

Nivel de dosis	Dosis (una vez al día)
Dosis inicial recomendada	45 mg
Primera reducción de dosis	30 mg
Segunda reducción de dosis	15 mg

Tabla 2. Modificación de dosis y tratamiento de las reacciones adversas de Dacomitinib

Reacciones	Modificación de la dosis
Enfermedad pulmonar intersticial (EPI/neumonitis)	- Interrumpa el tratamiento con dacomitinib durante la evaluación del diagnóstico de EPI/neumonitis. - Suspenda de forma permanente el tratamiento con dacomitinib si se confirma EPI/neumonitis.
Diarrea	- En caso de diarrea de grado 1, no se requiere modificación de la dosis. Inicie el tratamiento con medicamentos antidiarreicos (por ejemplo, loperamida) al inicio de la diarrea. Fomente la ingesta de suficientes líquidos por vía oral durante la diarrea. - En caso de diarrea de grado 2, si no mejora a grado ≤1 en 24 horas con el uso de medicamentos antidiarreicos (por ejemplo, loperamida) y la ingesta de suficientes líquidos por vía oral, interrumpa el tratamiento con dacomitinib. Tras la recuperación a grado ≤1, reanude el tratamiento con dacomitinib en el mismo nivel de dosis o considere la reducción de un nivel de dosis. - En caso de diarrea grado ≥ 3, interrumpa el tratamiento con dacomitinib. Trate con medicamentos antidiarreicos (por ejemplo, loperamida) y con una adecuada ingesta de líquidos por vía oral o la administración de líquidos o electrolitos por vía intravenosa, según corresponda. Tras la recuperación a grado ≤1, reanude el tratamiento con dacomitinib con una reducción de un nivel de dosis.

Reacciones adversas relacionadas con la piel	- En caso de erupciones o afecciones eritematosas de la piel de grado 1 no se requiere la modificación de dosis. Inicie el tratamiento (por ejemplo, con antibióticos, esteroides tópicos y emolientes). - En caso de afecciones exfoliativas de la piel de grado 1 no se requiere la modificación de dosis. Inicie el tratamiento (por ejemplo, con antibióticos orales y esteroides tópicos). - En caso de erupciones o afecciones exfoliativas o eritematosas de la piel de grado 2 no se requiere la modificación de dosis. Inicie el tratamiento o proporcione tratamiento adicional (por ejemplo, con antibióticos orales y esteroides tópicos). - Si las erupciones o las afecciones exfoliativas o eritematosas de la piel de grado 2 persisten durante 72 horas a pesar del tratamiento, interrumpa el tratamiento con dacomitinib. Tras la recuperación a grado ≤ 1, reanude el tratamiento con dacomitinib en el mismo nivel de dosis o considere una reducción de un nivel de dosis. - En caso de erupciones o afecciones exfoliativas o eritematosas de la piel de grado 3, interrumpa el tratamiento con dacomitinib. Inicie o continúe el tratamiento y/o proporcione tratamiento adicional (por ejemplo, con antibióticos orales o intravenosos de amplio espectro y esteroides tópicos). Tras la recuperación a grado ≤ 1, reanude el tratamiento con dacomitinib con una reducción de un nivel de dosis.
Otros	- En caso de una toxicidad de grado 1 o 2 no se requiere la modificación de la dosis. - En caso de una toxicidad de grado ≥ 3, interrumpa el tratamiento con dacomitinib hasta que los síntomas se resuelvan a grado ≤ 2. Una vez recuperado, reanude el tratamiento con dacomitinib con una reducción de un nivel de dosis.

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática

No se requieren ajustes de la dosis de inicio cuando se administra Dacomitinib a pacientes con insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh) o moderada (clase B de Child-Pugh). Dacomitinib no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh). No se recomienda el tratamiento en esta población.

Insuficiencia renal

No se requieren ajustes de la dosis de inicio de Dacomitinib en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (aclaramiento de creatinina [CLcr] ≥ 30 ml/min). Se dispone de datos limitados en pacientes con insuficiencia renal grave (CLcr < 30 ml/min). No se dispone de datos en pacientes que requieren hemodiálisis. Por lo tanto, no se pueden hacer recomendaciones posológicas para ninguna de estas poblaciones de pacientes.

Población de edad avanzada

No se requiere un ajuste de la dosis inicial de Dacomitinib en pacientes de edad avanzada (≥ 65 años de edad).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Dacomitinib en pacientes pediátricos (< 18



años). No se dispone de datos.

Forma de administración

Dacomitinib se administra por vía oral. Los comprimidos se deben tragar con agua y se pueden tomar con o sin alimentos.

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. 2021004547 emitido mediante Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.1.1.4, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002
- Información para prescribir versión LLD_Col_SmPCv_Abr2019_v1.0 allegado mediante radicado No. 20201165464
- Inserto para el Paciente versión No. LL-PLD_Col_SmPCv_Abr2019_v1.0. allegado mediante radicado No. 20201165464

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 21 de (2020), numeral 3.1.1.4., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la indicación solicitada así:

Composición:

Cada tableta recubierta contiene Dacomitinib monohidrato, equivalente a 30 mg de Dacomitinib.

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Dacomitinib, en monoterapia, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) localmente avanzado o metastásico con mutaciones activadoras del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR): Deleción del exón 19 o sustitución exón 21 L858R, detectadas por una prueba certificada.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Evaluación del estado de mutación del EGFR

Acta No. 20 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Al evaluar el estado de mutación del EGFR de un paciente, es importante que se elija una metodología bien validada y sólida para evitar determinaciones falsas negativas o falsas positivas.

Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/neumonitis

Se ha notificado EPI/neumonitis, que puede ser mortal, en pacientes que recibían Dacomitinib. No se han estudiado pacientes con antecedentes de EPI.

Se debe realizar una evaluación cuidadosa de todos los pacientes con un inicio agudo o un empeoramiento inexplicable de los síntomas pulmonares (por ejemplo, disnea, tos, fiebre) para excluir EPI/neumonitis. Se debe interrumpir el tratamiento con dacomitinib hasta que se investiguen estos síntomas. Si se confirma EPI/neumonitis, se debe suspender de forma permanente el tratamiento con dacomitinib e iniciar el tratamiento adecuado según sea necesario.

Diarrea

Se ha notificado diarrea, incluida la diarrea grave, de forma muy frecuente durante el tratamiento con Dacomitinib (ver sección 4.8). La diarrea puede dar lugar a deshidratación con o sin insuficiencia renal, que puede ser mortal si no se trata de forma adecuada.

El tratamiento proactivo de la diarrea debe comenzar ante el primer signo de diarrea, en especial en las primeras 2 semanas tras comenzar el tratamiento con dacomitinib, lo que incluye una hidratación adecuada combinada con medicamentos antidiarreicos, y continuar hasta que hayan cesado las deposiciones blandas durante 12 horas. Se deben usar medicamentos antidiarreicos (por ejemplo, loperamida) y, si es necesario, aumentar a la dosis aprobada más alta recomendada. Los pacientes pueden requerir la interrupción del tratamiento y/o la reducción de la dosis de dacomitinib. Los pacientes deben mantener una hidratación oral adecuada, y los pacientes con deshidratación pueden requerir la administración de líquidos y electrolitos por vía intravenosa.

Reacciones adversas relacionadas con la piel

Se han notificado casos de erupciones y afecciones eritematosas y exfoliativas de la piel en los pacientes tratados con Dacomitinib. Para prevenir la piel seca, inicie el tratamiento con cremas hidratantes y, si presenta erupciones, inicie el tratamiento con antibióticos tópicos, emolientes y esteroides tópicos. Comience el tratamiento con antibióticos orales y esteroides tópicos en pacientes que presenten afecciones exfoliativas de la piel. Considere añadir antibióticos de amplio espectro orales o intravenosos si cualquiera de estas afecciones empeora a una gravedad mayor o igual a grado 2. Se pueden producir o empeorar las erupciones y afecciones eritematosas y exfoliativas de la piel en áreas expuestas al sol. Recomiende a los pacientes que usen ropa protectora y protector solar antes de exponerse al sol. Los pacientes pueden requerir la interrupción y/o la reducción de la dosis del tratamiento con dacomitinib.

Hepatotoxicidad y transaminasas aumentadas

Durante el tratamiento con Dacomitinib, se han notificado transaminasas elevadas (alanina aminotransferasa elevada, aspartato aminotransferasa elevada, transaminasas elevadas). Entre los pacientes con CPNM tratados con 45 mg de dacomitinib al día, se han notificado casos aislados de hepatotoxicidad en 4

Acta No. 20 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



pacientes (1,6%). Durante el programa de tratamiento con dacomitinib, la insuficiencia hepática causó un desenlace mortal en 1 paciente. Por lo tanto, se recomienda realizar analíticas de la función hepática de manera periódica. Se debe interrumpir el tratamiento en pacientes que presenten elevaciones graves de las transaminasas mientras toman dacomitinib.

Medicamentos metabolizados por el citocromo P450 (CYP)2D6

Dacomitinib puede aumentar la exposición (o disminuir la exposición a los metabolitos activos) de otros medicamentos metabolizados por el CYP2D6. Se debe evitar el uso concomitante de medicamentos metabolizados de forma mayoritaria por el CYP2D6 a menos que tales medicamentos se consideren necesarios.

Otras interacciones

Se debe evitar el uso concomitante de inhibidores de la bomba de protones (IBP) con dacomitinib.

Lactosa

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Sodio

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

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

La mediana de la duración del tratamiento con Dacomitinib en todos los datos agrupados fue de 66,7 semanas.

Las reacciones adversas más frecuentes (>20%) en pacientes que recibieron dacomitinib fueron diarrea (88,6%), erupción (79,2%), estomatitis (71,8%), trastornos de las uñas (65,5%), piel seca (33,3%), apetito disminuido (31,8%), conjuntivitis (24,7%), peso disminuido (24,3%), alopecia (23,1%), prurito (22,4%), transaminasas elevadas (22,0%) y náuseas (20,4%).

Se notificaron reacciones adversas graves en el 6,7% de los pacientes tratados con dacomitinib. Las reacciones adversas graves más frecuentes ($\geq 1\%$) notificadas en pacientes que recibieron dacomitinib fueron diarrea (2,0%), enfermedad pulmonar intersticial (1,2%), erupción (1,2%) y apetito disminuido (1,2%).

Se notificaron reacciones adversas que causaron reducciones de la dosis en el 52,2% de los pacientes tratados con dacomitinib. Las razones notificadas más frecuentes (>5%) para las reducciones de dosis debidas a reacciones adversas en pacientes que recibían dacomitinib fueron erupción (32,2%), trastornos de las uñas (16,5%) y diarrea (7,5%).

Se notificaron reacciones adversas que condujeron a una suspensión permanente del tratamiento en el 6,7% de los pacientes tratados con dacomitinib. Las razones

Acta No. 20 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

más frecuentes (>0,5%) de las suspensiones permanentes relacionadas con reacciones adversas en pacientes que recibían dacomitinib fueron erupción (2,4%), enfermedad pulmonar intersticial (2,0%) y diarrea (0,8%).

Tabla de reacciones adversas

La tabla 3 presenta las reacciones adversas de Dacomitinib. Las reacciones adversas se enumeran según el sistema de clasificación de órganos (SOC, por sus siglas en inglés). Dentro de cada SOC, las reacciones adversas se clasifican de mayor a menor frecuencia según la siguiente convención: muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100 a <1/10), poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100) o raras (≥1/10.000 a <1/1.000). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 3. Reacciones adversas notificadas en estudios clínicos con dacomitinib (n = 255)

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Apetito disminuido	Deshidratación
Trastornos del sistema nervioso		Disgeusia
Trastornos oculares	Conjuntivitis ^d	Queratitis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Enfermedad pulmonar
Trastornos gastrointestinales	Diarrea Estomatitis ^d Vómitos Náuseas	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción ^e Eritrodisestesia palmoplantar Fisuras de la piel Piel seca ^f Prurito ^g Trastornos de las uñas ^h Alopecia	Exfoliación de la piel ⁱ Hipertrichosis
Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Cansancio Astenia	
Exploraciones complementarias	Transaminasas elevadas ^j	

Los datos se basaron en un grupo de 255 pacientes que recibieron 45 mg de Dacomitinib una vez al día, como dosis de inicio, para el tratamiento de primera línea del CPNM con mutaciones activadoras del EGFR en todos los estudios clínicos.

* Se notificaron acontecimientos mortales.

^a Hipopotasemia incluye los siguientes términos preferidos (TP): potasio en sangre disminuido, hipopotasemia.

^b Conjuntivitis incluye los siguientes TP: blefaritis, conjuntivitis, ojo seco, conjuntivitis no infecciosa.

^c Enfermedad pulmonar intersticial incluye los siguientes TP: enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis.

^d Estomatitis incluye los siguientes TP: úlcera aftosa, queilitis, boca seca, inflamación de la mucosa, ulceración de la boca, dolor bucal, dolor orofaríngeo, estomatitis.

^e Erupción (también conocida como erupción y afecciones eritematosas de la piel) incluye los siguientes TP:

acné, dermatitis acneiforme, eritema, eritema multiforme, erupción, erupción eritematosa, erupción generalizada, erupción maculosa, erupción maculopapulosa, erupción papulosa.

^f Piel seca incluye los siguientes TP: piel seca, xerosis.

^g Prurito incluye los siguientes TP: prurito, erupción pruriginosa.

^h Trastornos de las uñas incluye los siguientes TP: uñas encarnadas, sangrado del lecho ungueal, inflamación del lecho ungueal, cambio de color de las uñas, trastornos de las uñas, infección de las uñas, toxicidad de las uñas, onicoclasia, onicólisis, onicomadesis, paroniquia.

ⁱ Exfoliación de la piel (también conocida como afecciones exfoliativas de la piel) incluye los siguientes TP:

erupción exfoliativa, exfoliación de la piel.

^j Transaminasas elevadas incluye los siguientes TP: alanina aminotransferasa elevada, aspartato aminotransferasa elevada, transaminasas elevadas.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Las reacciones adversas muy frecuentes que se produjeron en al menos el 10% de los pacientes en el estudio ARCHER 1050 se resumen según el grado de los criterios comunes de toxicidad del Instituto Nacional del Cáncer de EEUU (NCI-CTC, por sus siglas en inglés) en la tabla 4.

Tabla 4. Reacciones adversas muy frecuentes en el estudio fase 3 ARCHER 1050 (n = 451)

Reacciones adversas ^a	Dacomitini b (n = 227)			Gefitini b (n =		
	Todos los grados	Grado 3 %	Grado 4 %	Todos los grados	Grado 3 %	Grado 4 %
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>						
Apetito disminuido	30,8	3,1	0,0	25,0	0,4	0,0
Hipopotasemia ^b	10,1	4,0	0,9	5,8	1,8	0,0
<i>Trastornos oculares</i>						
Conjuntivitis ^c	23,3	0,0	0,0	8,9	0,0	0,0
<i>Trastornos gastrointestinales</i>						
Diarrea ^d	87,2	8,4	0,0	55,8	0,9	0,0
Estomatitis ^e	69,6	4,4	0,4	33,5	0,4	0,0
Náuseas	18,9	1,3	0,0	21,9	0,4	0,0
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>						
Erupción ^f	77,1	24,2	0,0	57,6	0,9	0,0
Eritrodisestesia palmoplantar	14,5	0,9	0,0	3,1	0,0	0,0
Piel seca ^g	29,5	1,8	0,0	18,8	0,4	0,0
Prurito ^h	20,3	0,9	0,0	14,3	1,3	0,0
<i>Trastornos de las uñas</i>						
Alopecia	65,6	7,9	0,0	21,4	1,3	0,0
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>						
Astenia	12,8	2,2	0,0	12,5	1,3	0,0
<i>Exploraciones complementarias</i>						
Transaminasas elevadas ^j	23,8	0,9	0,0	40,2	9,8	0,0
Pérdida de peso	25,6	2,2	0,0	16,5	0,4	0,0



- ^a Solo se incluyen las reacciones adversas con una incidencia de $\geq 10\%$ en el grupo de dacomitinib.
- ^b Hipopotasemia incluye los siguientes términos preferidos (TP): potasio en sangre disminuido, hipopotasemia.
- ^c Conjuntivitis incluye los siguientes TP: blefaritis, conjuntivitis, ojo seco, conjuntivitis no infecciosa.
- ^d Se notificó 1 acontecimiento mortal en el grupo de dacomitinib.
- ^e Estomatitis incluye los siguientes TP: úlcera aftosa, queilitis, boca seca, inflamación de la mucosa, ulceración de la boca, dolor bucal, dolor orofaríngeo, estomatitis.
- ^f Erupción incluye los siguientes TP: acné, dermatitis acneiforme, eritema, erupción, erupción eritematosa, erupción generalizada, erupción maculosa, erupción maculopapulosa, erupción papulosa.
- ^g Piel seca incluye los siguientes TP: piel seca, xerosis.
- ^h Prurito incluye los siguientes TP: prurito, erupción pruriginosa.
- ⁱ Trastornos de las uñas incluye los siguientes TP: uñas encarnadas, cambio de color de las uñas, trastornos de las uñas, infección de las uñas, toxicidad de las uñas, onicoclasia, onicólisis, onicomadesis, paroniquia.
- ^j Transaminasas elevadas incluye los siguientes TP: alanina aminotransferasa elevada, aspartato aminotransferasa elevada, transaminasas elevadas.

Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/neumonitis

Se notificaron reacciones adversas de EPI/neumonitis en el 2,7% de los pacientes que recibieron Dacomitinib, y se notificaron reacciones adversas de EPI/neumonitis de grado ≥ 3 en el 0,8%, incluido un acontecimiento mortal (0,4%).

La mediana de tiempo hasta el primer episodio de EPI/neumonitis de cualquier grado fue de 16 semanas y la mediana de tiempo hasta el peor episodio de EPI/neumonitis fue de 16 semanas en pacientes que recibieron dacomitinib. La mediana de la duración de la EPI/neumonitis de cualquier grado y grado ≥ 3 fue de 13 semanas y 1,5 semanas, respectivamente.

Diarrea

La diarrea fue la reacción adversa notificada con mayor frecuencia en pacientes que recibieron Dacomitinib (88,6%), y se notificaron reacciones adversas de diarrea de grado ≥ 3 en el 9,4% de los pacientes. En un estudio clínico, un paciente (0,4%) tuvo un desenlace mortal.

La mediana de tiempo hasta el primer episodio de diarrea de cualquier grado fue de 1 semana y la mediana de tiempo hasta el peor episodio de diarrea fue de 2 semanas en pacientes que recibieron dacomitinib. La mediana de la duración de la diarrea de cualquier grado y grado ≥ 3 fue de 20 semanas y 1 semana, respectivamente.

Reacciones adversas relacionadas con la piel

Se notificaron reacciones adversas de erupción y afección eritematosa y exfoliativa de la piel en el 79,2% y el 5,5% de los pacientes que recibieron Dacomitinib, respectivamente. Las reacciones adversas relacionadas con la piel fueron de grado 1 a 3. Las reacciones adversas de erupción y afección eritematosa de la piel de grado 3 fueron las reacciones adversas de grado 3 notificadas con mayor frecuencia (25,5%). Se notificaron afecciones exfoliativas de la piel de grado 3 en el 0,8% de los pacientes.

La mediana de tiempo hasta el primer episodio de erupción y afección eritematosa de la piel de cualquier grado fue de 2 semanas, aproximadamente, y la mediana de tiempo hasta el peor episodio de erupción y afección eritematosa de la piel fue de 7 semanas en pacientes que recibieron dacomitinib. La mediana de la duración de las erupciones y las afecciones eritematosas de la piel de cualquier grado y grado ≥ 3 fue de 53 semanas y 2 semanas, respectivamente. La mediana de tiempo hasta el primer

Acta No. 20 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



episodio de afecciones exfoliativas de la piel de cualquier grado fue de 6 semanas y la mediana de tiempo hasta el peor episodio de afecciones exfoliativas de la piel fue de 6 semanas. La mediana de la duración de las afecciones exfoliativas de la piel de cualquier grado y grado ≥ 3 fue de 10 semanas y de manera aproximada 2 semanas, respectivamente.

Transaminasas elevadas

Se notificaron transaminasas elevadas (alanina aminotransferasa elevada, aspartato aminotransferasa elevada y transaminasas elevadas) de grado 1 a 3 en el 22,0% de los pacientes que recibieron Dacomitinib, y la mayoría fueron de grado 1 (18,4%).

La mediana de tiempo hasta el primer episodio de transaminasas elevadas de cualquier grado fue de 12 semanas, aproximadamente, y la mediana de tiempo hasta el peor episodio de transaminasas elevadas fue de 12 semanas en pacientes que recibieron dacomitinib. La mediana de la duración del episodio de transaminasas elevadas de cualquier grado y de grado ≥ 3 fue de 11 semanas y 1 semana, respectivamente.

Interacciones:

Administración concomitante de dacomitinib con agentes que aumentan el pH gástrico

La solubilidad acuosa de dacomitinib es dependiente del pH, un pH bajo (ácido) da lugar a una solubilidad más alta. Los datos de un estudio en 24 voluntarios sanos indicaron que la administración concomitante de una dosis única de 45 mg de dacomitinib con el IBP rabeprazol 40 mg una vez al día durante 7 días disminuyó la $C_{\max}$, el ABC_{0-96 h} (área bajo la curva concentración-tiempo de 0 a 96 horas) y el ABC_{inf} (ABC de 0 a infinito) (n=14) en aproximadamente el 51%, el 39% y el 29%, respectivamente, comparado con la administración de una dosis única de 45 mg de dacomitinib. Se deben evitar los IBP durante el tratamiento con dacomitinib.

Según los datos de las observaciones en 8 pacientes en el estudio A7471001, no hubo un efecto evidente de la administración local de antiácidos en la $C_{\max}$ y el AUC_{inf} de dacomitinib. Según los datos agrupados de pacientes, no hubo un efecto evidente de los antagonistas de los receptores histamínicos-2 (H₂) en la concentración de dacomitinib en el estado estacionario (cociente de la media geométrica del 86% (IC del 90%: 73; 101). Se pueden usar antiácidos locales y antagonistas de los receptores H₂ si es necesario. Dacomitinib se debe administrar 2 horas antes o al menos 10 horas después de tomar antagonistas de los receptores H₂.

Administración concomitante de dacomitinib y sustratos del CYP2D6

La administración concomitante de una dosis única oral de 45 mg de dacomitinib aumentó la exposición media (ABC_{última} y $C_{\max}$) de dextrometorfano, un sustrato conocido del CYP2D6, un 855% y un 874%, respectivamente, comparado con la administración de dextrometorfano solo. Estos resultados indican que dacomitinib puede aumentar la exposición a otros medicamentos (o disminuir la exposición a los metabolitos activos) metabolizados de forma principal por el CYP2D6. Se debe evitar el uso concomitante de medicamentos metabolizados de forma mayoritaria por el CYP2D6. Si se considera necesario el uso concomitante de dichos medicamentos, se deben seguir las respectivas recomendaciones de dosis de sus fichas técnicas con respecto a la administración concomitante con inhibidores potentes del CYP2D6.

Efecto de dacomitinib sobre los transportadores de fármacos

Acta No. 20 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Según los datos in vitro, dacomitinib puede tener el potencial de inhibir la actividad de la glicoproteína P (P-gp) (en el tracto gastrointestinal [GI]), la proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP, por sus siglas en inglés) (a nivel sistémico y en el tracto GI) y el transportador de cationes orgánicos (OCT)1 a concentraciones clínicamente relevantes

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Posología y forma de administración

El tratamiento con Dacomitinib se debe iniciar bajo la supervisión de un médico con experiencia en el uso de antineoplásicos.

El estado de mutación del EGFR se debe establecer antes del inicio del tratamiento con dacomitinib.

Posología

La dosis recomendada de Dacomitinib es de 45 mg por vía oral una vez al día, hasta que se produzca progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Se debe indicar a los pacientes que de manera aproximada tomen su dosis a la misma hora cada día. Si el paciente vomita o se salta una dosis, no se debe tomar una dosis adicional, y la siguiente dosis prescrita se debe tomar a la hora habitual del día siguiente.

Modificaciones de dosis

Se pueden requerir modificaciones de la dosis en función de la seguridad y tolerabilidad individuales. Si es necesaria la reducción de la dosis, la dosis de Dacomitinib se debe reducir como se indica en la tabla 1. La modificación de la dosis y las pautas de tratamiento para las reacciones adversas específicas se proporcionan en la tabla 2.

Tabla 1. Modificaciones de dosis recomendadas para las reacciones adversas de Dacomitinib

Nivel de dosis	Dosis (una vez al día)
Dosis inicial recomendada	45 mg
Primera reducción de dosis	30 mg
Segunda reducción de dosis	15 mg

Tabla 2. Modificación de dosis y tratamiento de las reacciones adversas de Dacomitinib

Reacciones	Modificación de la dosis
Enfermedad pulmonar intersticial (EPI/neumonitis)	- Interrumpa el tratamiento con dacomitinib durante la evaluación del diagnóstico de EPI/neumonitis. - Suspenda de forma permanente el tratamiento con dacomitinib si se confirma EPI/neumonitis.
Diarrea	- En caso de diarrea de grado 1, no se requiere modificación de la dosis. Inicie el tratamiento con medicamentos antidiarreicos (por ejemplo, loperamida) al inicio de la diarrea. Fomente la ingesta de suficientes líquidos por vía oral durante la diarrea. - En caso de diarrea de grado 2, si no mejora a grado ≤1 en 24 horas con el uso de medicamentos antidiarreicos (por ejemplo, loperamida) y la ingesta de suficientes líquidos por vía oral, interrumpa el tratamiento con dacomitinib. Tras la recuperación a grado ≤1, reanude el tratamiento con dacomitinib en el mismo nivel de dosis o considere la reducción de un nivel de dosis. - En caso de diarrea grado ≥ 3, interrumpa el tratamiento con dacomitinib. Trate con medicamentos antidiarreicos (por ejemplo, loperamida) y con una adecuada ingesta de líquidos por vía oral o la administración de líquidos o electrolitos por vía intravenosa, según corresponda. Tras la recuperación a grado ≤1, reanude el tratamiento con dacomitinib con una reducción de un nivel de dosis.

Reacciones adversas relacionadas con la piel	• En caso de erupciones o afecciones eritematosas de la piel de grado 1 no se requiere la modificación de dosis. Inicie el tratamiento (por ejemplo, con antibióticos, esteroides tópicos y emolientes). • En caso de afecciones exfoliativas de la piel de grado 1 no se requiere la modificación de dosis. Inicie el tratamiento (por ejemplo, con antibióticos orales y esteroides tópicos). • En caso de erupciones o afecciones exfoliativas o eritematosas de la piel de grado 2 no se requiere la modificación de dosis. Inicie el tratamiento o proporcione tratamiento adicional (por ejemplo, con antibióticos orales y esteroides tópicos). • Si las erupciones o las afecciones exfoliativas o eritematosas de la piel de grado 2 persisten durante 72 horas a pesar del tratamiento, interrumpa el tratamiento con dacomitinib. Tras la recuperación a grado ≤ 1, reanude el tratamiento con dacomitinib en el mismo nivel de dosis o considere una reducción de un nivel de dosis. • En caso de erupciones o afecciones exfoliativas o eritematosas de la piel de grado 3, interrumpa el tratamiento con dacomitinib. Inicie o continúe el tratamiento y/o proporcione tratamiento adicional (por ejemplo, con antibióticos orales o intravenosos de amplio espectro y esteroides tópicos). Tras la recuperación a grado ≤ 1, reanude el tratamiento con dacomitinib con una reducción de un nivel de dosis.
Otros	• En caso de una toxicidad de grado 1 o 2 no se requiere la modificación de la dosis. • En caso de una toxicidad de grado ≥ 3, interrumpa el tratamiento con dacomitinib hasta que los síntomas se resuelvan a grado ≤ 2. Una vez recuperado, reanude el tratamiento con dacomitinib con una reducción de un nivel de dosis.

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática

No se requieren ajustes de la dosis de inicio cuando se administra Dacomitinib a pacientes con insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh) o moderada (clase B de Child-Pugh). Dacomitinib no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh). No se recomienda el tratamiento en esta población.

Insuficiencia renal

No se requieren ajustes de la dosis de inicio de Dacomitinib en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (aclaramiento de creatinina [CLcr] ≥ 30 ml/min). Se dispone de datos limitados en pacientes con insuficiencia renal grave (CLcr < 30 ml/min). No se dispone de datos en pacientes que requieren hemodiálisis. Por lo tanto, no se pueden hacer recomendaciones posológicas para ninguna de estas poblaciones de pacientes.

Población de edad avanzada

No se requiere un ajuste de la dosis inicial de Dacomitinib en pacientes de edad avanzada (≥ 65 años de edad).

Población pediátrica

Acta No. 20 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se ha establecido la seguridad y eficacia de Dacomitinib en pacientes pediátricos (<18 años). No se dispone de datos.

Forma de administración

Dacomitinib se administra por vía oral. Los comprimidos se deben tragar con agua y se pueden tomar con o sin alimentos.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 6.0.0.ON10

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

En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 04 del PGR VIZIMPRO 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.

La Sala considera la similaridad como un concepto que conlleva a la identificación de “elementos activos principales” comunes (farmacóforos), es decir, similaridad de estructura química, correlacionados con la misma diana y mecanismo de acción.

En este sentido la Sala encuentra similaridad estructural de los compuestos dacomitinib y gefitinib, se mantiene la misma diana farmacológica y el mecanismo de acción sigue siendo el mismo en lo fundamental; por lo cual, la Sala considera que le aplica el literal b del artículo 4 del decreto 2085 de 2002, dado que para el producto gefitinib expiró la protección de información no divulgada.

Por lo anterior, la Sala ratifica la recomendación de negar la declaración de nueva entidad química para el producto de la referencia.

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.

3.1.1.8. VIZIMPRO® 45 mg TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20188493
Radicado : 20201165475 / 20211129346
Fecha : 02/07/2021
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición:

Acta No. 20 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cada tableta recubierta contiene Dacomitinib monohidrato, equivalente a 45 mg de Dacomitinib.

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Dacomitinib, en monoterapia, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) localmente avanzado o metastásico con mutaciones activadoras del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR).

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Evaluación del estado de mutación del EGFR

Al evaluar el estado de mutación del EGFR de un paciente, es importante que se elija una metodología bien validada y sólida para evitar determinaciones falsas negativas o falsas positivas.

Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/neumonitis

Se ha notificado EPI/neumonitis, que puede ser mortal, en pacientes que recibían Dacomitinib. No se han estudiado pacientes con antecedentes de EPI.

Se debe realizar una evaluación cuidadosa de todos los pacientes con un inicio agudo o un empeoramiento inexplicable de los síntomas pulmonares (por ejemplo, disnea, tos, fiebre) para excluir EPI/neumonitis. Se debe interrumpir el tratamiento con dacomitinib hasta que se investiguen estos síntomas. Si se confirma EPI/neumonitis, se debe suspender de forma permanente el tratamiento con dacomitinib e iniciar el tratamiento adecuado según sea necesario.

Diarrea

Se ha notificado diarrea, incluida la diarrea grave, de forma muy frecuente durante el tratamiento con Dacomitinib (ver sección 4.8). La diarrea puede dar lugar a deshidratación con o sin insuficiencia renal, que puede ser mortal si no se trata de forma adecuada.

El tratamiento proactivo de la diarrea debe comenzar ante el primer signo de diarrea, en especial en las primeras 2 semanas tras comenzar el tratamiento con dacomitinib, lo que incluye una hidratación adecuada combinada con medicamentos antidiarreicos, y continuar hasta que hayan cesado las deposiciones blandas durante 12 horas. Se deben usar medicamentos antidiarreicos (por ejemplo, loperamida) y, si es necesario, aumentar a la dosis aprobada más alta recomendada. Los pacientes pueden requerir la interrupción del tratamiento y/o la reducción de la dosis de dacomitinib. Los pacientes deben mantener una hidratación oral adecuada, y los pacientes con deshidratación pueden requerir la administración de líquidos y electrolitos por vía intravenosa.

Reacciones adversas relacionadas con la piel

Se han notificado casos de erupciones y afecciones eritematosas y exfoliativas de la piel en los pacientes tratados con Dacomitinib. Para prevenir la piel seca, inicie el tratamiento

Acta No. 20 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



con cremas hidratantes y, si presenta erupciones, inicie el tratamiento con antibióticos tópicos, emolientes y esteroides tópicos. Comience el tratamiento con antibióticos orales y esteroides tópicos en pacientes que presenten afecciones exfoliativas de la piel. Considere añadir antibióticos de amplio espectro orales o intravenosos si cualquiera de estas afecciones empeora a una gravedad mayor o igual a grado 2. Se pueden producir o empeorar las erupciones y afecciones eritematosas y exfoliativas de la piel en áreas expuestas al sol. Recomiende a los pacientes que usen ropa protectora y protector solar antes de exponerse al sol. Los pacientes pueden requerir la interrupción y/o la reducción de la dosis del tratamiento con dacomitinib.

Hepatotoxicidad y transaminasas aumentadas

Durante el tratamiento con Dacomitinib, se han notificado transaminasas elevadas (alanina aminotransferasa elevada, aspartato aminotransferasa elevada, transaminasas elevadas). Entre los pacientes con CPNM tratados con 45 mg de dacomitinib al día, se han notificado casos aislados de hepatotoxicidad en 4 pacientes (1,6%). Durante el programa de tratamiento con dacomitinib, la insuficiencia hepática causó un desenlace mortal en 1 paciente. Por lo tanto, se recomienda realizar analíticas de la función hepática de manera periódica. Se debe interrumpir el tratamiento en pacientes que presenten elevaciones graves de las transaminasas mientras toman dacomitinib.

Medicamentos metabolizados por el citocromo P450 (CYP)2D6

Dacomitinib puede aumentar la exposición (o disminuir la exposición a los metabolitos activos) de otros medicamentos metabolizados por el CYP2D6. Se debe evitar el uso concomitante de medicamentos metabolizados de forma mayoritaria por el CYP2D6 a menos que tales medicamentos se consideren necesarios.

Otras interacciones

Se debe evitar el uso concomitante de inhibidores de la bomba de protones (IBP) con dacomitinib.

Lactosa

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Sodio

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

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

La mediana de la duración del tratamiento con Dacomitinib en todos los datos agrupados fue de 66,7 semanas.

Las reacciones adversas más frecuentes (>20%) en pacientes que recibieron dacomitinib fueron diarrea (88,6%), erupción (79,2%), estomatitis (71,8%), trastornos de las uñas (65,5%), piel seca (33,3%), apetito disminuido (31,8%), conjuntivitis (24,7%), peso disminuido (24,3%), alopecia (23,1%), prurito (22,4%), transaminasas elevadas (22,0%) y náuseas (20,4%).

Acta No. 20 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Se notificaron reacciones adversas graves en el 6,7% de los pacientes tratados con dacomitinib. Las reacciones adversas graves más frecuentes ($\geq 1\%$) notificadas en pacientes que recibieron dacomitinib fueron diarrea (2,0%), enfermedad pulmonar intersticial (1,2%), erupción (1,2%) y apetito disminuido (1,2%).

Se notificaron reacciones adversas que causaron reducciones de la dosis en el 52,2% de los pacientes tratados con dacomitinib. Las razones notificadas más frecuentes ($>5\%$) para las reducciones de dosis debidas a reacciones adversas en pacientes que recibían dacomitinib fueron erupción (32,2%), trastornos de las uñas (16,5%) y diarrea (7,5%).

Se notificaron reacciones adversas que condujeron a una suspensión permanente del tratamiento en el 6,7% de los pacientes tratados con dacomitinib. Las razones más frecuentes ($>0,5\%$) de las suspensiones permanentes relacionadas con reacciones adversas en pacientes que recibían dacomitinib fueron erupción (2,4%), enfermedad pulmonar intersticial (2,0%) y diarrea (0,8%).

Tabla de reacciones adversas

La tabla 3 presenta las reacciones adversas de Dacomitinib. Las reacciones adversas se enumeran según el sistema de clasificación de órganos (SOC, por sus siglas en inglés). Dentro de cada SOC, las reacciones adversas se clasifican de mayor a menor frecuencia según la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $<1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $<1/100$) o raras ($\geq 1/10.000$ a $<1/1.000$). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 3. Reacciones adversas notificadas en estudios clínicos con dacomitinib (n = 255)

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Apetito disminuido	Deshidratación
Trastornos del sistema nervioso		Disgeusia
Trastornos oculares	Conjuntivitis ^d	Queratitis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Enfermedad pulmonar
Trastornos gastrointestinales	Diarrea Estomatitis ^d Vómitos Náuseas	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción ^e Eritrodisestesia palmoplantar Fisuras de la piel Piel seca ^f Prurito ^g Trastornos de las uñas ^h Alopecia	Exfoliación de la piel ⁱ Hipertrichosis
Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Cansancio Astenia	
Exploraciones complementarias	Transaminasas elevadas ^j	

Los datos se basaron en un grupo de 255 pacientes que recibieron 45 mg de Dacomitinib una vez al día, como dosis de inicio, para el tratamiento de primera línea del CPNM con mutaciones activadoras del EGFR en todos los estudios clínicos.

- * Se notificaron acontecimientos mortales.
- ^a Hipopotasemia incluye los siguientes términos preferidos (TP): potasio en sangre disminuido, hipopotasemia.
- ^b Conjuntivitis incluye los siguientes TP: blefaritis, conjuntivitis, ojo seco, conjuntivitis no infecciosa.
- ^c Enfermedad pulmonar intersticial incluye los siguientes TP: enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis.
- ^d Estomatitis incluye los siguientes TP: úlcera aftosa, queilitis, boca seca, inflamación de la mucosa, ulceración de la boca, dolor bucal, dolor orofaríngeo, estomatitis.
- ^e Erupción (también conocida como erupción y afecciones eritematosas de la piel) incluye los siguientes TP: acné, dermatitis acneiforme, eritema, eritema multiforme, erupción, erupción eritematosa, erupción generalizada, erupción maculosa, erupción maculopapulosa, erupción papulosa.
- ^f Piel seca incluye los siguientes TP: piel seca, xerosis.
- ^g Prurito incluye los siguientes TP: prurito, erupción pruriginosa.
- ^h Trastornos de las uñas incluye los siguientes TP: uñas encarnadas, sangrado del lecho ungueal, inflamación del lecho ungueal, cambio de color de las uñas, trastornos de las uñas, infección de las uñas, toxicidad de las uñas, onicoclasia, onicólisis, onicomadesis, paroniquia.
- ⁱ Exfoliación de la piel (también conocida como afecciones exfoliativas de la piel) incluye los siguientes TP: erupción exfoliativa, exfoliación de la piel.
- ^j Transaminasas elevadas incluye los siguientes TP: alanina aminotransferasa elevada, aspartato aminotransferasa elevada, transaminasas elevadas.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Las reacciones adversas muy frecuentes que se produjeron en al menos el 10% de los pacientes en el estudio ARCHER 1050 se resumen según el grado de los criterios comunes de toxicidad del Instituto Nacional del Cáncer de EEUU (NCI-CTC, por sus siglas en inglés) en la tabla 4.

Tabla 4. Reacciones adversas muy frecuentes en el estudio fase 3 ARCHER 1050 (n = 451)

	Dacomitini b (n = 227)			Gefitini b (n = 227)		
Reacciones adversas ^a	Todos los grados	Grado 3 %	Grado 4 %	Todos los grados	Grado 3 %	Grado 4 %
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>						
Apetito disminuido	30,8	3,1	0,0	25,0	0,4	0,0
Hipopotasemia ^b	10,1	4,0	0,9	5,8	1,8	0,0
<i>Trastornos oculares</i>						
Conjuntivitis ^c	23,3	0,0	0,0	8,9	0,0	0,0
<i>Trastornos gastrointestinales</i>						
Diarrea ^d	87,2	8,4	0,0	55,8	0,9	0,0
Estomatitis ^e	69,6	4,4	0,4	33,5	0,4	0,0
Náuseas	18,9	1,3	0,0	21,9	0,4	0,0
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>						
Erupción ^f	77,1	24,2	0,0	57,6	0,9	0,0
Eritrodisestesia palmoplantar	14,5	0,9	0,0	3,1	0,0	0,0
Piel seca ^g	29,5	1,8	0,0	18,8	0,4	0,0
Prurito ^h	20,3	0,9	0,0	14,3	1,3	0,0
Trastornos de las uñas ⁱ	65,6	7,9	0,0	21,4	1,3	0,0
Alopecia	23,3	0,4	0,0	12,5	0,0	0,0
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>						
Astenia	12,8	2,2	0,0	12,5	1,3	0,0
<i>Exploraciones complementarias</i>						
Transaminasas elevadas ^j	23,8	0,9	0,0	40,2	9,8	0,0
Pérdida de peso	25,6	2,2	0,0	16,5	0,4	0,0

Acta No. 20 de 2021 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- ^a Solo se incluyen las reacciones adversas con una incidencia de $\geq 10\%$ en el grupo de dacomitinib.
- ^b Hipopotasemia incluye los siguientes términos preferidos (TP): potasio en sangre disminuido, hipopotasemia.
- ^c Conjuntivitis incluye los siguientes TP: blefaritis, conjuntivitis, ojo seco, conjuntivitis no infecciosa.
- ^d Se notificó 1 acontecimiento mortal en el grupo de dacomitinib.
- ^e Estomatitis incluye los siguientes TP: úlcera aftosa, queilitis, boca seca, inflamación de la mucosa, ulceración de la boca, dolor bucal, dolor orofaríngeo, estomatitis.
- ^f Erupción incluye los siguientes TP: acné, dermatitis acneiforme, eritema, erupción, erupción eritematosa, erupción generalizada, erupción maculosa, erupción maculopapulosa, erupción papulosa.
- ^g Piel seca incluye los siguientes TP: piel seca, xerosis.
- ^h Prurito incluye los siguientes TP: prurito, erupción pruriginosa.
- ⁱ Trastornos de las uñas incluye los siguientes TP: uñas encarnadas, cambio de color de las uñas, trastornos de las uñas, infección de las uñas, toxicidad de las uñas, onicoclasia, onicólisis, onicomadesis, paroniquia.
- ^j Transaminasas elevadas incluye los siguientes TP: alanina aminotransferasa elevada, aspartato aminotransferasa elevada, transaminasas elevadas.

Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/neumonitis

Se notificaron reacciones adversas de EPI/neumonitis en el 2,7% de los pacientes que recibieron Dacomitinib, y se notificaron reacciones adversas de EPI/neumonitis de grado ≥ 3 en el 0,8%, incluido un acontecimiento mortal (0,4%).

La mediana de tiempo hasta el primer episodio de EPI/neumonitis de cualquier grado fue de 16 semanas y la mediana de tiempo hasta el peor episodio de EPI/neumonitis fue de 16 semanas en pacientes que recibieron dacomitinib. La mediana de la duración de la EPI/neumonitis de cualquier grado y grado ≥ 3 fue de 13 semanas y 1,5 semanas, respectivamente.

Diarrea

La diarrea fue la reacción adversa notificada con mayor frecuencia en pacientes que recibieron Dacomitinib (88,6%), y se notificaron reacciones adversas de diarrea de grado ≥ 3 en el 9,4% de los pacientes. En un estudio clínico, un paciente (0,4%) tuvo un desenlace mortal.

La mediana de tiempo hasta el primer episodio de diarrea de cualquier grado fue de 1 semana y la mediana de tiempo hasta el peor episodio de diarrea fue de 2 semanas en pacientes que recibieron dacomitinib. La mediana de la duración de la diarrea de cualquier grado y grado ≥ 3 fue de 20 semanas y 1 semana, respectivamente.

Reacciones adversas relacionadas con la piel

Se notificaron reacciones adversas de erupción y afección eritematosa y exfoliativa de la piel en el 79,2% y el 5,5% de los pacientes que recibieron Dacomitinib, respectivamente. Las reacciones adversas relacionadas con la piel fueron de grado 1 a 3. Las reacciones adversas de erupción y afección eritematosa de la piel de grado 3 fueron las reacciones adversas de grado 3 notificadas con mayor frecuencia (25,5%). Se notificaron afecciones exfoliativas de la piel de grado 3 en el 0,8% de los pacientes.

La mediana de tiempo hasta el primer episodio de erupción y afección eritematosa de la piel de cualquier grado fue de 2 semanas, aproximadamente, y la mediana de tiempo hasta el peor episodio de erupción y afección eritematosa de la piel fue de 7 semanas en pacientes que recibieron dacomitinib. La mediana de la duración de las erupciones y las afecciones eritematosas de la piel de cualquier grado y grado ≥ 3 fue de 53 semanas y 2 semanas, respectivamente. La mediana de tiempo hasta el primer episodio de afecciones exfoliativas de la piel de cualquier grado fue de 6 semanas y la mediana de tiempo hasta el

Acta No. 20 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



peor episodio de afecciones exfoliativas de la piel fue de 6 semanas. La mediana de la duración de las afecciones exfoliativas de la piel de cualquier grado y grado ≥ 3 fue de 10 semanas y de manera aproximada 2 semanas, respectivamente.

Transaminasas elevadas

Se notificaron transaminasas elevadas (alanina aminotransferasa elevada, aspartato aminotransferasa elevada y transaminasas elevadas) de grado 1 a 3 en el 22,0% de los pacientes que recibieron Dacomitinib, y la mayoría fueron de grado 1 (18,4%).

La mediana de tiempo hasta el primer episodio de transaminasas elevadas de cualquier grado fue de 12 semanas, aproximadamente, y la mediana de tiempo hasta el peor episodio de transaminasas elevadas fue de 12 semanas en pacientes que recibieron dacomitinib. La mediana de la duración del episodio de transaminasas elevadas de cualquier grado y de grado ≥ 3 fue de 11 semanas y 1 semana, respectivamente.

Interacciones:

Administración concomitante de dacomitinib con agentes que aumentan el pH gástrico

La solubilidad acuosa de dacomitinib es dependiente del pH, un pH bajo (ácido) da lugar a una solubilidad más alta. Los datos de un estudio en 24 voluntarios sanos indicaron que la administración concomitante de una dosis única de 45 mg de dacomitinib con el IBP rabeprazol 40 mg una vez al día durante 7 días disminuyó la $C_{m\acute{a}x}$, el $ABC_{0-96\text{ h}}$ (área bajo la curva concentración-tiempo de 0 a 96 horas) y el ABC_{inf} (ABC de 0 a infinito) ($n=14$) en aproximadamente el 51%, el 39% y el 29%, respectivamente, comparado con la administración de una dosis única de 45 mg de dacomitinib. Se deben evitar los IBP durante el tratamiento con dacomitinib.

Según los datos de las observaciones en 8 pacientes en el estudio A7471001, no hubo un efecto evidente de la administración local de antiácidos en la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC_{inf} de dacomitinib. Según los datos agrupados de pacientes, no hubo un efecto evidente de los antagonistas de los receptores histamínicos-2 (H_2) en la concentración de dacomitinib en el estado estacionario (cociente de la media geométrica del 86% (IC del 90%: 73; 101). Se pueden usar antiácidos locales y antagonistas de los receptores H_2 si es necesario. Dacomitinib se debe administrar 2 horas antes o al menos 10 horas después de tomar antagonistas de los receptores H_2 .

Administración concomitante de dacomitinib y sustratos del CYP2D6

La administración concomitante de una única dosis oral de 45 mg de dacomitinib aumentó la exposición media ($ABC_{\acute{u}ltima}$ y $C_{m\acute{a}x}$) de dextrometorfano, un sustrato conocido del CYP2D6, un 855% y un 874%, respectivamente, comparado con la administración de dextrometorfano solo. Estos resultados indican que dacomitinib puede aumentar la exposición a otros medicamentos (o disminuir la exposición a los metabolitos activos) metabolizados de forma principal por el CYP2D6. Se debe evitar el uso concomitante de medicamentos metabolizados de forma mayoritaria por el CYP2D6. Si se considera necesario el uso concomitante de dichos medicamentos, se deben seguir las respectivas recomendaciones de dosis de sus fichas técnicas con respecto a la administración concomitante con inhibidores potentes del CYP2D6.

Efecto de dacomitinib sobre los transportadores de fármacos

Acta No. 20 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Según los datos in vitro, dacomitinib puede tener el potencial de inhibir la actividad de la glicoproteína P (P-gp) (en el tracto gastrointestinal [GI]), la proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP, por sus siglas en inglés) (a nivel sistémico y en el tracto GI) y el transportador de cationes orgánicos (OCT)1 a concentraciones clínicamente relevantes

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Posología y forma de administración

El tratamiento con Dacomitinib se debe iniciar bajo la supervisión de un médico con experiencia en el uso de antineoplásicos.

El estado de mutación del EGFR se debe establecer antes del inicio del tratamiento con dacomitinib.

Posología

La dosis recomendada de Dacomitinib es de 45 mg por vía oral una vez al día, hasta que se produzca progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Se debe indicar a los pacientes que de manera aproximada tomen su dosis a la misma hora cada día. Si el paciente vomita o se salta una dosis, no se debe tomar una dosis adicional, y la siguiente dosis prescrita se debe tomar a la hora habitual del día siguiente.

Modificaciones de dosis

Se pueden requerir modificaciones de la dosis en función de la seguridad y tolerabilidad individuales. Si es necesaria la reducción de la dosis, la dosis de Dacomitinib se debe reducir como se indica en la tabla 1. La modificación de la dosis y las pautas de tratamiento para las reacciones adversas específicas se proporcionan en la tabla 2.

Acta No. 20 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Tabla 1. Modificaciones de dosis recomendadas para las reacciones adversas de Dacomitinib

Nivel de dosis	Dosis (una vez al día)
Dosis inicial recomendada	45 mg
Primera reducción de dosis	30 mg
Segunda reducción de dosis	15 mg

Tabla 2. Modificación de dosis y tratamiento de las reacciones adversas de Dacomitinib

Reacciones	Modificación de la dosis
Enfermedad pulmonar intersticial (EPI/neumonitis)	- Interrumpa el tratamiento con dacomitinib durante la evaluación del diagnóstico de EPI/neumonitis. - Suspenda de forma permanente el tratamiento con dacomitinib si se confirma EPI/neumonitis.
Diarrea	- En caso de diarrea de grado 1, no se requiere modificación de la dosis. Inicie el tratamiento con medicamentos antidiarreicos (por ejemplo, loperamida) al inicio de la diarrea. Fomente la ingesta de suficientes líquidos por vía oral durante la diarrea. - En caso de diarrea de grado 2, si no mejora a grado ≤1 en 24 horas con el uso de medicamentos antidiarreicos (por ejemplo, loperamida) y la ingesta de suficientes líquidos por vía oral, interrumpa el tratamiento con dacomitinib. Tras la recuperación a grado ≤1, reanude el tratamiento con dacomitinib en el mismo nivel de dosis o considere la reducción de un nivel de dosis. - En caso de diarrea grado ≥ 3, interrumpa el tratamiento con dacomitinib. Trate con medicamentos antidiarreicos (por ejemplo, loperamida) y con una adecuada ingesta de líquidos por vía oral o la administración de líquidos o electrolitos por vía intravenosa, según corresponda. Tras la recuperación a grado ≤1, reanude el tratamiento con dacomitinib con una reducción de un nivel de dosis.

Reacciones adversas relacionadas con la piel	• En caso de erupciones o afecciones eritematosas de la piel de grado 1 no se requiere la modificación de dosis. Inicie el tratamiento (por ejemplo, con antibióticos, esteroides tópicos y emolientes). • En caso de afecciones exfoliativas de la piel de grado 1 no se requiere la modificación de dosis. Inicie el tratamiento (por ejemplo, con antibióticos orales y esteroides tópicos). • En caso de erupciones o afecciones exfoliativas o eritematosas de la piel de grado 2 no se requiere la modificación de dosis. Inicie el tratamiento o proporcione tratamiento adicional (por ejemplo, con antibióticos orales y esteroides tópicos). • Si las erupciones o las afecciones exfoliativas o eritematosas de la piel de grado 2 persisten durante 72 horas a pesar del tratamiento, interrumpa el tratamiento con dacomitinib. Tras la recuperación a grado ≤ 1, reanude el tratamiento con dacomitinib en el mismo nivel de dosis o considere una reducción de un nivel de dosis. • En caso de erupciones o afecciones exfoliativas o eritematosas de la piel de grado 3, interrumpa el tratamiento con dacomitinib. Inicie o continúe el tratamiento y/o proporcione tratamiento adicional (por ejemplo, con antibióticos orales o intravenosos de amplio espectro y esteroides tópicos). Tras la recuperación a grado ≤ 1, reanude el tratamiento con dacomitinib con una reducción de un nivel de dosis.
Otros	• En caso de una toxicidad de grado 1 o 2 no se requiere la modificación de la dosis. • En caso de una toxicidad de grado ≥ 3, interrumpa el tratamiento con dacomitinib hasta que los síntomas se resuelvan a grado ≤ 2. Una vez recuperado, reanude el tratamiento con dacomitinib con una reducción de un nivel de dosis.

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática

No se requieren ajustes de la dosis de inicio cuando se administra Dacomitinib a pacientes con insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh) o moderada (clase B de Child-Pugh). Dacomitinib no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh). No se recomienda el tratamiento en esta población.

Insuficiencia renal

No se requieren ajustes de la dosis de inicio de Dacomitinib en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (aclaramiento de creatinina [CLcr] ≥ 30 ml/min). Se dispone de datos limitados en pacientes con insuficiencia renal grave (CLcr < 30 ml/min). No se dispone de datos en pacientes que requieren hemodiálisis. Por lo tanto, no se pueden hacer recomendaciones posológicas para ninguna de estas poblaciones de pacientes.

Población de edad avanzada

No se requiere un ajuste de la dosis inicial de Dacomitinib en pacientes de edad avanzada (≥ 65 años de edad).

Población pediátrica



No se ha establecido la seguridad y eficacia de Dacomitinib en pacientes pediátricos (<18 años). No se dispone de datos.

Forma de administración

Dacomitinib se administra por vía oral. Los comprimidos se deben tragar con agua y se pueden tomar con o sin alimentos.

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. 2021004549 emitido mediante Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.1.1.5, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002
- Información para prescribir versión LLD_Col_SmPCv_Abr2019_v1.0 allegado mediante radicado No. 20201165475
- Inserto para el Paciente versión No. LL-PLD_Col_SmPCv_Abr2019_v1.0. allegado mediante radicado No. 20201165475

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 21 de (2020), numeral 3.1.1.5., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la indicación solicitada así:

Composición:

Cada tableta recubierta contiene Dacomitinib monohidrato, equivalente a 45 mg de Dacomitinib.

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Dacomitinib, en monoterapia, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) localmente avanzado o metastásico con mutaciones activadoras del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR): Deleción del exón 19 o sustitución exón 21 L858R, detectadas por una prueba certificada.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Evaluación del estado de mutación del EGFR

Acta No. 20 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Al evaluar el estado de mutación del EGFR de un paciente, es importante que se elija una metodología bien validada y sólida para evitar determinaciones falsas negativas o falsas positivas.

Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/neumonitis

Se ha notificado EPI/neumonitis, que puede ser mortal, en pacientes que recibían Dacomitinib. No se han estudiado pacientes con antecedentes de EPI.

Se debe realizar una evaluación cuidadosa de todos los pacientes con un inicio agudo o un empeoramiento inexplicable de los síntomas pulmonares (por ejemplo, disnea, tos, fiebre) para excluir EPI/neumonitis. Se debe interrumpir el tratamiento con dacomitinib hasta que se investiguen estos síntomas. Si se confirma EPI/neumonitis, se debe suspender de forma permanente el tratamiento con dacomitinib e iniciar el tratamiento adecuado según sea necesario.

Diarrea

Se ha notificado diarrea, incluida la diarrea grave, de forma muy frecuente durante el tratamiento con Dacomitinib (ver sección 4.8). La diarrea puede dar lugar a deshidratación con o sin insuficiencia renal, que puede ser mortal si no se trata de forma adecuada.

El tratamiento proactivo de la diarrea debe comenzar ante el primer signo de diarrea, en especial en las primeras 2 semanas tras comenzar el tratamiento con dacomitinib, lo que incluye una hidratación adecuada combinada con medicamentos antidiarreicos, y continuar hasta que hayan cesado las deposiciones blandas durante 12 horas. Se deben usar medicamentos antidiarreicos (por ejemplo, loperamida) y, si es necesario, aumentar a la dosis aprobada más alta recomendada. Los pacientes pueden requerir la interrupción del tratamiento y/o la reducción de la dosis de dacomitinib. Los pacientes deben mantener una hidratación oral adecuada, y los pacientes con deshidratación pueden requerir la administración de líquidos y electrolitos por vía intravenosa.

Reacciones adversas relacionadas con la piel

Se han notificado casos de erupciones y afecciones eritematosas y exfoliativas de la piel en los pacientes tratados con Dacomitinib. Para prevenir la piel seca, inicie el tratamiento con cremas hidratantes y, si presenta erupciones, inicie el tratamiento con antibióticos tópicos, emolientes y esteroides tópicos. Comience el tratamiento con antibióticos orales y esteroides tópicos en pacientes que presenten afecciones exfoliativas de la piel. Considere añadir antibióticos de amplio espectro orales o intravenosos si cualquiera de estas afecciones empeora a una gravedad mayor o igual a grado 2. Se pueden producir o empeorar las erupciones y afecciones eritematosas y exfoliativas de la piel en áreas expuestas al sol. Recomiende a los pacientes que usen ropa protectora y protector solar antes de exponerse al sol. Los pacientes pueden requerir la interrupción y/o la reducción de la dosis del tratamiento con dacomitinib.

Hepatotoxicidad y transaminasas aumentadas

Durante el tratamiento con Dacomitinib, se han notificado transaminasas elevadas (alanina aminotransferasa elevada, aspartato aminotransferasa elevada, transaminasas elevadas). Entre los pacientes con CPNM tratados con 45 mg de dacomitinib al día, se han notificado casos aislados de hepatotoxicidad en 4 pacientes (1,6%). Durante el programa de tratamiento con dacomitinib, la

Acta No. 20 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



insuficiencia hepática causó un desenlace mortal en 1 paciente. Por lo tanto, se recomienda realizar analíticas de la función hepática de manera periódica. Se debe interrumpir el tratamiento en pacientes que presenten elevaciones graves de las transaminasas mientras toman dacomitinib.

Medicamentos metabolizados por el citocromo P450 (CYP)2D6

Dacomitinib puede aumentar la exposición (o disminuir la exposición a los metabolitos activos) de otros medicamentos metabolizados por el CYP2D6. Se debe evitar el uso concomitante de medicamentos metabolizados de forma mayoritaria por el CYP2D6 a menos que tales medicamentos se consideren necesarios.

Otras interacciones

Se debe evitar el uso concomitante de inhibidores de la bomba de protones (IBP) con dacomitinib.

Lactosa

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Sodio

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

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

La mediana de la duración del tratamiento con Dacomitinib en todos los datos agrupados fue de 66,7 semanas.

Las reacciones adversas más frecuentes (>20%) en pacientes que recibieron dacomitinib fueron diarrea (88,6%), erupción (79,2%), estomatitis (71,8%), trastornos de las uñas (65,5%), piel seca (33,3%), apetito disminuido (31,8%), conjuntivitis (24,7%), peso disminuido (24,3%), alopecia (23,1%), prurito (22,4%), transaminasas elevadas (22,0%) y náuseas (20,4%).

Se notificaron reacciones adversas graves en el 6,7% de los pacientes tratados con dacomitinib. Las reacciones adversas graves más frecuentes ($\geq 1\%$) notificadas en pacientes que recibieron dacomitinib fueron diarrea (2,0%), enfermedad pulmonar intersticial (1,2%), erupción (1,2%) y apetito disminuido (1,2%).

Se notificaron reacciones adversas que causaron reducciones de la dosis en el 52,2% de los pacientes tratados con dacomitinib. Las razones notificadas más frecuentes (>5%) para las reducciones de dosis debidas a reacciones adversas en pacientes que recibían dacomitinib fueron erupción (32,2%), trastornos de las uñas (16,5%) y diarrea (7,5%).

Se notificaron reacciones adversas que condujeron a una suspensión permanente del tratamiento en el 6,7% de los pacientes tratados con dacomitinib. Las razones más frecuentes (>0,5%) de las suspensiones permanentes relacionadas con

Acta No. 20 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

reacciones adversas en pacientes que recibían dacomitinib fueron erupción (2,4%), enfermedad pulmonar intersticial (2,0%) y diarrea (0,8%).
Tabla de reacciones adversas

La tabla 3 presenta las reacciones adversas de Dacomitinib. Las reacciones adversas se enumeran según el sistema de clasificación de órganos (SOC, por sus siglas en inglés). Dentro de cada SOC, las reacciones adversas se clasifican de mayor a menor frecuencia según la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) o raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 3. Reacciones adversas notificadas en estudios clínicos con dacomitinib (n = 255)

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Apetito disminuido	Deshidratación
Trastornos del sistema nervioso		Disgeusia
Trastornos oculares	Conjuntivitis ^u	Queratitis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Enfermedad pulmonar
Trastornos gastrointestinales	Diarrea Estomatitis ^d Vómitos Náuseas	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción ^e Eritrodisestesia palmoplantar Fisuras de la piel Piel seca ^f Prurito ^g Trastornos de las uñas ^h Alopecia	Exfoliación de la piel ⁱ Hipertrichosis
Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Cansancio Astenia	
Exploraciones complementarias	Transaminasas elevadas ^j	

Los datos se basaron en un grupo de 255 pacientes que recibieron 45 mg de Dacomitinib una vez al día, como dosis de inicio, para el tratamiento de primera línea del CPNM con mutaciones activadoras del EGFR en todos los estudios clínicos.

* Se notificaron acontecimientos mortales.

^a Hipopotasemia incluye los siguientes términos preferidos (TP): potasio en sangre disminuido, hipopotasemia.

^b Conjuntivitis incluye los siguientes TP: blefaritis, conjuntivitis, ojo seco, conjuntivitis no infecciosa.

^c Enfermedad pulmonar intersticial incluye los siguientes TP: enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis.

^d Estomatitis incluye los siguientes TP: úlcera aftosa, queilitis, boca seca, inflamación de la mucosa, ulceración de la boca, dolor bucal, dolor orofaríngeo, estomatitis.

^e Erupción (también conocida como erupción y afecciones eritematosas de la piel) incluye los siguientes TP:
acné, dermatitis acneiforme, eritema, eritema multiforme, erupción, erupción eritematosa, erupción generalizada, erupción maculosa, erupción maculopapulosa, erupción papulosa.

^f Piel seca incluye los siguientes TP: piel seca, xerosis.

^g Prurito incluye los siguientes TP: prurito, erupción pruriginosa.

^h Trastornos de las uñas incluye los siguientes TP: uñas encarnadas, sangrado del lecho ungueal, inflamación del lecho ungueal, cambio de color de las uñas, trastornos de las uñas, infección de las uñas, toxicidad de las uñas, onicoclasia, onicólisis, onicomadesis, paroniquia.

ⁱ Exfoliación de la piel (también conocida como afecciones exfoliativas de la piel) incluye los siguientes TP:
erupción exfoliativa, exfoliación de la piel.

^j Transaminasas elevadas incluye los siguientes TP: alanina aminotransferasa elevada, aspartato aminotransferasa elevada, transaminasas elevadas.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Las reacciones adversas muy frecuentes que se produjeron en al menos el 10% de los pacientes en el estudio ARCHER 1050 se resumen según el grado de los criterios comunes de toxicidad del Instituto Nacional del Cáncer de EEUU (NCI-CTC, por sus siglas en inglés) en la tabla 4.

Tabla 4. Reacciones adversas muy frecuentes en el estudio fase 3 ARCHER 1050 (n = 451)

Reacciones adversas ^a	Dacomitinib (n = 227)			Gefitinib (n = 224)		
	Todos los grados	Grado 3 %	Grado 4 %	Todos los grados	Grado 3 %	Grado 4 %
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>						
Apetito disminuido	30,8	3,1	0,0	25,0	0,4	0,0
Hipopotasemia ^b	10,1	4,0	0,9	5,8	1,8	0,0
<i>Trastornos oculares</i>						
Conjuntivitis ^c	23,3	0,0	0,0	8,9	0,0	0,0
<i>Trastornos gastrointestinales</i>						
Diarrea ^d	87,2	8,4	0,0	55,8	0,9	0,0
Estomatitis ^e	69,6	4,4	0,4	33,5	0,4	0,0
Náuseas	18,9	1,3	0,0	21,9	0,4	0,0
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>						
Erupción ^f	77,1	24,2	0,0	57,6	0,9	0,0
Eritrodisestesia palmoplantar	14,5	0,9	0,0	3,1	0,0	0,0
Piel seca ^g	29,5	1,8	0,0	18,8	0,4	0,0
Prurito ^h	20,3	0,9	0,0	14,3	1,3	0,0
<i>Trastornos de las uñas</i>						
Alopecia	65,6	7,9	0,0	21,4	1,3	0,0
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>						
Astenia	12,8	2,2	0,0	12,5	1,3	0,0
<i>Exploraciones complementarias</i>						
Transaminasas elevadas ⁱ	23,8	0,9	0,0	40,2	9,8	0,0
Pérdida de peso	25,6	2,2	0,0	16,5	0,4	0,0

^a Solo se incluyen las reacciones adversas con una incidencia de ≥10% en el grupo de dacomitinib.

^b Hipopotasemia incluye los siguientes términos preferidos (TP): potasio en sangre disminuido, hipopotasemia.

^c Conjuntivitis incluye los siguientes TP: blefaritis, conjuntivitis, ojo seco, conjuntivitis no infecciosa.

^d Se notificó 1 acontecimiento mortal en el grupo de dacomitinib.

^e Estomatitis incluye los siguientes TP: úlcera aftosa, queilitis, boca seca, inflamación de la mucosa, ulceración de la boca, dolor bucal, dolor orofaríngeo, estomatitis.

^f Erupción incluye los siguientes TP: acné, dermatitis acneiforme, eritema, erupción, erupción eritematosa, erupción generalizada, erupción maculosa, erupción maculopapulosa, erupción papulosa.

^g Piel seca incluye los siguientes TP: piel seca, xerosis.

^h Prurito incluye los siguientes TP: prurito, erupción pruriginosa.

ⁱ Trastornos de las uñas incluye los siguientes TP: uñas encarnadas, cambio de color de las uñas, trastornos de las uñas, infección de las uñas, toxicidad de las uñas, onicoclasia, onicólisis, onicomadecimiento, paroniquia.

^j Transaminasas elevadas incluye los siguientes TP: alanina aminotransferasa elevada, aspartato aminotransferasa elevada, transaminasas elevadas.

Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/neumonitis



Se notificaron reacciones adversas de EPI/neumonitis en el 2,7% de los pacientes que recibieron Dacomitinib, y se notificaron reacciones adversas de EPI/neumonitis de grado ≥ 3 en el 0,8%, incluido un acontecimiento mortal (0,4%).

La mediana de tiempo hasta el primer episodio de EPI/neumonitis de cualquier grado fue de 16 semanas y la mediana de tiempo hasta el peor episodio de EPI/neumonitis fue de 16 semanas en pacientes que recibieron dacomitinib. La mediana de la duración de la EPI/neumonitis de cualquier grado y grado ≥ 3 fue de 13 semanas y 1,5 semanas, respectivamente.

Diarrea

La diarrea fue la reacción adversa notificada con mayor frecuencia en pacientes que recibieron Dacomitinib (88,6%), y se notificaron reacciones adversas de diarrea de grado ≥ 3 en el 9,4% de los pacientes. En un estudio clínico, un paciente (0,4%) tuvo un desenlace mortal.

La mediana de tiempo hasta el primer episodio de diarrea de cualquier grado fue de 1 semana y la mediana de tiempo hasta el peor episodio de diarrea fue de 2 semanas en pacientes que recibieron dacomitinib. La mediana de la duración de la diarrea de cualquier grado y grado ≥ 3 fue de 20 semanas y 1 semana, respectivamente.

Reacciones adversas relacionadas con la piel

Se notificaron reacciones adversas de erupción y afección eritematosa y exfoliativa de la piel en el 79,2% y el 5,5% de los pacientes que recibieron Dacomitinib, respectivamente. Las reacciones adversas relacionadas con la piel fueron de grado 1 a 3. Las reacciones adversas de erupción y afección eritematosa de la piel de grado 3 fueron las reacciones adversas de grado 3 notificadas con mayor frecuencia (25,5%). Se notificaron afecciones exfoliativas de la piel de grado 3 en el 0,8% de los pacientes.

La mediana de tiempo hasta el primer episodio de erupción y afección eritematosa de la piel de cualquier grado fue de 2 semanas, aproximadamente, y la mediana de tiempo hasta el peor episodio de erupción y afección eritematosa de la piel fue de 7 semanas en pacientes que recibieron dacomitinib. La mediana de la duración de las erupciones y las afecciones eritematosas de la piel de cualquier grado y grado ≥ 3 fue de 53 semanas y 2 semanas, respectivamente. La mediana de tiempo hasta el primer episodio de afecciones exfoliativas de la piel de cualquier grado fue de 6 semanas y la mediana de tiempo hasta el peor episodio de afecciones exfoliativas de la piel fue de 6 semanas. La mediana de la duración de las afecciones exfoliativas de la piel de cualquier grado y grado ≥ 3 fue de 10 semanas y de manera aproximada 2 semanas, respectivamente.

Transaminasas elevadas

Se notificaron transaminasas elevadas (alanina aminotransferasa elevada, aspartato aminotransferasa elevada y transaminasas elevadas) de grado 1 a 3 en el 22,0% de los pacientes que recibieron Dacomitinib, y la mayoría fueron de grado 1 (18,4%).

La mediana de tiempo hasta el primer episodio de transaminasas elevadas de cualquier grado fue de 12 semanas, aproximadamente, y la mediana de tiempo hasta el peor episodio de transaminasas elevadas fue de 12 semanas en pacientes que recibieron dacomitinib. La mediana de la duración del episodio de transaminasas

Acta No. 20 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



elevadas de cualquier grado y de grado ≥ 3 fue de 11 semanas y 1 semana, respectivamente.

Interacciones:

Administración concomitante de dacomitinib con agentes que aumentan el pH gástrico

La solubilidad acuosa de dacomitinib es dependiente del pH, un pH bajo (ácido) da lugar a una solubilidad más alta. Los datos de un estudio en 24 voluntarios sanos indicaron que la administración concomitante de una dosis única de 45 mg de dacomitinib con el IBP rabeprazol 40 mg una vez al día durante 7 días disminuyó la $C_{\text{máx}}$, el $ABC_{0-96\text{ h}}$ (área bajo la curva concentración-tiempo de 0 a 96 horas) y el ABC_{inf} (ABC de 0 a infinito) ($n=14$) en aproximadamente el 51%, el 39% y el 29%, respectivamente, comparado con la administración de una dosis única de 45 mg de dacomitinib. Se deben evitar los IBP durante el tratamiento con dacomitinib.

Según los datos de las observaciones en 8 pacientes en el estudio A7471001, no hubo un efecto evidente de la administración local de antiácidos en la $C_{\text{máx}}$ y el AUC_{inf} de dacomitinib. Según los datos agrupados de pacientes, no hubo un efecto evidente de los antagonistas de los receptores histamínicos-2 (H_2) en la concentración de dacomitinib en el estado estacionario (cociente de la media geométrica del 86% (IC del 90%: 73; 101). Se pueden usar antiácidos locales y antagonistas de los receptores H_2 si es necesario. Dacomitinib se debe administrar 2 horas antes o al menos 10 horas después de tomar antagonistas de los receptores H_2 .

Administración concomitante de dacomitinib y sustratos del CYP2D6

La administración concomitante de una única dosis oral de 45 mg de dacomitinib aumentó la exposición media ($ABC_{\text{última}}$ y $C_{\text{máx}}$) de dextrometorfano, un sustrato conocido del CYP2D6, un 855% y un 874%, respectivamente, comparado con la administración de dextrometorfano solo. Estos resultados indican que dacomitinib puede aumentar la exposición a otros medicamentos (o disminuir la exposición a los metabolitos activos) metabolizados de forma principal por el CYP2D6. Se debe evitar el uso concomitante de medicamentos metabolizados de forma mayoritaria por el CYP2D6. Si se considera necesario el uso concomitante de dichos medicamentos, se deben seguir las respectivas recomendaciones de dosis de sus fichas técnicas con respecto a la administración concomitante con inhibidores potentes del CYP2D6.

Efecto de dacomitinib sobre los transportadores de fármacos

Según los datos in vitro, dacomitinib puede tener el potencial de inhibir la actividad de la glicoproteína P (P-gp) (en el tracto gastrointestinal [GI]), la proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP, por sus siglas en inglés) (a nivel sistémico y en el tracto GI) y el transportador de cationes orgánicos (OCT)1 a concentraciones clínicamente relevantes

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Posología y forma de administración

El tratamiento con Dacomitinib se debe iniciar bajo la supervisión de un médico con experiencia en el uso de antineoplásicos.

Acta No. 20 de 2021 SEMNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

El estado de mutación del EGFR se debe establecer antes del inicio del tratamiento con dacomitinib.

Posología

La dosis recomendada de Dacomitinib es de 45 mg por vía oral una vez al día, hasta que se produzca progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Se debe indicar a los pacientes que de manera aproximada tomen su dosis a la misma hora cada día. Si el paciente vomita o se salta una dosis, no se debe tomar una dosis adicional, y la siguiente dosis prescrita se debe tomar a la hora habitual del día siguiente.

Modificaciones de dosis

Se pueden requerir modificaciones de la dosis en función de la seguridad y tolerabilidad individuales. Si es necesaria la reducción de la dosis, la dosis de Dacomitinib se debe reducir como se indica en la tabla 1. La modificación de la dosis y las pautas de tratamiento para las reacciones adversas específicas se proporcionan en la tabla 2.

Tabla 1. Modificaciones de dosis recomendadas para las reacciones adversas de Dacomitinib

Nivel de dosis	Dosis (una vez al día)
Dosis inicial recomendada	45 mg
Primera reducción de dosis	30 mg
Segunda reducción de dosis	15 mg

Tabla 2. Modificación de dosis y tratamiento de las reacciones adversas de Dacomitinib

Reacciones	Modificación de la dosis
Enfermedad pulmonar intersticial (EPI/neumonitis)	• Interrumpa el tratamiento con dacomitinib durante la evaluación del diagnóstico de EPI/neumonitis. • Suspenda de forma permanente el tratamiento con dacomitinib si se confirma EPI/neumonitis.
Diarrea	• En caso de diarrea de grado 1, no se requiere modificación de la dosis. Inicie el tratamiento con medicamentos antidiarreicos (por ejemplo, loperamida) al inicio de la diarrea. Fomente la ingesta de suficientes líquidos por vía oral durante la diarrea. • En caso de diarrea de grado 2, si no mejora a grado ≤1 en 24 horas con el uso de medicamentos antidiarreicos (por ejemplo, loperamida) y la ingesta de suficientes líquidos por vía oral, interrumpa el tratamiento con dacomitinib. Tras la recuperación a grado ≤1, reanude el tratamiento con dacomitinib en el mismo nivel de dosis o considere la reducción de un nivel de dosis. • En caso de diarrea grado ≥ 3, interrumpa el tratamiento con dacomitinib. Trate con medicamentos antidiarreicos (por ejemplo, loperamida) y con una adecuada ingesta de líquidos por vía oral o la administración de líquidos o electrolitos por vía intravenosa, según corresponda. Tras la recuperación a grado ≤1, reanude el tratamiento con dacomitinib con una reducción de un nivel de dosis.

Reacciones adversas relacionadas con la piel	• En caso de erupciones o afecciones eritematosas de la piel de grado 1 no se requiere la modificación de dosis. Inicie el tratamiento (por ejemplo, con antibióticos, esteroides tópicos y emolientes). • En caso de afecciones exfoliativas de la piel de grado 1 no se requiere la modificación de dosis. Inicie el tratamiento (por ejemplo, con antibióticos orales y esteroides tópicos). • En caso de erupciones o afecciones exfoliativas o eritematosas de la piel de grado 2 no se requiere la modificación de dosis. Inicie el tratamiento o proporcione tratamiento adicional (por ejemplo, con antibióticos orales y esteroides tópicos). • Si las erupciones o las afecciones exfoliativas o eritematosas de la piel de grado 2 persisten durante 72 horas a pesar del tratamiento, interrumpa el tratamiento con dacomitinib. Tras la recuperación a grado ≤ 1, reanude el tratamiento con dacomitinib en el mismo nivel de dosis o considere una reducción de un nivel de dosis. • En caso de erupciones o afecciones exfoliativas o eritematosas de la piel de grado 3, interrumpa el tratamiento con dacomitinib. Inicie o continúe el tratamiento y/o proporcione tratamiento adicional (por ejemplo, con antibióticos orales o intravenosos de amplio espectro y esteroides tópicos). Tras la recuperación a grado ≤ 1, reanude el tratamiento con dacomitinib con una reducción de un nivel de dosis.
Otros	• En caso de una toxicidad de grado 1 o 2 no se requiere la modificación de la dosis. • En caso de una toxicidad de grado ≥ 3, interrumpa el tratamiento con dacomitinib hasta que los síntomas se resuelvan a grado ≤ 2. Una vez recuperado, reanude el tratamiento con dacomitinib con una reducción de un nivel de dosis.

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática

No se requieren ajustes de la dosis de inicio cuando se administra Dacomitinib a pacientes con insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh) o moderada (clase B de Child-Pugh). Dacomitinib no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh). No se recomienda el tratamiento en esta población.

Insuficiencia renal

No se requieren ajustes de la dosis de inicio de Dacomitinib en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (aclaramiento de creatinina [CLcr] ≥ 30 ml/min). Se dispone de datos limitados en pacientes con insuficiencia renal grave (CLcr < 30 ml/min). No se dispone de datos en pacientes que requieren hemodiálisis. Por lo tanto, no se pueden hacer recomendaciones posológicas para ninguna de estas poblaciones de pacientes.

Población de edad avanzada

No se requiere un ajuste de la dosis inicial de Dacomitinib en pacientes de edad avanzada (≥ 65 años de edad).

Población pediátrica

Acta No. 20 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se ha establecido la seguridad y eficacia de Dacomitinib en pacientes pediátricos (<18 años). No se dispone de datos.

Forma de administración

Dacomitinib se administra por vía oral. Los comprimidos se deben tragar con agua y se pueden tomar con o sin alimentos.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 6.0.0.ON10

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

En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 04 del PGR VIZIMPRO 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.

La Sala considera la similaridad como un concepto que conlleva a la identificación de “elementos activos principales” comunes (farmacóforos), es decir, similaridad de estructura química, correlacionados con la misma diana y mecanismo de acción.

En este sentido la Sala encuentra similaridad estructural de los compuestos dacomitinib y gefitinib, se mantiene la misma diana farmacológica y el mecanismo de acción sigue siendo el mismo en lo fundamental; por lo cual, la Sala considera que le aplica el literal b del artículo 4 del decreto 2085 de 2002, dado que para el producto gefitinib expiró la protección de información no divulgada.

Por lo anterior, la Sala ratifica la recomendación de negar la declaración de nueva entidad química para el producto de la referencia.

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.

3.1.1.9 VIZIMPRO® 15 mg TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20188491
Radicado : 20201165470 / 20211129135
Fecha : 02/07/2021
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición:

Acta No. 20 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cada tableta recubierta contiene Dacomitinib monohidrato, equivalente a 15 mg de Dacomitinib.

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Dacomitinib, en monoterapia, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) localmente avanzado o metastásico con mutaciones activadoras del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR).

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Evaluación del estado de mutación del EGFR

Al evaluar el estado de mutación del EGFR de un paciente, es importante que se elija una metodología bien validada y sólida para evitar determinaciones falsas negativas o falsas positivas.

Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/neumonitis

Se ha notificado EPI/neumonitis, que puede ser mortal, en pacientes que recibían Dacomitinib. No se han estudiado pacientes con antecedentes de EPI.

Se debe realizar una evaluación cuidadosa de todos los pacientes con un inicio agudo o un empeoramiento inexplicable de los síntomas pulmonares (por ejemplo, disnea, tos, fiebre) para excluir EPI/neumonitis. Se debe interrumpir el tratamiento con dacomitinib hasta que se investiguen estos síntomas. Si se confirma EPI/neumonitis, se debe suspender de forma permanente el tratamiento con dacomitinib e iniciar el tratamiento adecuado según sea necesario.

Diarrea

Se ha notificado diarrea, incluida la diarrea grave, de forma muy frecuente durante el tratamiento con Dacomitinib (ver sección 4.8). La diarrea puede dar lugar a deshidratación con o sin insuficiencia renal, que puede ser mortal si no se trata de forma adecuada.

El tratamiento proactivo de la diarrea debe comenzar ante el primer signo de diarrea, en especial en las primeras 2 semanas tras comenzar el tratamiento con dacomitinib, lo que incluye una hidratación adecuada combinada con medicamentos antidiarreicos, y continuar hasta que hayan cesado las deposiciones blandas durante 12 horas. Se deben usar medicamentos antidiarreicos (por ejemplo, loperamida) y, si es necesario, aumentar a la dosis aprobada más alta recomendada. Los pacientes pueden requerir la interrupción del tratamiento y/o la reducción de la dosis de dacomitinib. Los pacientes deben mantener una hidratación oral adecuada, y los pacientes con deshidratación pueden requerir la administración de líquidos y electrolitos por vía intravenosa.

Reacciones adversas relacionadas con la piel

Acta No. 20 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se han notificado casos de erupciones y afecciones eritematosas y exfoliativas de la piel en los pacientes tratados con Dacomitinib. Para prevenir la piel seca, inicie el tratamiento con cremas hidratantes y, si presenta erupciones, inicie el tratamiento con antibióticos tópicos, emolientes y esteroides tópicos. Comience el tratamiento con antibióticos orales y esteroides tópicos en pacientes que presenten afecciones exfoliativas de la piel. Considere añadir antibióticos de amplio espectro orales o intravenosos si cualquiera de estas afecciones empeora a una gravedad mayor o igual a grado 2. Se pueden producir o empeorar las erupciones y afecciones eritematosas y exfoliativas de la piel en áreas expuestas al sol. Recomiende a los pacientes que usen ropa protectora y protector solar antes de exponerse al sol. Los pacientes pueden requerir la interrupción y/o la reducción de la dosis del tratamiento con dacomitinib.

Hepatotoxicidad y transaminasas aumentadas

Durante el tratamiento con Dacomitinib, se han notificado transaminasas elevadas (alanina aminotransferasa elevada, aspartato aminotransferasa elevada, transaminasas elevadas). Entre los pacientes con CPNM tratados con 45 mg de dacomitinib al día, se han notificado casos aislados de hepatotoxicidad en 4 pacientes (1,6%). Durante el programa de tratamiento con dacomitinib, la insuficiencia hepática causó un desenlace mortal en 1 paciente. Por lo tanto, se recomienda realizar analíticas de la función hepática de manera periódica. Se debe interrumpir el tratamiento en pacientes que presenten elevaciones graves de las transaminasas mientras toman dacomitinib.

Medicamentos metabolizados por el citocromo P450 (CYP)2D6

Dacomitinib puede aumentar la exposición (o disminuir la exposición a los metabolitos activos) de otros medicamentos metabolizados por el CYP2D6. Se debe evitar el uso concomitante de medicamentos metabolizados de forma mayoritaria por el CYP2D6 a menos que tales medicamentos se consideren necesarios.

Otras interacciones

Se debe evitar el uso concomitante de inhibidores de la bomba de protones (IBP) con dacomitinib.

Lactosa

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Sodio

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

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

La mediana de la duración del tratamiento con Dacomitinib en todos los datos agrupados fue de 66,7 semanas.

Las reacciones adversas más frecuentes (>20%) en pacientes que recibieron dacomitinib fueron diarrea (88,6%), erupción (79,2%), estomatitis (71,8%), trastornos de las uñas

Acta No. 20 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

(65,5%), piel seca (33,3%), apetito disminuido (31,8%), conjuntivitis (24,7%), peso disminuido (24,3%), alopecia (23,1%), prurito (22,4%), transaminasas elevadas (22,0%) y náuseas (20,4%).

Se notificaron reacciones adversas graves en el 6,7% de los pacientes tratados con dacomitinib. Las reacciones adversas graves más frecuentes ($\geq 1\%$) notificadas en pacientes que recibieron dacomitinib fueron diarrea (2,0%), enfermedad pulmonar intersticial (1,2%), erupción (1,2%) y apetito disminuido (1,2%).

Se notificaron reacciones adversas que causaron reducciones de la dosis en el 52,2% de los pacientes tratados con dacomitinib. Las razones notificadas más frecuentes ($>5\%$) para las reducciones de dosis debidas a reacciones adversas en pacientes que recibían dacomitinib fueron erupción (32,2%), trastornos de las uñas (16,5%) y diarrea (7,5%).

Se notificaron reacciones adversas que condujeron a una suspensión permanente del tratamiento en el 6,7% de los pacientes tratados con dacomitinib. Las razones más frecuentes ($>0,5\%$) de las suspensiones permanentes relacionadas con reacciones adversas en pacientes que recibían dacomitinib fueron erupción (2,4%), enfermedad pulmonar intersticial (2,0%) y diarrea (0,8%).

Tabla de reacciones adversas

La tabla 3 presenta las reacciones adversas de Dacomitinib. Las reacciones adversas se enumeran según el sistema de clasificación de órganos (SOC, por sus siglas en inglés). Dentro de cada SOC, las reacciones adversas se clasifican de mayor a menor frecuencia según la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $<1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $<1/100$) o raras ($\geq 1/10.000$ a $<1/1.000$). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 3. Reacciones adversas notificadas en estudios clínicos con dacomitinib (n = 255)

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Apetito disminuido	Deshidratación
Trastornos del sistema nervioso		Disgeusia
Trastornos oculares	Conjuntivitis ^d	Queratitis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Enfermedad pulmonar
Trastornos gastrointestinales	Diarrea Estomatitis ^d Vómitos Náuseas	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción ^e Eritrodisestesia palmoplantar Fisuras de la piel Piel seca ^f Prurito ^g Trastornos de las uñas ^h Alopecia	Exfoliación de la piel ⁱ Hipertrichosis
Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Cansancio Astenia	
Exploraciones complementarias	Transaminasas elevadas ^j	

Los datos se basaron en un grupo de 255 pacientes que recibieron 45 mg de Dacomitinib una vez al día, como dosis de inicio, para el tratamiento de primera línea del CPNM con mutaciones activadoras del EGFR en todos los estudios clínicos.

- * Se notificaron acontecimientos mortales.
- ^a Hipopotasemia incluye los siguientes términos preferidos (TP): potasio en sangre disminuido, hipopotasemia.
- ^b Conjuntivitis incluye los siguientes TP: blefaritis, conjuntivitis, ojo seco, conjuntivitis no infecciosa.
- ^c Enfermedad pulmonar intersticial incluye los siguientes TP: enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis.
- ^d Estomatitis incluye los siguientes TP: úlcera aftosa, queilitis, boca seca, inflamación de la mucosa, ulceración de la boca, dolor bucal, dolor orofaríngeo, estomatitis.
- ^e Erupción (también conocida como erupción y afecciones eritematosas de la piel) incluye los siguientes TP: acné, dermatitis acneiforme, eritema, eritema multiforme, erupción, erupción eritematosa, erupción generalizada, erupción maculosa, erupción maculopapulosa, erupción papulosa.
- ^f Piel seca incluye los siguientes TP: piel seca, xerosis.
- ^g Prurito incluye los siguientes TP: prurito, erupción pruriginosa.
- ^h Trastornos de las uñas incluye los siguientes TP: uñas encarnadas, sangrado del lecho ungueal, inflamación del lecho ungueal, cambio de color de las uñas, trastornos de las uñas, infección de las uñas, toxicidad de las uñas, onicoclasia, onicólisis, onicomadesis, paroniquia.
- ⁱ Exfoliación de la piel (también conocida como afecciones exfoliativas de la piel) incluye los siguientes TP: erupción exfoliativa, exfoliación de la piel.
- ^j Transaminasas elevadas incluye los siguientes TP: alanina aminotransferasa elevada, aspartato aminotransferasa elevada, transaminasas elevadas.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Las reacciones adversas muy frecuentes que se produjeron en al menos el 10% de los pacientes en el estudio ARCHER 1050 se resumen según el grado de los criterios comunes de toxicidad del Instituto Nacional del Cáncer de EEUU (NCI-CTC, por sus siglas en inglés) en la tabla 4.

Tabla 4. Reacciones adversas muy frecuentes en el estudio fase 3 ARCHER 1050 (n = 451)

	Dacomitini b (n = 227)			Gefitini b (n = 227)		
Reacciones adversas ^a	Todos los grados	Grado 3 %	Grado 4 %	Todos los grados	Grado 3 %	Grado 4 %
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>						
Apetito disminuido	30,8	3,1	0,0	25,0	0,4	0,0
Hipopotasemia ^b	10,1	4,0	0,9	5,8	1,8	0,0
<i>Trastornos oculares</i>						
Conjuntivitis ^c	23,3	0,0	0,0	8,9	0,0	0,0
<i>Trastornos gastrointestinales</i>						
Diarrea ^d	87,2	8,4	0,0	55,8	0,9	0,0
Estomatitis ^e	69,6	4,4	0,4	33,5	0,4	0,0
Náuseas	18,9	1,3	0,0	21,9	0,4	0,0
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>						
Erupción ^f	77,1	24,2	0,0	57,6	0,9	0,0
Eritrodisestesia palmoplantar	14,5	0,9	0,0	3,1	0,0	0,0
Piel seca ^g	29,5	1,8	0,0	18,8	0,4	0,0
Prurito ^h	20,3	0,9	0,0	14,3	1,3	0,0
Trastornos de las uñas ⁱ	65,6	7,9	0,0	21,4	1,3	0,0
Alopecia	23,3	0,4	0,0	12,5	0,0	0,0
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>						
Astenia	12,8	2,2	0,0	12,5	1,3	0,0
<i>Exploraciones complementarias</i>						
Transaminasas elevadas ^j	23,8	0,9	0,0	40,2	9,8	0,0
Pérdida de peso	25,6	2,2	0,0	16,5	0,4	0,0

Acta No. 20 de 2021 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- ^a Solo se incluyen las reacciones adversas con una incidencia de $\geq 10\%$ en el grupo de dacomitinib.
- ^b Hipopotasemia incluye los siguientes términos preferidos (TP): potasio en sangre disminuido, hipopotasemia.
- ^c Conjuntivitis incluye los siguientes TP: blefaritis, conjuntivitis, ojo seco, conjuntivitis no infecciosa.
- ^d Se notificó 1 acontecimiento mortal en el grupo de dacomitinib.
- ^e Estomatitis incluye los siguientes TP: úlcera aftosa, queilitis, boca seca, inflamación de la mucosa, ulceración de la boca, dolor bucal, dolor orofaríngeo, estomatitis.
- ^f Erupción incluye los siguientes TP: acné, dermatitis acneiforme, eritema, erupción, erupción eritematosa, erupción generalizada, erupción maculosa, erupción maculopapulosa, erupción papulosa.
- ^g Piel seca incluye los siguientes TP: piel seca, xerosis.
- ^h Prurito incluye los siguientes TP: prurito, erupción pruriginosa.
- ⁱ Trastornos de las uñas incluye los siguientes TP: uñas encarnadas, cambio de color de las uñas, trastornos de las uñas, infección de las uñas, toxicidad de las uñas, onicoclasia, onicólisis, onicomadesis, paroniquia.
- ^j Transaminasas elevadas incluye los siguientes TP: alanina aminotransferasa elevada, aspartato aminotransferasa elevada, transaminasas elevadas.

Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/neumonitis

Se notificaron reacciones adversas de EPI/neumonitis en el 2,7% de los pacientes que recibieron Dacomitinib, y se notificaron reacciones adversas de EPI/neumonitis de grado ≥ 3 en el 0,8%, incluido un acontecimiento mortal (0,4%).

La mediana de tiempo hasta el primer episodio de EPI/neumonitis de cualquier grado fue de 16 semanas y la mediana de tiempo hasta el peor episodio de EPI/neumonitis fue de 16 semanas en pacientes que recibieron dacomitinib. La mediana de la duración de la EPI/neumonitis de cualquier grado y grado ≥ 3 fue de 13 semanas y 1,5 semanas, respectivamente.

Diarrea

La diarrea fue la reacción adversa notificada con mayor frecuencia en pacientes que recibieron Dacomitinib (88,6%), y se notificaron reacciones adversas de diarrea de grado ≥ 3 en el 9,4% de los pacientes. En un estudio clínico, un paciente (0,4%) tuvo un desenlace mortal.

La mediana de tiempo hasta el primer episodio de diarrea de cualquier grado fue de 1 semana y la mediana de tiempo hasta el peor episodio de diarrea fue de 2 semanas en pacientes que recibieron dacomitinib. La mediana de la duración de la diarrea de cualquier grado y grado ≥ 3 fue de 20 semanas y 1 semana, respectivamente.

Reacciones adversas relacionadas con la piel

Se notificaron reacciones adversas de erupción y afección eritematosa y exfoliativa de la piel en el 79,2% y el 5,5% de los pacientes que recibieron Dacomitinib, respectivamente. Las reacciones adversas relacionadas con la piel fueron de grado 1 a 3. Las reacciones adversas de erupción y afección eritematosa de la piel de grado 3 fueron las reacciones adversas de grado 3 notificadas con mayor frecuencia (25,5%). Se notificaron afecciones exfoliativas de la piel de grado 3 en el 0,8% de los pacientes.

La mediana de tiempo hasta el primer episodio de erupción y afección eritematosa de la piel de cualquier grado fue de 2 semanas, aproximadamente, y la mediana de tiempo hasta el peor episodio de erupción y afección eritematosa de la piel fue de 7 semanas en pacientes que recibieron dacomitinib. La mediana de la duración de las erupciones y las afecciones eritematosas de la piel de cualquier grado y grado ≥ 3 fue de 53 semanas y 2 semanas, respectivamente. La mediana de tiempo hasta el primer episodio de afecciones exfoliativas de la piel de cualquier grado fue de 6 semanas y la mediana de tiempo hasta el

Acta No. 20 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



peor episodio de afecciones exfoliativas de la piel fue de 6 semanas. La mediana de la duración de las afecciones exfoliativas de la piel de cualquier grado y grado ≥ 3 fue de 10 semanas y de manera aproximada 2 semanas, respectivamente.

Transaminasas elevadas

Se notificaron transaminasas elevadas (alanina aminotransferasa elevada, aspartato aminotransferasa elevada y transaminasas elevadas) de grado 1 a 3 en el 22,0% de los pacientes que recibieron Dacomitinib, y la mayoría fueron de grado 1 (18,4%).

La mediana de tiempo hasta el primer episodio de transaminasas elevadas de cualquier grado fue de 12 semanas, aproximadamente, y la mediana de tiempo hasta el peor episodio de transaminasas elevadas fue de 12 semanas en pacientes que recibieron dacomitinib. La mediana de la duración del episodio de transaminasas elevadas de cualquier grado y de grado ≥ 3 fue de 11 semanas y 1 semana, respectivamente.

Interacciones:

Administración concomitante de dacomitinib con agentes que aumentan el pH gástrico

La solubilidad acuosa de dacomitinib es dependiente del pH, un pH bajo (ácido) da lugar a una solubilidad más alta. Los datos de un estudio en 24 voluntarios sanos indicaron que la administración concomitante de una dosis única de 45 mg de dacomitinib con el IBP rabeprazol 40 mg una vez al día durante 7 días disminuyó la $C_{m\acute{a}x}$, el $ABC_{0-96\text{ h}}$ (área bajo la curva concentración-tiempo de 0 a 96 horas) y el ABC_{inf} (ABC de 0 a infinito) ($n=14$) en aproximadamente el 51%, el 39% y el 29%, respectivamente, comparado con la administración de una dosis única de 45 mg de dacomitinib. Se deben evitar los IBP durante el tratamiento con dacomitinib.

Según los datos de las observaciones en 8 pacientes en el estudio A7471001, no hubo un efecto evidente de la administración local de antiácidos en la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC_{inf} de dacomitinib. Según los datos agrupados de pacientes, no hubo un efecto evidente de los antagonistas de los receptores histamínicos-2 (H_2) en la concentración de dacomitinib en el estado estacionario (cociente de la media geométrica del 86% (IC del 90%: 73; 101). Se pueden usar antiácidos locales y antagonistas de los receptores H_2 si es necesario. Dacomitinib se debe administrar 2 horas antes o al menos 10 horas después de tomar antagonistas de los receptores H_2 .

Administración concomitante de dacomitinib y sustratos del CYP2D6

La administración concomitante de una única dosis oral de 45 mg de dacomitinib aumentó la exposición media ($ABC_{\acute{u}ltima}$ y $C_{m\acute{a}x}$) de dextrometorfano, un sustrato conocido del CYP2D6, un 855% y un 874%, respectivamente, comparado con la administración de dextrometorfano solo. Estos resultados indican que dacomitinib puede aumentar la exposición a otros medicamentos (o disminuir la exposición a los metabolitos activos) metabolizados de forma principal por el CYP2D6. Se debe evitar el uso concomitante de medicamentos metabolizados de forma mayoritaria por el CYP2D6. Si se considera necesario el uso concomitante de dichos medicamentos, se deben seguir las respectivas recomendaciones de dosis de sus fichas técnicas con respecto a la administración concomitante con inhibidores potentes del CYP2D6.

Efecto de dacomitinib sobre los transportadores de fármacos

Acta No. 20 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Según los datos in vitro, dacomitinib puede tener el potencial de inhibir la actividad de la glicoproteína P (P-gp) (en el tracto gastrointestinal [GI]), la proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP, por sus siglas en inglés) (a nivel sistémico y en el tracto GI) y el transportador de cationes orgánicos (OCT)1 a concentraciones clínicamente relevantes

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Posología y forma de administración

El tratamiento con Dacomitinib se debe iniciar bajo la supervisión de un médico con experiencia en el uso de antineoplásicos.

El estado de mutación del EGFR se debe establecer antes del inicio del tratamiento con dacomitinib.

Posología

La dosis recomendada de Dacomitinib es de 45 mg por vía oral una vez al día, hasta que se produzca progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Se debe indicar a los pacientes que de manera aproximada tomen su dosis a la misma hora cada día. Si el paciente vomita o se salta una dosis, no se debe tomar una dosis adicional, y la siguiente dosis prescrita se debe tomar a la hora habitual del día siguiente.

Modificaciones de dosis

Se pueden requerir modificaciones de la dosis en función de la seguridad y tolerabilidad individuales. Si es necesaria la reducción de la dosis, la dosis de Dacomitinib se debe reducir como se indica en la tabla 1. La modificación de la dosis y las pautas de tratamiento para las reacciones adversas específicas se proporcionan en la tabla 2.

Acta No. 20 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Tabla 1. Modificaciones de dosis recomendadas para las reacciones adversas de Dacomitinib

Nivel de dosis	Dosis (una vez al día)
Dosis inicial recomendada	45 mg
Primera reducción de dosis	30 mg
Segunda reducción de dosis	15 mg

Tabla 2. Modificación de dosis y tratamiento de las reacciones adversas de Dacomitinib

Reacciones	Modificación de la dosis
Enfermedad pulmonar intersticial (EPI/neumonitis)	- Interrumpa el tratamiento con dacomitinib durante la evaluación del diagnóstico de EPI/neumonitis. - Suspenda de forma permanente el tratamiento con dacomitinib si se confirma EPI/neumonitis.
Diarrea	- En caso de diarrea de grado 1, no se requiere modificación de la dosis. Inicie el tratamiento con medicamentos antidiarreicos (por ejemplo, loperamida) al inicio de la diarrea. Fomente la ingesta de suficientes líquidos por vía oral durante la diarrea. - En caso de diarrea de grado 2, si no mejora a grado ≤1 en 24 horas con el uso de medicamentos antidiarreicos (por ejemplo, loperamida) y la ingesta de suficientes líquidos por vía oral, interrumpa el tratamiento con dacomitinib. Tras la recuperación a grado ≤1, reanude el tratamiento con dacomitinib en el mismo nivel de dosis o considere la reducción de un nivel de dosis. - En caso de diarrea grado ≥ 3, interrumpa el tratamiento con dacomitinib. Trate con medicamentos antidiarreicos (por ejemplo, loperamida) y con una adecuada ingesta de líquidos por vía oral o la administración de líquidos o electrolitos por vía intravenosa, según corresponda. Tras la recuperación a grado ≤1, reanude el tratamiento con dacomitinib con una reducción de un nivel de dosis.

Reacciones adversas relacionadas con la piel	• En caso de erupciones o afecciones eritematosas de la piel de grado 1 no se requiere la modificación de dosis. Inicie el tratamiento (por ejemplo, con antibióticos, esteroides tópicos y emolientes). • En caso de afecciones exfoliativas de la piel de grado 1 no se requiere la modificación de dosis. Inicie el tratamiento (por ejemplo, con antibióticos orales y esteroides tópicos). • En caso de erupciones o afecciones exfoliativas o eritematosas de la piel de grado 2 no se requiere la modificación de dosis. Inicie el tratamiento o proporcione tratamiento adicional (por ejemplo, con antibióticos orales y esteroides tópicos). • Si las erupciones o las afecciones exfoliativas o eritematosas de la piel de grado 2 persisten durante 72 horas a pesar del tratamiento, interrumpa el tratamiento con dacomitinib. Tras la recuperación a grado ≤ 1, reanude el tratamiento con dacomitinib en el mismo nivel de dosis o considere una reducción de un nivel de dosis. • En caso de erupciones o afecciones exfoliativas o eritematosas de la piel de grado 3, interrumpa el tratamiento con dacomitinib. Inicie o continúe el tratamiento y/o proporcione tratamiento adicional (por ejemplo, con antibióticos orales o intravenosos de amplio espectro y esteroides tópicos). Tras la recuperación a grado ≤ 1, reanude el tratamiento con dacomitinib con una reducción de un nivel de dosis.
Otros	• En caso de una toxicidad de grado 1 o 2 no se requiere la modificación de la dosis. • En caso de una toxicidad de grado ≥ 3, interrumpa el tratamiento con dacomitinib hasta que los síntomas se resuelvan a grado ≤ 2. Una vez recuperado, reanude el tratamiento con dacomitinib con una reducción de un nivel de dosis.

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática

No se requieren ajustes de la dosis de inicio cuando se administra Dacomitinib a pacientes con insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh) o moderada (clase B de Child-Pugh). Dacomitinib no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh). No se recomienda el tratamiento en esta población.

Insuficiencia renal

No se requieren ajustes de la dosis de inicio de Dacomitinib en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (aclaramiento de creatinina [CLcr] ≥ 30 ml/min). Se dispone de datos limitados en pacientes con insuficiencia renal grave (CLcr < 30 ml/min). No se dispone de datos en pacientes que requieren hemodiálisis. Por lo tanto, no se pueden hacer recomendaciones posológicas para ninguna de estas poblaciones de pacientes.

Población de edad avanzada

No se requiere un ajuste de la dosis inicial de Dacomitinib en pacientes de edad avanzada (≥ 65 años de edad).

Población pediátrica



No se ha establecido la seguridad y eficacia de Dacomitinib en pacientes pediátricos (<18 años). No se dispone de datos.

Forma de administración

Dacomitinib se administra por vía oral. Los comprimidos se deben tragar con agua y se pueden tomar con o sin alimentos.

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. 2021004548 emitido mediante Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.1.1.6, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002
- Información para prescribir versión LLD_Col_SmPCv_Abr2019_v1.0 allegado mediante radicado No. 20201165470
- Inserto para el Paciente versión No. LL-PLD_Col_SmPCv_Abr2019_v1.0. allegado mediante radicado No. 20201165470

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 21 de (2020), numeral 3.1.1.6., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la indicación solicitada así:

Composición:

Cada tableta recubierta contiene Dacomitinib monohidrato, equivalente a 15 mg de Dacomitinib.

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Dacomitinib, en monoterapia, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) localmente avanzado o metastásico con mutaciones activadoras del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR): Deleción del exón 19 o sustitución exón 21 L858R, detectadas por una prueba certificada.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Evaluación del estado de mutación del EGFR

Acta No. 20 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Al evaluar el estado de mutación del EGFR de un paciente, es importante que se elija una metodología bien validada y sólida para evitar determinaciones falsas negativas o falsas positivas.

Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/neumonitis

Se ha notificado EPI/neumonitis, que puede ser mortal, en pacientes que recibían Dacomitinib. No se han estudiado pacientes con antecedentes de EPI.

Se debe realizar una evaluación cuidadosa de todos los pacientes con un inicio agudo o un empeoramiento inexplicable de los síntomas pulmonares (por ejemplo, disnea, tos, fiebre) para excluir EPI/neumonitis. Se debe interrumpir el tratamiento con dacomitinib hasta que se investiguen estos síntomas. Si se confirma EPI/neumonitis, se debe suspender de forma permanente el tratamiento con dacomitinib e iniciar el tratamiento adecuado según sea necesario.

Diarrea

Se ha notificado diarrea, incluida la diarrea grave, de forma muy frecuente durante el tratamiento con Dacomitinib (ver sección 4.8). La diarrea puede dar lugar a deshidratación con o sin insuficiencia renal, que puede ser mortal si no se trata de forma adecuada.

El tratamiento proactivo de la diarrea debe comenzar ante el primer signo de diarrea, en especial en las primeras 2 semanas tras comenzar el tratamiento con dacomitinib, lo que incluye una hidratación adecuada combinada con medicamentos antidiarreicos, y continuar hasta que hayan cesado las deposiciones blandas durante 12 horas. Se deben usar medicamentos antidiarreicos (por ejemplo, loperamida) y, si es necesario, aumentar a la dosis aprobada más alta recomendada. Los pacientes pueden requerir la interrupción del tratamiento y/o la reducción de la dosis de dacomitinib. Los pacientes deben mantener una hidratación oral adecuada, y los pacientes con deshidratación pueden requerir la administración de líquidos y electrolitos por vía intravenosa.

Reacciones adversas relacionadas con la piel

Se han notificado casos de erupciones y afecciones eritematosas y exfoliativas de la piel en los pacientes tratados con Dacomitinib. Para prevenir la piel seca, inicie el tratamiento con cremas hidratantes y, si presenta erupciones, inicie el tratamiento con antibióticos tópicos, emolientes y esteroides tópicos. Comience el tratamiento con antibióticos orales y esteroides tópicos en pacientes que presenten afecciones exfoliativas de la piel. Considere añadir antibióticos de amplio espectro orales o intravenosos si cualquiera de estas afecciones empeora a una gravedad mayor o igual a grado 2. Se pueden producir o empeorar las erupciones y afecciones eritematosas y exfoliativas de la piel en áreas expuestas al sol. Recomiende a los pacientes que usen ropa protectora y protector solar antes de exponerse al sol. Los pacientes pueden requerir la interrupción y/o la reducción de la dosis del tratamiento con dacomitinib.

Hepatotoxicidad y transaminasas aumentadas

Durante el tratamiento con Dacomitinib, se han notificado transaminasas elevadas (alanina aminotransferasa elevada, aspartato aminotransferasa elevada, transaminasas elevadas). Entre los pacientes con CPNM tratados con 45 mg de dacomitinib al día, se han notificado casos aislados de hepatotoxicidad en 4

Acta No. 20 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



pacientes (1,6%). Durante el programa de tratamiento con dacomitinib, la insuficiencia hepática causó un desenlace mortal en 1 paciente. Por lo tanto, se recomienda realizar analíticas de la función hepática de manera periódica. Se debe interrumpir el tratamiento en pacientes que presenten elevaciones graves de las transaminasas mientras toman dacomitinib.

Medicamentos metabolizados por el citocromo P450 (CYP)2D6

Dacomitinib puede aumentar la exposición (o disminuir la exposición a los metabolitos activos) de otros medicamentos metabolizados por el CYP2D6. Se debe evitar el uso concomitante de medicamentos metabolizados de forma mayoritaria por el CYP2D6 a menos que tales medicamentos se consideren necesarios.

Otras interacciones

Se debe evitar el uso concomitante de inhibidores de la bomba de protones (IBP) con dacomitinib.

Lactosa

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Sodio

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

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

La mediana de la duración del tratamiento con Dacomitinib en todos los datos agrupados fue de 66,7 semanas.

Las reacciones adversas más frecuentes (>20%) en pacientes que recibieron dacomitinib fueron diarrea (88,6%), erupción (79,2%), estomatitis (71,8%), trastornos de las uñas (65,5%), piel seca (33,3%), apetito disminuido (31,8%), conjuntivitis (24,7%), peso disminuido (24,3%), alopecia (23,1%), prurito (22,4%), transaminasas elevadas (22,0%) y náuseas (20,4%).

Se notificaron reacciones adversas graves en el 6,7% de los pacientes tratados con dacomitinib. Las reacciones adversas graves más frecuentes ($\geq 1\%$) notificadas en pacientes que recibieron dacomitinib fueron diarrea (2,0%), enfermedad pulmonar intersticial (1,2%), erupción (1,2%) y apetito disminuido (1,2%).

Se notificaron reacciones adversas que causaron reducciones de la dosis en el 52,2% de los pacientes tratados con dacomitinib. Las razones notificadas más frecuentes (>5%) para las reducciones de dosis debidas a reacciones adversas en pacientes que recibían dacomitinib fueron erupción (32,2%), trastornos de las uñas (16,5%) y diarrea (7,5%).

Se notificaron reacciones adversas que condujeron a una suspensión permanente del tratamiento en el 6,7% de los pacientes tratados con dacomitinib. Las razones

Acta No. 20 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

más frecuentes (>0,5%) de las suspensiones permanentes relacionadas con reacciones adversas en pacientes que recibían dacomitinib fueron erupción (2,4%), enfermedad pulmonar intersticial (2,0%) y diarrea (0,8%).

Tabla de reacciones adversas

La tabla 3 presenta las reacciones adversas de Dacomitinib. Las reacciones adversas se enumeran según el sistema de clasificación de órganos (SOC, por sus siglas en inglés). Dentro de cada SOC, las reacciones adversas se clasifican de mayor a menor frecuencia según la siguiente convención: muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100 a <1/10), poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100) o raras (≥1/10.000 a <1/1.000). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 3. Reacciones adversas notificadas en estudios clínicos con dacomitinib (n = 255)

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Apetito disminuido	Deshidratación
Trastornos del sistema nervioso		Disgeusia
Trastornos oculares	Conjuntivitis ^d	Queratitis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Enfermedad pulmonar
Trastornos gastrointestinales	Diarrea Estomatitis ^d Vómitos Náuseas	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción ^e Eritrodisestesia palmoplantar Fisuras de la piel Piel seca ^f Prurito ^g Trastornos de las uñas ^h Alopecia	Exfoliación de la piel ⁱ Hipertrichosis
Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Cansancio Astenia	
Exploraciones complementarias	Transaminasas elevadas ^j	

Los datos se basaron en un grupo de 255 pacientes que recibieron 45 mg de Dacomitinib una vez al día, como dosis de inicio, para el tratamiento de primera línea del CPNM con mutaciones activadoras del EGFR en todos los estudios clínicos.

- * Se notificaron acontecimientos mortales.
- ^a Hipopotasemia incluye los siguientes términos preferidos (TP): potasio en sangre disminuido, hipopotasemia.
- ^b Conjuntivitis incluye los siguientes TP: blefaritis, conjuntivitis, ojo seco, conjuntivitis no infecciosa.
- ^c Enfermedad pulmonar intersticial incluye los siguientes TP: enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis.
- ^d Estomatitis incluye los siguientes TP: úlcera aftosa, queilitis, boca seca, inflamación de la mucosa, ulceración de la boca, dolor bucal, dolor orofaríngeo, estomatitis.
- ^e Erupción (también conocida como erupción y afecciones eritematosas de la piel) incluye los siguientes TP: acné, dermatitis acneiforme, eritema, eritema multiforme, erupción, erupción eritematosa, erupción generalizada, erupción maculosa, erupción maculopapulosa, erupción papulosa.
- ^f Piel seca incluye los siguientes TP: piel seca, xerosis.
- ^g Prurito incluye los siguientes TP: prurito, erupción pruriginosa.
- ^h Trastornos de las uñas incluye los siguientes TP: uñas encarnadas, sangrado del lecho ungueal, inflamación del lecho ungueal, cambio de color de las uñas, trastornos de las uñas, infección de las uñas, toxicidad de las uñas, onicoclasia, onicólisis, onicomadesis, paroniquia.
- ⁱ Exfoliación de la piel (también conocida como afecciones exfoliativas de la piel) incluye los siguientes TP: erupción exfoliativa, exfoliación de la piel.
- ^j Transaminasas elevadas incluye los siguientes TP: alanina aminotransferasa elevada, aspartato aminotransferasa elevada, transaminasas elevadas.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Las reacciones adversas muy frecuentes que se produjeron en al menos el 10% de los pacientes en el estudio ARCHER 1050 se resumen según el grado de los criterios comunes de toxicidad del Instituto Nacional del Cáncer de EEUU (NCI-CTC, por sus siglas en inglés) en la tabla 4.

Tabla 4. Reacciones adversas muy frecuentes en el estudio fase 3 ARCHER 1050 (n = 451)

Reacciones adversas ^a	Dacomitini b (n = 227)			Gefitini b (n =		
	Todos los grados	Grado 3 %	Grado 4 %	Todos los grados	Grado 3 %	Grado 4 %
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>						
Apetito disminuido	30,8	3,1	0,0	25,0	0,4	0,0
Hipopotasemia ^b	10,1	4,0	0,9	5,8	1,8	0,0
<i>Trastornos oculares</i>						
Conjuntivitis ^c	23,3	0,0	0,0	8,9	0,0	0,0
<i>Trastornos gastrointestinales</i>						
Diarrea ^d	87,2	8,4	0,0	55,8	0,9	0,0
Estomatitis ^e	69,6	4,4	0,4	33,5	0,4	0,0
Náuseas	18,9	1,3	0,0	21,9	0,4	0,0
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>						
Erupción ^f	77,1	24,2	0,0	57,6	0,9	0,0
Eritrodisestesia palmoplantar	14,5	0,9	0,0	3,1	0,0	0,0
Piel seca ^g	29,5	1,8	0,0	18,8	0,4	0,0
Prurito ^h	20,3	0,9	0,0	14,3	1,3	0,0
<i>Trastornos de las uñas</i>						
Alopecia	65,6	7,9	0,0	21,4	1,3	0,0
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>						
Astenia	12,8	2,2	0,0	12,5	1,3	0,0
<i>Exploraciones complementarias</i>						
Transaminasas elevadas ^j	23,8	0,9	0,0	40,2	9,8	0,0
Pérdida de peso	25,6	2,2	0,0	16,5	0,4	0,0

Acta No. 20 de 2021 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

- ^a Solo se incluyen las reacciones adversas con una incidencia de $\geq 10\%$ en el grupo de dacomitinib.
- ^b Hipopotasemia incluye los siguientes términos preferidos (TP): potasio en sangre disminuido, hipopotasemia.
- ^c Conjuntivitis incluye los siguientes TP: blefaritis, conjuntivitis, ojo seco, conjuntivitis no infecciosa.
- ^d Se notificó 1 acontecimiento mortal en el grupo de dacomitinib.
- ^e Estomatitis incluye los siguientes TP: úlcera aftosa, queilitis, boca seca, inflamación de la mucosa, ulceración de la boca, dolor bucal, dolor orofaríngeo, estomatitis.
- ^f Erupción incluye los siguientes TP: acné, dermatitis acneiforme, eritema, erupción, erupción eritematosa, erupción generalizada, erupción maculosa, erupción maculopapulosa, erupción papulosa.
- ^g Piel seca incluye los siguientes TP: piel seca, xerosis.
- ^h Prurito incluye los siguientes TP: prurito, erupción pruriginosa.
- ⁱ Trastornos de las uñas incluye los siguientes TP: uñas encarnadas, cambio de color de las uñas, trastornos de las uñas, infección de las uñas, toxicidad de las uñas, onicoclasia, onicólisis, onicomadesis, paroniquia.
- ^j Transaminasas elevadas incluye los siguientes TP: alanina aminotransferasa elevada, aspartato aminotransferasa elevada, transaminasas elevadas.

Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/neumonitis

Se notificaron reacciones adversas de EPI/neumonitis en el 2,7% de los pacientes que recibieron Dacomitinib, y se notificaron reacciones adversas de EPI/neumonitis de grado ≥ 3 en el 0,8%, incluido un acontecimiento mortal (0,4%).

La mediana de tiempo hasta el primer episodio de EPI/neumonitis de cualquier grado fue de 16 semanas y la mediana de tiempo hasta el peor episodio de EPI/neumonitis fue de 16 semanas en pacientes que recibieron dacomitinib. La mediana de la duración de la EPI/neumonitis de cualquier grado y grado ≥ 3 fue de 13 semanas y 1,5 semanas, respectivamente.

Diarrea

La diarrea fue la reacción adversa notificada con mayor frecuencia en pacientes que recibieron Dacomitinib (88,6%), y se notificaron reacciones adversas de diarrea de grado ≥ 3 en el 9,4% de los pacientes. En un estudio clínico, un paciente (0,4%) tuvo un desenlace mortal.

La mediana de tiempo hasta el primer episodio de diarrea de cualquier grado fue de 1 semana y la mediana de tiempo hasta el peor episodio de diarrea fue de 2 semanas en pacientes que recibieron dacomitinib. La mediana de la duración de la diarrea de cualquier grado y grado ≥ 3 fue de 20 semanas y 1 semana, respectivamente.

Reacciones adversas relacionadas con la piel

Se notificaron reacciones adversas de erupción y afección eritematosa y exfoliativa de la piel en el 79,2% y el 5,5% de los pacientes que recibieron Dacomitinib, respectivamente. Las reacciones adversas relacionadas con la piel fueron de grado 1 a 3. Las reacciones adversas de erupción y afección eritematosa de la piel de grado 3 fueron las reacciones adversas de grado 3 notificadas con mayor frecuencia (25,5%). Se notificaron afecciones exfoliativas de la piel de grado 3 en el 0,8% de los pacientes.

La mediana de tiempo hasta el primer episodio de erupción y afección eritematosa de la piel de cualquier grado fue de 2 semanas, aproximadamente, y la mediana de tiempo hasta el peor episodio de erupción y afección eritematosa de la piel fue de 7 semanas en pacientes que recibieron dacomitinib. La mediana de la duración de las erupciones y las afecciones eritematosas de la piel de cualquier grado y grado ≥ 3 fue de 53 semanas y 2 semanas, respectivamente. La mediana de tiempo hasta el primer

Acta No. 20 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



episodio de afecciones exfoliativas de la piel de cualquier grado fue de 6 semanas y la mediana de tiempo hasta el peor episodio de afecciones exfoliativas de la piel fue de 6 semanas. La mediana de la duración de las afecciones exfoliativas de la piel de cualquier grado y grado ≥ 3 fue de 10 semanas y de manera aproximada 2 semanas, respectivamente.

Transaminasas elevadas

Se notificaron transaminasas elevadas (alanina aminotransferasa elevada, aspartato aminotransferasa elevada y transaminasas elevadas) de grado 1 a 3 en el 22,0% de los pacientes que recibieron Dacomitinib, y la mayoría fueron de grado 1 (18,4%).

La mediana de tiempo hasta el primer episodio de transaminasas elevadas de cualquier grado fue de 12 semanas, aproximadamente, y la mediana de tiempo hasta el peor episodio de transaminasas elevadas fue de 12 semanas en pacientes que recibieron dacomitinib. La mediana de la duración del episodio de transaminasas elevadas de cualquier grado y de grado ≥ 3 fue de 11 semanas y 1 semana, respectivamente.

Interacciones:

Administración concomitante de dacomitinib con agentes que aumentan el pH gástrico

La solubilidad acuosa de dacomitinib es dependiente del pH, un pH bajo (ácido) da lugar a una solubilidad más alta. Los datos de un estudio en 24 voluntarios sanos indicaron que la administración concomitante de una dosis única de 45 mg de dacomitinib con el IBP rabeprazol 40 mg una vez al día durante 7 días disminuyó la $C_{\max}$, el ABC_{0-96 h} (área bajo la curva concentración-tiempo de 0 a 96 horas) y el ABC_{inf} (ABC de 0 a infinito) (n=14) en aproximadamente el 51%, el 39% y el 29%, respectivamente, comparado con la administración de una dosis única de 45 mg de dacomitinib. Se deben evitar los IBP durante el tratamiento con dacomitinib.

Según los datos de las observaciones en 8 pacientes en el estudio A7471001, no hubo un efecto evidente de la administración local de antiácidos en la $C_{\max}$ y el AUC_{inf} de dacomitinib. Según los datos agrupados de pacientes, no hubo un efecto evidente de los antagonistas de los receptores histamínicos-2 (H₂) en la concentración de dacomitinib en el estado estacionario (cociente de la media geométrica del 86% (IC del 90%: 73; 101). Se pueden usar antiácidos locales y antagonistas de los receptores H₂ si es necesario. Dacomitinib se debe administrar 2 horas antes o al menos 10 horas después de tomar antagonistas de los receptores H₂.

Administración concomitante de dacomitinib y sustratos del CYP2D6

La administración concomitante de una única dosis oral de 45 mg de dacomitinib aumentó la exposición media (ABC_{última} y $C_{\max}$) de dextrometorfano, un sustrato conocido del CYP2D6, un 855% y un 874%, respectivamente, comparado con la administración de dextrometorfano solo. Estos resultados indican que dacomitinib puede aumentar la exposición a otros medicamentos (o disminuir la exposición a los metabolitos activos) metabolizados de forma principal por el CYP2D6. Se debe evitar el uso concomitante de medicamentos metabolizados de forma mayoritaria por el CYP2D6. Si se considera necesario el uso concomitante de dichos medicamentos, se deben seguir las respectivas recomendaciones de dosis de sus fichas técnicas con respecto a la administración concomitante con inhibidores potentes del CYP2D6.

Acta No. 20 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Efecto de dacomitinib sobre los transportadores de fármacos

Según los datos in vitro, dacomitinib puede tener el potencial de inhibir la actividad de la glicoproteína P (P-gp) (en el tracto gastrointestinal [GI]), la proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP, por sus siglas en inglés) (a nivel sistémico y en el tracto GI) y el transportador de cationes orgánicos (OCT)1 a concentraciones clínicamente relevantes

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Posología y forma de administración

El tratamiento con Dacomitinib se debe iniciar bajo la supervisión de un médico con experiencia en el uso de antineoplásicos.

El estado de mutación del EGFR se debe establecer antes del inicio del tratamiento con dacomitinib.

Posología

La dosis recomendada de Dacomitinib es de 45 mg por vía oral una vez al día, hasta que se produzca progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Se debe indicar a los pacientes que de manera aproximada tomen su dosis a la misma hora cada día. Si el paciente vomita o se salta una dosis, no se debe tomar una dosis adicional, y la siguiente dosis prescrita se debe tomar a la hora habitual del día siguiente.

Modificaciones de dosis

Se pueden requerir modificaciones de la dosis en función de la seguridad y tolerabilidad individuales. Si es necesaria la reducción de la dosis, la dosis de Dacomitinib se debe reducir como se indica en la tabla 1. La modificación de la dosis y las pautas de tratamiento para las reacciones adversas específicas se proporcionan en la tabla 2.

Tabla 1. Modificaciones de dosis recomendadas para las reacciones adversas de Dacomitinib

Nivel de dosis	Dosis (una vez al día)
Dosis inicial recomendada	45 mg
Primera reducción de dosis	30 mg
Segunda reducción de dosis	15 mg

Tabla 2. Modificación de dosis y tratamiento de las reacciones adversas de Dacomitinib

Reacciones	Modificación de la dosis
Enfermedad pulmonar intersticial (EPI/neumonitis)	• Interrumpa el tratamiento con dacomitinib durante la evaluación del diagnóstico de EPI/neumonitis. • Suspenda de forma permanente el tratamiento con dacomitinib si se confirma EPI/neumonitis.
Diarrea	• En caso de diarrea de grado 1, no se requiere modificación de la dosis. Inicie el tratamiento con medicamentos antidiarreicos (por ejemplo, loperamida) al inicio de la diarrea. Fomente la ingesta de suficientes líquidos por vía oral durante la diarrea. • En caso de diarrea de grado 2, si no mejora a grado ≤1 en 24 horas con el uso de medicamentos antidiarreicos (por ejemplo, loperamida) y la ingesta de suficientes líquidos por vía oral, interrumpa el tratamiento con dacomitinib. Tras la recuperación a grado ≤1, reanude el tratamiento con dacomitinib en el mismo nivel de dosis o considere la reducción de un nivel de dosis. • En caso de diarrea grado ≥ 3, interrumpa el tratamiento con dacomitinib. Trate con medicamentos antidiarreicos (por ejemplo, loperamida) y con una adecuada ingesta de líquidos por vía oral o la administración de líquidos o electrolitos por vía intravenosa, según corresponda. Tras la recuperación a grado ≤1, reanude el tratamiento con dacomitinib con una reducción de un nivel de dosis.

Reacciones adversas relacionadas con la piel	• En caso de erupciones o afecciones eritematosas de la piel de grado 1 no se requiere la modificación de dosis. Inicie el tratamiento (por ejemplo, con antibióticos, esteroides tópicos y emolientes). • En caso de afecciones exfoliativas de la piel de grado 1 no se requiere la modificación de dosis. Inicie el tratamiento (por ejemplo, con antibióticos orales y esteroides tópicos). • En caso de erupciones o afecciones exfoliativas o eritematosas de la piel de grado 2 no se requiere la modificación de dosis. Inicie el tratamiento o proporcione tratamiento adicional (por ejemplo, con antibióticos orales y esteroides tópicos). • Si las erupciones o las afecciones exfoliativas o eritematosas de la piel de grado 2 persisten durante 72 horas a pesar del tratamiento, interrumpa el tratamiento con dacomitinib. Tras la recuperación a grado ≤ 1, reanude el tratamiento con dacomitinib en el mismo nivel de dosis o considere una reducción de un nivel de dosis. • En caso de erupciones o afecciones exfoliativas o eritematosas de la piel de grado 3, interrumpa el tratamiento con dacomitinib. Inicie o continúe el tratamiento y/o proporcione tratamiento adicional (por ejemplo, con antibióticos orales o intravenosos de amplio espectro y esteroides tópicos). Tras la recuperación a grado ≤ 1, reanude el tratamiento con dacomitinib con una reducción de un nivel de dosis.
Otros	• En caso de una toxicidad de grado 1 o 2 no se requiere la modificación de la dosis. • En caso de una toxicidad de grado ≥ 3, interrumpa el tratamiento con dacomitinib hasta que los síntomas se resuelvan a grado ≤ 2. Una vez recuperado, reanude el tratamiento con dacomitinib con una reducción de un nivel de dosis.

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática

No se requieren ajustes de la dosis de inicio cuando se administra Dacomitinib a pacientes con insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh) o moderada (clase B de Child-Pugh). Dacomitinib no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh). No se recomienda el tratamiento en esta población.

Insuficiencia renal

No se requieren ajustes de la dosis de inicio de Dacomitinib en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (aclaramiento de creatinina [CLcr] ≥ 30 ml/min). Se dispone de datos limitados en pacientes con insuficiencia renal grave (CLcr < 30 ml/min). No se dispone de datos en pacientes que requieren hemodiálisis. Por lo tanto, no se pueden hacer recomendaciones posológicas para ninguna de estas poblaciones de pacientes.

Población de edad avanzada

No se requiere un ajuste de la dosis inicial de Dacomitinib en pacientes de edad avanzada (≥ 65 años de edad).

Población pediátrica

Acta No. 20 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se ha establecido la seguridad y eficacia de Dacomitinib en pacientes pediátricos (<18 años). No se dispone de datos.

Forma de administración

Dacomitinib se administra por vía oral. Los comprimidos se deben tragar con agua y se pueden tomar con o sin alimentos.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 6.0.0.0N10

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

En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 04 del PGR VIZIMPRO 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.

La Sala considera la similaridad como un concepto que conlleva a la identificación de “elementos activos principales” comunes (farmacóforos), es decir, similaridad de estructura química, correlacionados con la misma diana y mecanismo de acción.

En este sentido la Sala encuentra similaridad estructural de los compuestos dacomitinib y gefitinib, se mantiene la misma diana farmacológica y el mecanismo de acción sigue siendo el mismo en lo fundamental; por lo cual, la Sala considera que le aplica el literal b del artículo 4 del decreto 2085 de 2002, dado que para el producto gefitinib expiró la protección de información no divulgada.

Por lo anterior, la Sala ratifica la recomendación de negar la declaración de nueva entidad química para el producto de la referencia.

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.

3.2. MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS COMPETIDORES (Registro Sanitario Nuevo)

3.2.1. ADALIM ® ADALIMUMAB 40 MG/0.8 ML SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN

Expediente : 20208777
Radicado : 20211163144
Fecha : 17/08/2021
Interesado : Laboratorios La Santé S.A.
Composición:

Acta No. 20 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cada jeringa prellenada de 0.8mL contiene 40mg de Adalimumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Adultos: artritis reumatoide:

Indicado para reducir los signos y síntomas e inhibir la progresión del daño estructural en pacientes adultos con artritis reumatoide moderada a severamente activa que no han respondido satisfactoriamente a uno o más agentes antirreumáticos modificadores de enfermedad (ARME). Puede emplearse solo o en combinación con metotrexato y otros agentes ARME.

Artritis psoriásica: inhibición de la progresión del daño estructural y mejora en la función física en pacientes con artritis psoriásica.

Espondilitis anquilosante. Espondiloartritis axial no radiográfica: (espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de EA). Adalimumab está indicado para reducir los signos y síntomas en pacientes con espondiloartritis axial activa, no radiográfica, quienes tienen respuesta inadecuada, son intolerantes o tienen contraindicación para recibir AINES.

Psoriasis: adalimumab está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con psoriasis crónica en placa, de moderada a severa, que no han respondido a terapia sistémica o fototerapia.

Enfermedad de crohn: en pacientes con enfermedad de crohn que no han respondido a la terapia convencional o han perdido respuesta o son intolerantes al infliximab. Adalimumab ha demostrado curación de la mucosa y cierre de la fístula en forma completa en pacientes con enfermedad de crohn moderada a severa ileocolónica. Adalimumab induce y mantiene la respuesta clínica a largo plazo y la remisión en pacientes con la enfermedad de crohn moderada a severa, adalimumab reduce el riesgo de re-hospitalización y cirugía relacionada con la enfermedad de crohn.

Colitis ulcerativa: adalimumab está indicado para el tratamiento de colitis ulcerativa activa, de moderada a severa, en pacientes adultos que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional, incluyendo corticosteroides y 6-mercaptopurina (6-MP) o azatioprina (AZA), o quienes son intolerantes a esas terapias o tienen contraindicaciones médicas para dichas terapias.

Hidradenitis supurativa: adalimumab está indicado para el tratamiento de hidradenitis supurativa activa de moderada a severa (acné inverso) en pacientes adultos con respuesta inadecuada a la terapia sistémica convencional de la HS.

Uveitis: adalimumab está indicado para el tratamiento de uveítis no infecciosa intermedia, posterior y panuveitis en pacientes adultos, en pacientes adultos que no han respondido previamente a la terapia con corticoides.

Pediatría:

Artritis idiopática juvenil - artritis idiopática juvenil poliarticular: adalimumab está indicado para reducir los signos y síntomas de la artritis idiopática juvenil poliarticular (pjia, por sus siglas en inglés) activa, de moderada a severa, en pacientes de 2 años de edad y mayores. Adalimumab puede usarse solo o en combinación con metotrexato.

Acta No. 20 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Crohn pediátrico: adalimumab está indicado para reducir los signos y síntomas e inducir y mantener la remisión clínica en pacientes pediátricos, de 6 años de edad y mayores, con enfermedad de crohn activa de moderada a severa que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional.

Artritis relacionada con entesitis: adalimumab está indicado para el tratamiento de artritis relacionada con entesitis, en pacientes de 6 años de edad y mayores, que han tenido una respuesta inadecuada, o que son intolerantes a la terapia convencional.

Psoriasis en placa en pediatría: adalimumab está indicado para el tratamiento de pacientes con psoriasis en placa crónica y severa, en niños y adolescentes a partir de los 4 años de edad que han tenido una respuesta inadecuada o que son candidatos inapropiados para terapia tópica o fototerapia.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad conocida al Adalimumab o a cualquiera de sus componentes. Tuberculosis activa u otras infecciones graves; Insuficiencia cardíaca moderada a grave (NYHA clases III/IV). No debe ser administrado a mujeres en embarazo o en lactancia.

Precauciones y advertencias:

Precauciones: Antes de iniciar la terapia con Adalimumab los pacientes deben ser evaluados para infección tuberculosa mediante radiografía de tórax y prueba cutánea de tuberculina. Si se diagnostica TBC no se debe iniciar el tratamiento con Adalimumab hasta tanto no se haya realizado el tratamiento antituberculoso adecuado. Episodios neurológicos: los antagonistas del TNF, incluyendo Adalimumab, se han asociado en casos raros con la nueva aparición o exacerbación de síntomas clínicos y/o evidencia radiográfica de enfermedad desmielinizante del sistema nervioso central, incluyendo esclerosis múltiple, neuritis óptica y enfermedad desmielinizante periférica, incluyendo Síndrome de Guillain Barré. Los médicos deben tener precaución en considerar el uso de Adalimumab en pacientes con trastornos desmielinizantes del sistema nervioso central, preexistentes o de reciente aparición; la discontinuación de Adalimumab debe ser considerada si alguno de estos trastornos se desarrolla. Adalimumab, así como otros bloqueadores del TNF-Alfa han sido asociados con posible reactivación del virus de la Hepatitis-B en portadores crónicos del virus, especialmente en pacientes que reciben concomitantemente medicamentos inmunosupresores. Adalimumab, así como otros bloqueadores del TNF-Alfa han sido asociados con la aparición de neoplasias incluyendo linfomas, con una mayor frecuencia en pacientes que están recibiendo medicamentos inmunosupresores.

Advertencias: Se han reportado reacciones alérgicas incluso anafilaxia en pacientes tratados con antagonistas del TNF, incluyendo Adalimumab; de igual forma, existen reportes de reacciones hematológicas incluyendo anemia aplásica en pacientes tratados con este tipo de medicamentos. Infecciones bacterianas serias, así como infecciones virales y micóticas han sido reportadas con el uso de bloqueadores del TNF-Alfa; adalimumab no debe iniciarse en pacientes con alguna infección activa hasta tanto esta no haya sido adecuadamente controlada. Adalimumab debe suspenderse si se desarrolla una infección seria o sepsis durante el tratamiento e iniciar la terapia antimicrobiana o antimicótica adecuada hasta que la infección sea controlada. La frecuencia de infección grave entre los individuos mayores de 65 años de edad tratados con Adalimumab ha sido más alta que para los individuos menores de 65 años. Debido a que existe una incidencia más alta de infecciones en las personas de edad avanzada se debe tenerse precaución especial al tratar este grupo poblacional.

Reacciones adversas:

Acta No. 20 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones adversas (en ensayos clínicos): en un estudio clínico realizado con el biosimilar de Zydus-Cadila (Exemptia®) comparativamente con el producto de referencia (Humira®) {A prospective, randomized, double-blind, multicentre, parallel-group, active controlled study to compare efficacy and safety of biosimilar adalimumab (Exemptia; ZRC-3197) and adalimumab (Humira) in patients with rheumatoid arthritis. International Journal of Rheumatic Diseases 2015;1-12 } en 120 pacientes con artritis reumatoide se reportaron 28 efectos secundarios en 17 sujetos: 13 eventos en 7 sujetos del grupo del biosimilar y 15 efectos en 10 sujetos del grupo de referencia. Pirexia, cefalea y tos fueron los principales efectos adversos reportados comúnmente en ambos grupos; la mayoría fueron de intensidad leve, no relacionados directamente con el medicamento. Tres sujetos en cada grupo experimentaron al menos un efecto posiblemente relacionado y el total de ellos se resolvieron completamente.

Efectos adversos adicionales reportados en el estudio clínico fueron: disnea, infecciones micóticas, gastritis, cefalea, reacciones en el sitio de la inyección, edemas articulares, alteraciones del ciclo menstrual, polaquiuria, tuberculosis, fiebre, rash, infecciones del tracto urinario, vómito, malestar y dolor abdominal, hipertensión, dolores articulares, astenia, tos, dolor torácico, diarrea y dispepsia.

En ensayos clínicos publicados en la literatura, así como en la información de prescripción de diferentes agencias regulatorias, han sido reportados otros efectos adversos, reportados de acuerdo con la frecuencia de reporte de la siguiente manera: >10%, 1% a 10%, <1%.

Frecuencia > 10%: cefalea, rash cutáneo, desarrollo de anticuerpos, reacciones en el sitio de inyección (eritema, prurito, hemorragias, dolor, edema), infecciones respiratorias.

Frecuencia 1% a 10%: hipertensión, fibrilación auricular, arritmias, dolor torácico, enfermedad coronaria, trombosis venosa profunda, infarto del miocardio, palpitaciones, pericarditis, taquicardia, confusión, parestesias, celulitis, erisipelas, hiperlipidemia, náusea, vómito, trastornos menstruales, malestar abdominal, infecciones gastrointestinales, incremento de fosfatasa alcalina, reacciones de hipersensibilidad, dolor muscular.

Frecuencia <1%: abscesos, angioedema, anemia aplásica, diferentes infecciones bacterianas, carcinoma de células basales, insuficiencia cardíaca, accidente cerebro vascular, eritema multiforme, hepatitis B reactivación, leucemia, leucopenia, síndrome similar a lupus.

Interacciones:

Interacciones con otros medicamentos: No se han detectado cambios estadísticamente significativos en los perfiles de concentración sérica del metotrexate cuando se administra concomitantemente con Adalimumab. En ensayos clínicos publicados no se han observado interacciones entre el Adalimumab y otros FARMES de uso frecuente como sulfasalazina, hidrocloroquina, leflunomida, así como con glucocorticoides, salicilatos, fármacos antiinflamatorios no esteroideos o analgésicos. Evítese el uso concomitante con abatacept, anakinra, BCG intravesical, belimumab, canakinumab, certolizumab, infliximab, natalizumab, pimecrolimus, tacrolimus, tocilizumab, rilonacept, tofacitinib, vedolizumab y vacunas.

Vía de administración: Sucutánea

Dosificación y Grupo etario:

Adultos:

Acta No. 20 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Artritis Reumatoide, Artritis Psoriásica y Espondilitis anquilosante: La dosis recomendada es de 40 mg administrados en semanas alternas en dosis única por vía subcutánea. El metotrexato (MTX), glucocorticoides, salicilatos, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, analgésicos y otros FARMES pueden continuarse durante el tratamiento con Adalimumab. En artritis reumatoide, en ausencia de tratamiento concomitante con MTX, se puede aumentar la frecuencia de la dosificación a 40 mg una vez a la semana. Enfermedad de Crohn: El régimen de dosificación se inicia con 160 mg en el día 1 (administrados como 4 inyecciones de 40 mg en un día o como 2 inyecciones de 40 mg al día por dos días consecutivos), seguido por 80 mg dos semanas más tarde (día 15). Posteriormente, otras dos semanas más tarde (día 29) se inicia una dosis de mantenimiento de 40 mg en semanas alternas. Se pueden continuar los tratamientos con aminosalicilatos, corticosteroides y/o agentes inmunomoduladores durante el tratamiento con Adalimumab. En algunos casos, si se detecta disminución de la respuesta clínica, se puede incrementar la frecuencia de dosificación a 40 mg una vez a la semana. Colitis Ulcerativa: La dosificación inicial en colitis ulcerativa moderada a severa es de 160 mg administrados en la semana 0 (la dosis puede administrarse como cuatro inyecciones en un día o como dos inyecciones al día por dos días consecutivos) y 80 mg en la semana 2. Después del tratamiento inicial la dosis recomendada es de 40 mg subcutáneos en semanas alternas. En algunos casos, si se detecta disminución de la respuesta clínica, se puede incrementar la frecuencia de dosificación a 40 mg una vez a la semana. La respuesta clínica se alcanza usualmente dentro de las semanas 2-8 de tratamiento; Adalimumab debe continuarse solamente en aquellos pacientes que han presentado adecuada respuesta durante las primeras 8 semanas de tratamiento. Psoriasis en Placas: se recomienda iniciar con una dosis de 80 mg seguidos por 40 mg en semanas alternas, iniciando una semana después de la dosis inicial.

Pediatría:

Artritis Idiopática Juvenil Poliarticular: La dosis recomendada por la FDA para pacientes de 4 a 17 años de edad se basa en el peso, como se muestra a continuación. Metotrexato, glucocorticoides, salicilatos, AINEs o analgésicos pueden continuarse durante el tratamiento con Adalimumab: Pacientes pediátricos (4 a 17 años) con peso de 15 a <30 Kg administrar 20 mg en semanas alternas; pacientes con 30 o más Kg de peso, administrar 40 mg en semanas alternas. En la Unión Europea la dosis recomendada en artritis idiopática juvenil poliarticulares la siguiente: niños de 4 a 12 años administrar 24 mg/m² de área de superficie corporal hasta una dosis única máxima de 40 mg administrados en semanas alternas, por inyección subcutánea. Adalimumab no se ha estudiado en niños menores de 2 años que padecen artritis idiopática juvenil poliarticular. Para adolescentes de 13 a 17 años, se administra una dosis de 40 mg en semanas alternas independientemente del área de superficie corporal. Es de esperarse una respuesta clínica adecuada tras 12 semanas de tratamiento; debe reconsiderarse cuidadosamente el tratamiento en un paciente que no responda adecuadamente en este tiempo. Enfermedad de Crohn en pediatría: Pacientes con peso corporal menor a 40 Kg: La dosis inicial (día 1) es de 80 mg (dos inyecciones de 40 mg en el día 1), seguidas de 40 mg dos semanas después (día 15). Dos semanas después (día 29) comenzar una dosis de mantenimiento de acuerdo con el siguiente esquema: Enfermedad de Crohn severamente activa, 20 mg en semanas alternas; Enfermedad de Crohn moderadamente activa, 10 mg en semanas alternas. Pacientes con peso corporal mayor o igual a 40 Kg: La dosis inicial (día 1) es de 160 mg (cuatro inyecciones de 40 mg en el día 1 o dos inyecciones de 40 mg diarias por dos días consecutivos), seguidas de 80 mg dos semanas después (día 15). Dos semanas después (día 29) comenzar una dosis de mantenimiento de acuerdo con el siguiente esquema: Enfermedad de Crohn severamente activa, 40 mg en semanas alternas. Enfermedad de Crohn moderadamente activa, 20 mg en semanas alternas. Algunos pacientes pueden beneficiarse al incrementar la frecuencia a un esquema semanal si se experimenta una

Acta No. 20 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

exacerbación o una respuesta inadecuada. Adalimumab no ha sido estudiado en niños menores de 6 años con Enfermedad de Crohn.

Grupo Etario: Adultos y niños mayores de 4 años.

Condición de venta:

Venta con fórmula médica
Uso institucional

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión 1, allegado mediante radicado No. 20211163144
- Información para prescribir versión 1, allegado mediante radicado No. 20211163144

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 sustentar el tamaño de la muestra y tiempo de seguimiento del ensayo clínico en el que se comparó con el innovador, dado que no se explica cómo se calculó; adicionalmente, debe presentar el inserto y la información para prescribir en español.

Así mismo, el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad, los cuales relacionarán y detallarán en el acto administrativo.

3.2.2.

BERIPLEX® P/N 1000
BERIPLEX® P/N 500
BERIPLEX® P/N 250

Expediente

: 20208927 / 20208807 / 20208947

Radicado

: 20211164860 / 20211163532 / 20211164990

Fecha

: 18/08/2021

Interesado

: Csl Behring GMBH

Composición:

Beriplex tiene la presentación de polvo y disolvente para preparar una solución inyectable que contiene complejo de protrombina humana. El producto nominalmente contiene las UI de factores de la coagulación humana tabuladas a continuación:

Nombre de los principios activos	Contenido después de la reconstitución (UI/ml)	Beriplex P/N 250 contenido por vial (UI)	Beriplex P/N 500 contenido por vial (UI)	Beriplex P/N 1000 contenido por vial (UI)
Principios activos				
Factor II de la coagulación humana	20 – 48	200 – 480	400 – 960	800 - 1920
Factor VII de la coagulación humana	10 – 25	100 – 250	200 – 500	400 - 1000
Factor IX de la coagulación humana	20 – 31	200 – 310	400 – 620	800 - 1240
Factor X de la coagulación humana	22 – 60	220 – 600	440 – 1200	880 - 2400
Principios activos adicionales				
Proteína C	15 – 45	150 – 450	300 – 900	600 - 1800
Proteína S	12 – 38	120 – 380	240 – 760	480 - 1520

El contenido total de proteína es de 6 - 14 mg/ml de solución reconstituida.
La actividad específica del factor IX es de 2.5 UI por mg de proteína total.
Las actividades de todos los factores de la coagulación, así como de la Proteína C y S (antígeno) se han probado de acuerdo con los Estándares internacionales válidos actuales de la OMS.

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

- Tratamiento y profilaxis perioperatoria de sangrados en deficiencia adquirida de los factores de coagulación del complejo de protrombina, como en la deficiencia ocasionada por el tratamiento con antagonistas de la vitamina K, o en caso de sobredosis de antagonistas de la vitamina K, cuando se requiere una rápida corrección de la deficiencia.
- Tratamiento y profilaxis perioperatoria de sangrados en deficiencia congénita de cualquiera de los factores de la coagulación dependientes de la vitamina K, cuando no hay disponibles productos purificados de factores específicos de la coagulación.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.
En caso de coagulación intravascular diseminada, las preparaciones de complejo de protrombina sólo deben administrarse después de terminado el estado de consunción.
Historial conocido de trombocitopenia inducida por heparina.

Precauciones y advertencias:

Se recomienda consultar a un especialista experimentado en el manejo de los trastornos de la coagulación.

En pacientes con deficiencia adquirida de los factores de la coagulación dependientes de la vitamina K (por ejemplo, inducida por el tratamiento con antagonistas de la vitamina K), Beriplex únicamente debe usarse cuando sea necesaria una rápida corrección de los

Acta No. 20 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



niveles del complejo de protrombina, como en sangrados mayores o cirugía de emergencia. En otros casos, generalmente basta con reducir la dosis del antagonista de la vitamina K y/o la administración de vitamina K.

Los pacientes que reciben un antagonista de la vitamina K podrían tener un estado subyacente de hipercoagulación y la perfusión de complejo de protrombina humana podría exacerbar dicho estado.

En la deficiencia congénita de cualquiera de los factores dependientes de la vitamina K, se deben usar productos de factores de la coagulación específicos cuando los haya disponibles.

En caso de ocurrir reacciones de tipo alérgico o anafiláctico, la administración de Beriplex se debe detener de inmediato (es decir, interrupción de la inyección) debiéndose iniciar el tratamiento adecuado. Las medidas terapéuticas dependen del tipo y la severidad del efecto adverso. Se deben aplicar las medidas clínicas actuales estándar para tratar el shock.

Existe el riesgo de trombosis o coagulación intravascular diseminada cuando los pacientes con deficiencia congénita o adquirida son tratados con complejo de protrombina humana, particularmente con dosis repetidas. El riesgo puede ser mayor en el tratamiento de la deficiencia aislada del factor VII, debido a que los otros factores de la coagulación dependientes de la vitamina K, con vidas medias más prolongadas, se pueden acumular hasta niveles considerablemente más altos a los normales. Los pacientes que reciban complejo de protrombina humana deben monitorearse estrechamente en busca de signos o síntomas de coagulación intravascular diseminada o trombosis.

Debido al riesgo de complicaciones tromboembólicas, se debe monitorear estrechamente a los pacientes que reciben Beriplex y que tengan historial de enfermedad cardíaca coronaria o infarto de miocardio, a pacientes con enfermedad hepática, a pacientes en el per- o postoperatorio, a neonatos o a pacientes con riesgo de fenómenos tromboembólicos o de coagulación intravascular diseminada o deficiencia simultánea de inhibidor. En cada una de estas situaciones, el beneficio potencial del tratamiento con Beriplex se debe sopesar contra el riesgo potencial de tales complicaciones.

En pacientes con coagulación intravascular diseminada, podría ser necesario, bajo ciertas circunstancias, sustituir los factores de la coagulación del complejo de protrombina. Sin embargo, esta sustitución sólo podría realizarse después de finalizado el estado de consunción (por ejemplo, por tratamiento de la causa subyacente con normalización persistente del nivel de antitrombina III).

Al revertir los antagonistas de la vitamina K, los pacientes se exponen al riesgo tromboembólico de la enfermedad subyacente. El reinicio de la anticoagulación debe considerarse cuidadosamente tan pronto como sea posible.

Las reacciones adversas pueden incluir el desarrollo de trombocitopenia inducida por heparina, tipo II (TIH, tipo II). Los signos característicos de la TIH son un descenso del conteo de plaquetas > 50 por ciento y/o la ocurrencia de complicaciones tromboembólicas nuevas o inexplicables durante la terapia con heparina. El inicio generalmente ocurre de 4 a 14 días después de iniciada la terapia con heparina, pero podría ocurrir en el transcurso de 10 horas en pacientes expuestos recientemente a heparina (en los 100 días previos).

Se ha reportado síndrome nefrótico en casos individuales después de intento de inducción de tolerancia inmunológica en pacientes hemofílicos B con inhibidores al factor IX y antecedentes de reacción alérgica.

Acta No. 20 de 2021 SEMNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

No se cuenta con datos sobre el uso de Beriplex en caso de sangrado perinatal debido a deficiencia de vitamina K en neonatos.

Beriplex contiene hasta 343 mg de sodio (aproximadamente 15 mmol) por 100 ml. Esto debe tomarse en cuenta en pacientes bajo una dieta controlada en sodio.

Seguridad viral

Las medidas estándares para evitar infecciones resultado del uso de productos medicinales preparados a partir de sangre o plasma humanos incluyen la selección de donadores, el análisis de donaciones individuales y pools de plasma con marcadores específicos de infección y la inclusión de pasos de fabricación efectivos para la inactivación/remoción de virus. A pesar de esto, cuando se administran productos medicinales preparados a partir de sangre o plasma humanos no puede excluirse por completo la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos. Esto también es válido para virus desconocidos o emergentes y otros patógenos.

Las medidas adoptadas se consideran efectivas para los virus encapsulados, como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis B (VHB), el virus de la Hepatitis C (VHC) y los virus no encapsulados de la hepatitis A y el parvovirus B19.

Deberá considerarse la vacunación adecuada (hepatitis A y B) en pacientes que reciban de manera frecuente/repetida productos de complejo de protrombina derivados de plasma humano.

Se recomienda encarecidamente que cada vez que se administre Beriplex a un paciente, se registre el nombre y número de lote del producto, a fin de establecer un vínculo entre el paciente y el lote de producto.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Muy raramente se han observado reacciones alérgicas o de tipo anafiláctico, mismas que incluyen reacciones anafilácticas severas.

La terapia de remplazo puede conducir a la formación de anticuerpos en la circulación que inhiban a uno o más factores del complejo de protrombina humana. Si dichos inhibidores estuvieran presentes, la condición se manifestará como una respuesta clínica escasa. En tales casos, se recomienda contactar a un centro especializado en hemofilia para buscar asesoría. Se han observado reacciones anafilácticas en pacientes con anticuerpos a los factores contenidos en Beriplex.

Comúnmente se ha observado un incremento en la temperatura corporal.

Existe el riesgo de episodios tromboembólicos después de la administración de complejo de protrombina humana.

Lista tabulada de reacciones adversas a Beriplex

Las siguientes reacciones adversas se basan en datos de estudios clínicos, la experiencia post comercialización, así como en la literatura científica.

La tabla presentada a continuación se basa en la Clasificación MedDRA por Órganos y Sistemas (SOC y Nivel de Término Preferido). Las frecuencias se basan en datos de estudios clínicos, de acuerdo con la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$);

Acta No. 20 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$); muy raras ($< 1/10,000$) o desconocidas (no se pueden estimar a partir de los datos disponibles).

Estándar MedDRA Clase Órgano Sistema	Reacción adversa al medicamento por PT	Frecuencia
Trastornos vasculares y otros SOC	Eventos tromboembólicos*	frecuentes
Trastornos de la sangre y el sistema linfático	Coagulación intravascular diseminada	se desconoce
Trastornos del sistema inmune	Hipersensibilidad o reacciones alérgicas	poco frecuentes
	Reacciones anafilácticas, incluyendo shock anafiláctico	se desconoce
	Desarrollo de anticuerpos	se desconoce
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	frecuentes
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Elevación de la temperatura corporal	frecuentes

*incluyendo casos con resultado fatal

Sobre la seguridad en cuanto a agentes transmisibles.

Población pediátrica

No existen datos disponibles sobre el uso de Beriplex en la población pediátrica.

Reporte de sospecha de reacciones adversas

Reportar la sospecha de reacciones adversas después de que un medicamento ha sido autorizado es importante. Esto permite el monitoreo continuo del equilibrio de beneficio/riesgo del medicamento.

A los profesionales del cuidado de la salud se les pide que reporten todas las sospechas de reacción adversa.

Interacciones:

Los productos de complejo de protrombina humana neutralizan el efecto del tratamiento con antagonistas de la vitamina K, pero se desconocen las interacciones con otros productos medicinales.

Al realizar pruebas de coagulación que sean sensibles a la heparina en pacientes que reciban dosis altas de complejo de protrombina humana, se debe considerar la heparina contenida en el producto administrado.

Vía de administración: Intravenosa

Acta No. 20 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Dosificación y Grupo etario:

Posología

A continuación se proporcionan únicamente lineamientos generales para establecer la dosis. El tratamiento debe iniciarse bajo la supervisión de un médico experimentado en el tratamiento de los trastornos de la coagulación. La dosis y duración de la terapia de sustitución dependen de la indicación para el tratamiento, la severidad del trastorno, de la ubicación y del grado del sangrado y del cuadro clínico del paciente.

La cantidad y la frecuencia de la administración se deben calcular de manera individual para cada paciente. Los intervalos de dosis se deben adaptar a las distintas vidas medias circulantes de los factores de coagulación respectivos en el complejo de protrombina. Los requerimientos de dosis individuales sólo pueden identificarse con base en determinaciones periódicas de los niveles plasmáticos individuales de los factores de la coagulación de interés, o con base en pruebas globales de los niveles de complejo de protrombina (INR, prueba de Quick) y con monitoreo continuo de la condición clínica del paciente.

En caso de intervenciones quirúrgicas mayores, es esencial un monitoreo preciso de la terapia de sustitución por medio de ensayos de la coagulación (ensayos específicos de los factores de la coagulación y/o pruebas globales para determinar los niveles del complejo de protrombina).

- Sangrado y profilaxis perioperatoria de sangrados durante el tratamiento con medicamentos antagonistas de la vitamina K

La dosis dependerá del INR (Rango Internacional Normalizado) antes del tratamiento y del INR que se desea alcanzar. El INR previo al tratamiento se debe medir lo más cercanamente posible al momento de la dosis, a fin de poder calcular la dosis adecuada de Beriplex. En la siguiente tabla se proporcionan dosis aproximadas (ml/kg de peso corporal del producto reconstituido y UI de Factor IX/kg de peso corporal) requeridas para la normalización del INR (por ejemplo, ≤ 1.3) a diferentes niveles iniciales de INR.

INR previo al tratamiento	2.0 - 3.9	4.0 - 6.0	> 6.0
Dosis aproximada ml/kg de peso corporal	1	1.4	2
Dosis aproximada UI (Factor IX)/kg de peso corporal	25	35	50

La dosis se basa en el peso corporal, sin rebasar los 100 kg. En el caso de pacientes que pesen más de 100 kg, la dosis única máxima (UI de Factor IX) no debe, en consecuencia, rebasar las 2500 UI para un INR de 2.0 - 3.9, las 3500 UI para un INR de 4.0 - 6.0 y las 5000 UI para un INR de > 6.0.

La corrección del deterioro de la hemostasia inducido por los antagonistas de la vitamina K se alcanza aproximadamente a los 30 minutos después de la inyección. Se debe considerar la administración simultánea de vitamina K en pacientes que reciben Beriplex para revertir urgentemente a los antagonistas de la vitamina K, ya que la vitamina K por lo general surte efecto en el transcurso de 4 - 6 horas. La administración de dosis repetidas de Beriplex en pacientes que requieran revertir con urgencia el tratamiento con antagonistas de la vitamina K no está respaldada por datos clínicos y, en consecuencia, no se recomienda.

Estas recomendaciones se basan en datos de estudios clínicos con un número limitado de sujetos.



Por tal motivo, la recuperación y duración del efecto pueden variar, siendo obligatorio monitorear el nivel de INR durante el tratamiento.

- Sangrados y profilaxis perioperatoria en deficiencia congénita de cualquiera de los factores de la coagulación dependientes de la vitamina K cuando no haya disponibles productos de factores específicos de la coagulación.

El cálculo de la dosis requerida de concentrado de complejo de protrombina se basa en datos de estudios clínicos:

- 1 UI de factor IX por kg de peso corporal puede incrementar la actividad plasmática del factor IX en 1.3% (0.013 UI/ml) respecto de la actividad normal.
- 1 UI de factor VII por kg de peso corporal incrementa la actividad plasmática del factor VII en 1.7% (0.017 UI/ml) respecto de la actividad normal.
- 1 UI de factor II por kg de peso corporal incrementa la actividad plasmática del factor II en 1.9% (0.019 UI/ml) respecto de la actividad normal.
- 1 UI de factor X por kg de peso corporal incrementa la actividad plasmática del factor X en 1.9% (0.019 UI/ml) respecto de la actividad normal.

La dosis de un factor específico administrado se expresa en Unidades Internacionales (UI), las cuales se relacionan con el estándar en vigor de la OMS para cada factor. La actividad plasmática de un factor de la coagulación en específico se expresa ya sea como porcentaje (respecto del plasma normal) o en Unidades Internacionales (respecto del estándar internacional para el factor de la coagulación en específico).

Una Unidad Internacional (UI) de actividad de un factor de la coagulación equivale a la cantidad contenida en un ml de plasma humano normal.

Por ejemplo, el cálculo de la dosis requerida de factor X se basa en el hallazgo de que 1 Unidad Internacional (UI) de factor X por kg de peso corporal eleva la actividad plasmática del factor X en 0.019 UI/ml.

La dosis requerida se determina usando la siguiente fórmula:

Unidades requeridas = peso corporal [kg] x incremento deseado de factor X [UI/ml] x 53
donde 53 (ml/kg) es el valor recíproco de la recuperación estimada.

Observar que el cálculo se basa en datos de pacientes que reciben antagonistas de la vitamina K. Un cálculo basado en datos de sujetos sanos proporcionaría un estimado más bajo de la dosis requerida.

Si se conoce la recuperación individual, dicho valor debe usarse en el cálculo.

Existe información específica disponible de producto proveniente de estudios clínicos en voluntarios sanos (N = 15), sobre la reversión del tratamiento de antagonista de la vitamina K para sangrado mayor agudo o profilaxis perioperatoria de sangrado (N = 98, N = 43).

Población pediátrica

La seguridad y eficacia de Beriplex en niños y adolescentes no se ha establecido todavía en estudios clínicos controlados.

Población de edad avanzada

La posología y el método de administración en pacientes de edad avanzada (> 65 años) son equivalentes a lo indicado en las recomendaciones generales.

Método de administración

Acta No. 20 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las instrucciones sobre la reconstitución del medicamento antes de su administración se indican en la sección 6.6. La solución reconstituida se debe administrar por vía intravenosa (no más de 3 UI/kg/min, máx. 210 UI/min, aproximadamente 8 ml/minuto).

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 25/06/2020, allegado mediante radicado No. 20211164860 / 20211163532 / 20211164990
- Información para prescribir versión 25/06/2020, allegado mediante radicado No. 20211164860 / 20211163532 / 20211164990
- Declaración sucinta allegado mediante radicado No. 20211164860 / 20211163532 / 20211164990
- Instructivo de uso allegado mediante radicado No. 20211164860 / 20211163532 / 20211164990

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, laboratorio Físicoquímico de Productos Farmacéuticos y otras Tecnologías y laboratorio de Productos Biológicos, los cuales serán especificados en el acto administrativo.

3.2.3. YUFLYMA®

Expediente : 20209185
Radicado : 20211166785
Fecha : 20/08/2021
Interesado : Celltrion Healthcare CO. LTD

Composición:
Cada 0.4 mL contiene 40 mg de Adalimumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Artritis reumatoide

Yuflyma en combinación con metotrexato, está indicado para:

- el tratamiento de la artritis reumatoide activa de moderada a grave en pacientes adultos cuando la respuesta a los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad, incluido metotrexato, ha sido insuficiente.
- el tratamiento de la artritis reumatoide grave, activa y progresiva en adultos no tratados previamente con metotrexato.

Yuflyma pueden ser administrado en monoterapia en caso de intolerancia al metotrexato o cuando el tratamiento continuado con metotrexato es inapropiado.

Acta No. 20 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Adalimumab ha demostrado reducir la tasa de progresión del daño articular según lo medido por rayos X y mejorar el rendimiento físico, cuando se administra en combinación con metotrexato.

Artritis idiopática juvenil

Artritis idiopática juvenil poliarticular

Yuflyma en combinación con metotrexato está indicado para el tratamiento de la artritis idiopática juvenil poliarticular activa, en los pacientes de 2 años de edad que hayan tenido una respuesta inadecuada a uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME). Yuflyma puede ser administrado como monoterapia en caso de intolerancia al metotrexato o cuando el tratamiento continuado con metotrexato es inapropiado. Adalimumab no se ha estudiado en pacientes de menos de 2 años.

Artritis asociada a entesitis

Yuflyma está indicado para el tratamiento de la artritis asociada a entesitis activa en los pacientes a partir de 6 años de edad que hayan tenido una respuesta inadecuada o que sean intolerantes al tratamiento convencional.

Espondiloartritis axial

Espondilitis anquilosante (EA)

Yuflyma está indicado para el tratamiento de adultos con espondilitis anquilosante activa grave que presentan una respuesta insuficiente al tratamiento convencional.

Espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de EA

Yuflyma está indicado para el tratamiento de adultos con espondiloartritis axial grave sin evidencia radiográfica de EA, pero con signos objetivos de inflamación por un aumento de la PCR y/o RMN, que hayan tenido una respuesta inadecuada o que sean intolerantes a los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE).

Artritis psoriásica

Yuflyma está indicado para el tratamiento de la artritis psoriásica activa y progresiva en adultos cuando la respuesta al tratamiento previo con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad haya sido insuficiente.

Adalimumab ha demostrado reducir la tasa de progresión del daño articular periférica según lo medido por rayos X en los pacientes con subtipos poliarticulares simétricos de la enfermedad y mejorar el rendimiento físico.

Psoriasis

Yuflyma está indicado para el tratamiento de la psoriasis en placas crónica de moderada a grave en pacientes adultos que sean candidatos para una terapia sistémica.

Psoriasis en placas pediátrica

Yuflyma está indicado para el tratamiento de la psoriasis en placas crónica grave en los niños y adolescentes a partir de los 4 años de edad que hayan tenido una respuesta inadecuada o sean candidatos inapropiados para tratamiento tópico y fototerapias.

Acta No. 20 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Hidrosadenitis supurativa (HS)

Yuflyma está indicado para el tratamiento de la hidrosadenitis supurativa (acné inverso) activa de moderada a grave en adultos y adolescentes a partir de 12 años de edad con una respuesta inadecuada a la terapia sistémica convencional HS.

Enfermedad de Crohn

Yuflyma está indicado para el tratamiento de la enfermedad de Crohn activa de moderada a grave, en pacientes adultos que no hayan respondido a pesar de un ciclo completo y adecuado de tratamiento con corticoesteroides o inmunodepresores; o que no toleren o tengan contraindicaciones médicas para dichas terapias.

Enfermedad de Crohn pediátrica

Yuflyma está indicado para el tratamiento de la enfermedad de Crohn activa de moderada a grave en pacientes pediátricos (a partir de 6 años de edad) que presenten una respuesta insuficiente al tratamiento convencional incluyendo el tratamiento nutricional principal y un corticoesteroide o un inmunomodulador, o que no toleren o tengan contraindicaciones para dichos tratamientos.

Colitis ulcerosa

Yuflyma está indicado para el tratamiento de la colitis ulcerosa activa, de moderada a grave, en pacientes adultos que hayan tenido una respuesta insuficiente al tratamiento convencional, incluidos corticoesteroides y 6 mercaptopurina (6-MP) o azatioprina (AZA), o que no toleren o tengan contraindicaciones médicas para dichas terapias.

Colitis ulcerosa pediátrica

Yuflyma está indicado para el tratamiento de la colitis ulcerosa activa de moderada a grave en pacientes pediátricos (a partir de 6 años) que han presentado una respuesta insuficiente al tratamiento convencional con corticoesteroides y/o 6-mercaptopurina (6-MP) o azatioprina (AZA), o que son intolerantes o están contraindicados para dichos tratamientos.

Uveítis

Yuflyma está indicado para el tratamiento de la panuveitis intermedia, posterior y no infecciosa en pacientes adultos que hayan tenido una respuesta inadecuada a los corticoesteroides, en los pacientes con necesidad de ahorradores de corticosteroides, o en los que el tratamiento con corticoesteroides sea inapropiado.

Uveítis pediátrica

Yuflyma está indicado para el tratamiento de uveítis anterior no infecciosa crónica pediátrica en pacientes a partir de 2 años de edad que hayan tenido una respuesta inadecuada o sean intolerantes a la terapia convencional, o en los que la terapia convencional sea inapropiada.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes

Tuberculosis activa u otras infecciones graves como la sepsis, y las infecciones oportunistas

Insuficiencia cardíaca de moderada a grave (NYHA clase III/IV)

Precauciones y advertencias:

Acta No. 20 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trazabilidad

Para mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, deben recogerse claramente la denominación y el número de lote del producto administrado.

Infecciones

Los pacientes que toman antagonistas del TNF son más susceptibles a infecciones graves. El deterioro de la función pulmonar puede aumentar el riesgo de desarrollar infecciones. Por consiguiente, se debe vigilar de cerca a los pacientes para detectar infecciones, incluida la tuberculosis, antes, durante y después del tratamiento con Yuflyma. Dado que la eliminación de adalimumab puede llevar hasta cuatro meses, la vigilancia debe continuar durante todo este periodo.

El tratamiento con Yuflyma no se debe iniciar en pacientes con infecciones activas, incluidas las infecciones crónicas o localizadas, hasta que la infección esté controlada. En los pacientes que han estado expuestos a la tuberculosis y los pacientes que han viajado a zonas de alto riesgo de tuberculosis o micosis endémicas, como la histoplasmosis, la coccidioidomicosis o la blastomicosis, se debe considerar el riesgo y los beneficios del tratamiento con Yuflyma antes de iniciar el tratamiento (ver Otras infecciones oportunistas).

Los pacientes que desarrollen una nueva infección mientras están en tratamiento con Yuflyma deben ser vigilados de cerca y someterse a una evaluación diagnóstica completa. La administración de Yuflyma se debe interrumpir si un paciente desarrolla una nueva infección grave o sepsis, y debe iniciarse un tratamiento antimicrobiano o antifúngico apropiado hasta que se controle la infección. Los médicos deben tener precaución al considerar el uso de Yuflyma en pacientes con antecedentes de infección recurrente o con afecciones subyacentes que puedan predisponer a los pacientes a las infecciones, incluido el uso de inmunodepresores concomitantes.

Infecciones graves

Se han notificado infecciones graves, como la sepsis, debido a infecciones bacterianas, micobacterianas, fúngicas invasivas, parasitarias, víricas u otras infecciones oportunistas como la listeriosis, la legionelosis y la neumocistis en pacientes que reciben adalimumab. Otras infecciones graves observadas en los ensayos clínicos incluyen neumonía, pielonefritis, artritis séptica y septicemia. Se ha notificado hospitalizaciones o desenlaces mortales asociados a las infecciones.

Tuberculosis

La tuberculosis, incluida la reactivación y la nueva aparición de tuberculosis, se ha notificado en pacientes que reciben adalimumab. Los informes incluían casos de tuberculosis pulmonar y extrapulmonar (es decir, diseminada).

Antes de iniciar el tratamiento con Yuflyma, todos los pacientes deben ser evaluados para detectar una infección de tuberculosis activa o inactiva ("latente"). Esta evaluación debe incluir una evaluación médica detallada de los antecedentes de tuberculosis del paciente o de una posible exposición previa a personas con tuberculosis activa y del tratamiento inmunodepresor anterior o actual. Se deben realizar pruebas de selección adecuadas (es decir, prueba cutánea de tuberculina y radiografía de tórax) en todos los pacientes (pueden aplicarse las recomendaciones locales). Se recuerda a los médicos prescriptores el riesgo de obtener resultados falsos negativos en la prueba cutánea de la tuberculina, especialmente en pacientes gravemente enfermos o inmunodeprimidos.

Si se diagnostica una tuberculosis activa, no se debe iniciar el tratamiento con Yuflyma.

Acta No. 20 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En todas las situaciones que se describen a continuación, el equilibrio entre los beneficios y los riesgos del tratamiento se debe considerar muy detenidamente.

Si se sospecha que existe una tuberculosis latente, se debe consultar a un médico con experiencia en el tratamiento de la tuberculosis.

Si se diagnostica una tuberculosis latente, debe iniciarse un tratamiento adecuado con un tratamiento profiláctico antituberculoso antes de iniciar Yuflyma, y de conformidad con las recomendaciones locales.

También se debe considerar la posibilidad de utilizar el tratamiento profiláctico antituberculoso antes de la iniciación de Yuflyma en pacientes con varios o importantes factores de riesgo de tuberculosis, a pesar de que la prueba de la tuberculosis sea negativa, y en pacientes con antecedentes de tuberculosis latente o activa en los que no se pueda confirmar un tratamiento adecuado.

A pesar del tratamiento profiláctico de la tuberculosis, se han producido casos de tuberculosis reactivada en pacientes tratados con adalimumab. Algunos pacientes que han sido tratados con éxito por tuberculosis activa han vuelto a desarrollar tuberculosis mientras eran tratados con adalimumab.

Se debe aconsejar a los pacientes que busquen asesoramiento médico si durante o después del tratamiento con Yuflyma aparecen signos o síntomas que sugieran una infección de tuberculosis (p. ej., tos persistente, emaciación/pérdida de peso, fiebre de bajo grado, apatía).

Otras infecciones oportunistas

Se han observado infecciones oportunistas, incluidas infecciones micóticas invasivas, en pacientes que reciben adalimumab. Estas infecciones no se han reconocido sistemáticamente en los pacientes que toman antagonistas del TNF, lo que ha dado lugar a retrasos en el tratamiento adecuado, que a veces ha conllevado resultados mortales.

En el caso de los pacientes que presenten signos y síntomas como fiebre, malestar, pérdida de peso, sudores, tos, disnea o infiltraciones pulmonares u otras enfermedades sistémicas graves con o sin choque concomitante, se debe sospechar una infección micótica invasiva y debe interrumpirse inmediatamente la administración de Yuflyma. El diagnóstico y la administración de la terapia antimicótica empírica en estos pacientes debe hacerse en consulta con un médico experto en el cuidado de pacientes con infecciones micóticas invasivas.

Reactivación de la hepatitis B

La reactivación de la hepatitis B se ha producido en pacientes que reciben un antagonista del TNF, incluido adalimumab, que son portadores crónicos de este virus (es decir, con antígeno de superficie positivo).

Algunos casos han tenido un resultado mortal. Los pacientes deben ser examinados para detectar una infección de VHB antes de iniciar el tratamiento con Yuflyma. En los pacientes que dan positivo para infección por la hepatitis B, se recomienda consultar con un médico con experiencia en el tratamiento de la hepatitis B.

Los portadores del VHB que requieren tratamiento con Yuflyma deben ser vigilados de cerca para detectar signos y síntomas de infección activa por VHB a lo largo del tratamiento y durante varios meses tras la finalización del mismo. No se dispone de datos adecuados sobre el tratamiento de pacientes portadores del VHB con tratamiento antivírico junto con el tratamiento antagonista del TNF para evitar la reactivación del VHB. En los pacientes que desarrollen una reactivación del VHB, se debe suspender Yuflyma e iniciar un tratamiento antivírico eficaz con un tratamiento de apoyo adecuado.

Acta No. 20 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Efectos neurológicos

Los antagonistas del TNF, incluido adalimumab, se han asociado en raras ocasiones con la nueva aparición o la exacerbación de los síntomas clínicos o los indicios radiográficos de la enfermedad desmielinizante del sistema nervioso central, incluida la esclerosis múltiple y la neuritis óptica, y la enfermedad desmielinizante periférica, incluido el síndrome de Guillain-Barré. Los médicos prescriptores deben actuar con cautela al considerar el uso de Yuflyma en pacientes con trastornos de desmielinización del sistema nervioso central o periférico preexistentes o de reciente aparición; se debe considerar la posibilidad de suspender el uso de Yuflyma si se desarrolla alguno de esos trastornos. Se sabe que existe una asociación entre la uveítis intermedia y los trastornos de desmielinización central. Se debe realizar una evaluación neurológica en los pacientes con uveítis intermedia no infecciosa antes de iniciar el tratamiento con Yuflyma y regularmente durante el tratamiento para evaluar la existencia o el desarrollo de trastornos de desmielinización central.

Reacciones alérgicas

Las reacciones alérgicas graves relacionadas con adalimumab fueron poco frecuentes durante los ensayos clínicos. Las reacciones alérgicas no graves relacionadas con adalimumab fueron poco frecuentes durante los ensayos clínicos. Se han recibido notificaciones de reacciones alérgicas graves, incluida la anafilaxia, tras la administración de adalimumab. Si se produce una reacción anafiláctica u otra reacción alérgica grave, se debe interrumpir inmediatamente la administración de Yuflyma e iniciarse el tratamiento adecuado.

Inmunodepresión

En un estudio de 64 pacientes con artritis reumatoide que fueron tratados con adalimumab, no hubo pruebas de depresión de hipersensibilidad retardada, depresión de los niveles de inmunoglobulina o cambio en la enumeración de células efectoras T, B, NK, monocitos/macrófagos y neutrófilos.

Neoplasias malignas y trastornos linfoproliferativos

En las partes controladas de los ensayos clínicos de los antagonistas del TNF, se han observado más casos de neoplasias malignas, incluido el linfoma, entre los pacientes que reciben un antagonista del TNF comparado con los pacientes de control. Sin embargo, la incidencia fue poco frecuente. En el marco de la poscomercialización, se han notificado casos de leucemia en pacientes tratados con un antagonista del TNF.

Existe un mayor riesgo de fondo de linfoma y leucemia en los pacientes de artritis reumatoide con una enfermedad inflamatoria de larga duración y muy activa, lo que complica la estimación del riesgo. Con los conocimientos actuales, no se puede excluir un posible riesgo de desarrollo de linfomas, leucemia y otras neoplasias malignas en pacientes tratados con un antagonista del TNF.

Se han notificado casos de tumores malignos, algunos mortales, en niños, adolescentes y adultos jóvenes (hasta 22 años de edad) tratados con antagonistas del TNF (inicio de la terapia $\leq$ 18 años de edad), incluido adalimumab en el entorno poscomercialización. Aproximadamente la mitad de los casos fueron los linfomas.

Los demás casos representaban una variedad de diferentes neoplasias malignas e incluían neoplasias malignas poco frecuentes, generalmente asociadas a la inmunodepresión. No se puede excluir el riesgo de que se desarrollen neoplasias en niños y adolescentes tratados con antagonistas del TNF.

Acta No. 20 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se han identificado raros casos de linfoma hepatoesplénico de linfocitos T poscomercialización en pacientes tratados con adalimumab. Este tipo raro de linfoma de linfocitos T tiene un curso de enfermedad muy agresivo y suele ser mortal. Algunos de estos linfomas hepatoesplénicos de linfocitos T con adalimumab se han presentado en pacientes adultos jóvenes en tratamiento concomitante con azatioprina o 6-mercaptopurina utilizada para la enfermedad inflamatoria intestinal. Debe examinarse detenidamente el posible riesgo que supone la combinación de azatioprina o 6-mercaptopurina y Yuflyma. No puede excluirse el riesgo de que se desarrolle un linfoma hepatoesplénico de linfocitos T en pacientes tratados con Yuflyma.

No se han realizado estudios que incluyan a pacientes con antecedentes de neoplasia maligna o en los que se continúe el tratamiento con adalimumab tras el desarrollo de la neoplasia maligna. Por lo tanto, debe tenerse más cuidado al considerar el tratamiento con Yuflyma de estos pacientes.

Todos los pacientes, y en particular los pacientes con antecedentes médicos de tratamiento inmunodepresor extensivo o los pacientes de psoriasis con antecedentes de tratamiento con PUVA deben ser examinados para detectar la presencia de cáncer de piel no melanomatoso antes y durante el tratamiento con Yuflyma.

También se han notificado casos de melanoma y carcinoma de células de Merkel en pacientes tratados con antagonistas del TNF, incluido adalimumab.

En un ensayo clínico exploratorio para evaluar el uso de otro con antagonistas de factor, infliximab, en pacientes con moderada a grave de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) se notificaron más neoplasias malignas, principalmente en el pulmón o la cabeza y el cuello, en los pacientes tratados con infliximab comparado con los pacientes de control. Todos los pacientes tenían un historial de ser grandes fumadores. Por lo tanto, se debe tener cuidado al usar cualquier antagonista del TNF en pacientes con EPOC, así como en pacientes con mayor riesgo de neoplasia maligna por fumar mucho.

Con los datos actuales no se sabe si el tratamiento con adalimumab influye en el riesgo de desarrollar displasia o cáncer de colon. Todos los pacientes con colitis ulcerosa que corren un mayor riesgo de padecer displasia o carcinoma de colon (por ejemplo, los pacientes con colitis ulcerosa de larga duración o colangitis esclerosante primaria), o que hayan tenido un historial previo de displasia o carcinoma de colon deben ser sometidos a exámenes de detección de displasia a intervalos regulares antes del tratamiento y durante todo el curso de su enfermedad. Esta evaluación debe incluir una colonoscopia y biopsias según las recomendaciones locales.

Reacciones hematológicas

Informes muy poco frecuentes de pancitopenia, incluyendo anemia aplásica se han notificado con antagonistas del TNF. Se han notificado efectos adversos del sistema hematológico, incluida la citopenia de importancia médica (p. ej., trombocitopenia, leucopenia) con adalimumab. Se debe aconsejar a todos los pacientes que busquen atención médica inmediata si desarrollan signos y síntomas que sugieran la existencia de discrasias sanguíneas (p. ej., fiebre persistente, moretones, hemorragias, palidez) mientras están en Yuflyma. Se debe considerar la posibilidad de suspender el tratamiento con Yuflyma en pacientes con anomalías hematológicas significativas confirmadas.

Vacunaciones

En un estudio realizado en 226 adultos con artritis reumatoide tratados con adalimumab o placebo se observaron respuestas de anticuerpos similares a la vacuna neumocócica estándar de 23 valencias y a la vacuna del virus trivalente de la gripe. No hay datos

Acta No. 20 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



disponibles sobre la transmisión secundaria de infección por vacunas atenuadas en los pacientes que reciben adalimumab.

Se recomienda que los pacientes pediátricos, si es posible, se pongan al día con todas las vacunaciones de acuerdo con las directrices de vacunación actuales antes de iniciar el tratamiento de Yuflyma.

Los pacientes en Yuflyma pueden recibir las vacunas concomitantes, excepto para las vacunas vivas. La administración de vacunas vivas (p. ej., vacuna BCG) para lactantes expuestos a adalimumab en el útero no se recomienda para 5 meses después de la última inyección de adalimumab de la madre durante el embarazo.

Insuficiencia cardíaca congestiva

En un ensayo clínico con otro antagonista del TNF se ha observado un empeoramiento de la insuficiencia cardíaca congestiva y un aumento de la mortalidad debido a la insuficiencia cardíaca congestiva. Los casos de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca congestiva han sido notificados también en pacientes que reciben adalimumab. Yuflyma debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca leve (clase I/II de la NYHA). Yuflyma está contraindicado en insuficiencia cardíaca moderada o grave. El tratamiento con Yuflyma debe suspenderse en pacientes que desarrollan nuevos síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva o presentan un empeoramiento de estos.

Procesos autoinmunes

El tratamiento con Yuflyma puede provocar la formación de anticuerpos autoinmunes. Se desconocen los efectos del tratamiento a largo plazo con adalimumab en el desarrollo de enfermedades autoinmunes. Si un paciente desarrolla síntomas indicativos de un síndrome parecido al lupus tras el tratamiento con Yuflyma y es positivo para los anticuerpos contra el ADN de doble cadena, no se le debe administrar más tratamiento con Yuflyma.

Administración simultánea de FARME biológicos o antagonistas del TNF

En estudios clínicos se observaron infecciones graves con el uso simultáneo de anakinra y otro antagonista del TNF, etanercept, sin mayor beneficio clínico comparado con etanercept solo. Debido a la naturaleza de los efectos adversos observados con la combinación de etanercept y el tratamiento con anakinra, toxicidades similares también puede ser el resultado de la combinación de anakinra y otros antagonistas del TNF. Por lo tanto, no se recomienda la combinación de adalimumab y anakinra.

La administración concomitante de adalimumab con otros FARME biológicos (p. ej., anakinra, abatacept) u otros antagonistas del TNF no se recomienda debido a un posible aumento del riesgo de infecciones, incluidas infecciones graves y otras posibles interacciones farmacológicas.

Cirugía

La experiencia en materia de seguridad de los procedimientos quirúrgicos en pacientes tratados con adalimumab es limitada. La semivida larga de adalimumab debe tomarse en consideración si se planifica un procedimiento quirúrgico. Un paciente que requiera cirugía mientras esté con Yuflyma debe ser vigilado de cerca para detectar infecciones, y se deben tomar las medidas adecuadas. La experiencia en materia de seguridad de los pacientes que se someten a una artroplastia mientras reciben adalimumab es limitada.

Obstrucción en el intestino delgado

Acta No. 20 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La falta de respuesta al tratamiento de la enfermedad de Crohn puede indicar la presencia de una estenosis fibrótica fija que puede requerir tratamiento quirúrgico. Los datos disponibles sugieren que adalimumab no empeora o causar estenosis.

Pacientes de edad avanzada

La frecuencia de las infecciones graves entre los sujetos mayores de 65 años tratados con adalimumab (3,7 %) fue superior a la de los menores de 65 años (1,5 %). Algunos de estos tuvieron un desenlace mortal.

Se debe prestar especial atención al riesgo de infección al tratar a personas de edad avanzada.

Población pediátrica

Consulte Vacunaciones más arriba.

Contenido de sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por cada dosis de 0,4 ml; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Adalimumab se ha estudiado en 9506 pacientes en ensayos pivotaes controlados y abiertos durante un periodo de hasta 60 meses o más. Estos ensayos incluyeron a pacientes con artritis reumatoide con enfermedad a corto y largo plazo, artritis idiopática juvenil (artritis idiopática juvenil poliarticular y artritis asociada a entesitis), así como espondiloartritis axial (espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial sin pruebas radiográficas de EA), artritis psoriásica, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, psoriasis, hidrosadenitis supurativa y pacientes con uveítis. En los estudios controlados pivotaes participaron 6.089 pacientes que recibieron adalimumab y 3.801 pacientes que recibieron placebo o un comparador activo durante el periodo controlado.

La proporción de pacientes que interrumpieron el tratamiento debido a efectos adversos durante la porción doble ciego y controlada de los estudios fundamentales fue del 5,9 % en el caso de los pacientes que tomaron adalimumab y del 5,4 % en el caso de los pacientes tratados como control.

Las reacciones adversas más frecuentes son las infecciones (como la nasofaringitis, la infección de las vías respiratorias altas y la sinusitis), reacciones en el lugar de la inyección (eritema, picor, hemorragia, dolor o hinchazón), dolor de cabeza y dolor musculoesquelético.

Se han descrito reacciones adversas graves para adalimumab. Los antagonistas del TNF, como adalimumab, afectan el sistema inmunitario y su uso puede afectar a la defensa del cuerpo contra las infecciones y el cáncer.

Con el uso de adalimumab, también se han descrito infecciones mortales y potencialmente mortales (como la sepsis, las infecciones oportunistas y la tuberculosis) y la reactivación del VHB y de diversas neoplasias malignas (como la leucemia, el linfoma y el HSTCL).

También se han notificado graves reacciones hematológicas, neurológicas y autoinmunes. Entre ellas figuran notificaciones raras de pancitopenia, anemia aplásica, efectos de desmielinización central y periférica e informes de lupus, afecciones relacionadas con el lupus y el síndrome de Stevens-Johnson.

Población pediátrica

Acta No. 20 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

En general, los efectos adversos en pacientes pediátricos fueron similares en la frecuencia y el tipo a los observados en pacientes adultos.

Tabla de reacciones adversas

La siguiente lista de las reacciones adversas se basa en la experiencia de los ensayos clínicos y en la experiencia poscomercialización y se muestran por categoría de órgano, aparato o sistema y la frecuencia en la Tabla 7 a continuación:

- muy frecuentes (mayor o igual que 1/10);
- frecuente (mayor o igual que 1/100 a < 1/10);
- poco frecuentes (mayor o igual que 1/1000 a < 1/100);
- raras (mayor o igual que 1/10 000 a < 1/1000);
- y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada categoría de frecuencia. Se ha incluido la mayor frecuencia observada entre las diversas indicaciones.

Tabla 7 Efectos no deseados

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones*	Muy frecuentes	Infecciones del tracto respiratorio (incluyendo infecciones respiratorias del tracto inferior y superior, neumonía, sinusitis, faringitis, nasofaringitis y neumonía por herpesvirus)
	Frecuentes	Infecciones sistémicas (incluyendo sepsis, candidiasis y gripe), infecciones intestinales (incluyendo gastroenteritis viral), infecciones de la piel y tejidos blandos (incluyendo paroniquia, celulitis, impétigo, fascitis necrotizante y herpes zoster), infección de oídos, infecciones orales (incluyendo herpes simple, herpes oral e infecciones dentales), infecciones del tracto reproductor (incluyendo infección micótica vulvovaginal), infecciones del tracto urinario (incluyendo pielonefritis), infecciones fúngicas, infecciones de las articulaciones
	Poco frecuentes	Infecciones neurológicas (incluyendo meningitis viral), infecciones oportunistas y tuberculosis (incluyendo coccidiomycosis, histoplasmosis, infecciones por el complejo mycobacterium avium), infecciones bacterianas, infecciones oculares, diverticulitis ¹⁾
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)*	Frecuente	Cáncer de piel, excluido el melanoma (incluyendo carcinoma basocelular y carcinoma epidermoide), neoplasma benigno
	Poco frecuentes	Linfoma**, neoplasia de órganos sólidos (incluyendo cáncer de mama, neoplasia pulmonar y neoplasia tiroidea), melanoma**
	Raras	Leucemia ¹⁾
	Frecuencia no conocida	Linfoma hepatoesplénico de células T ¹⁾ carcinoma de células de Merkel (carcinoma neuroendocrino de la piel) ¹⁾ ,

		Sarcoma de Kaposi
Trastornos de la sangre y del sistema linfático*	Muy frecuente	Leucopenia (incluyendo neutropenia y agranulocitosis), anemia
	Frecuente	Leucocitosis, trombocitopenia
	Poco frecuentes	Púrpura trombocitopénica idiopática
	Raras	Pancitopenia
Trastornos del sistema inmunológico	Frecuente	Hipersensibilidad, alergias (incluyendo alergia estacional)
	Poco frecuentes	Sarcoidosis ¹⁾ , vasculitis
	Raras	Anafilaxia ¹⁾
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuente	Incremento de lípidos
	Frecuente	Hipopotasemia, incremento de ácido úrico, sodio plasmático anormal, hipocalcemia, hiperglucemia, hipofosfatemia, deshidratación
Trastornos psiquiátricos	Frecuente	Cambios de humor (incluyendo depresión), ansiedad, insomnio
Trastornos del sistema nervioso*	Muy frecuente	Cefalea
	Frecuente	Parestesia (incluyendo hipoestesia), migraña, compresión de la raíz nerviosa
	Poco frecuentes	Accidente cerebrovascular ¹⁾ , temblores, neuropatía
	Raras	Esclerosis múltiple, trastornos desmielinizantes (por ejemplo neuritis óptica, síndrome de Guillain-Barré) ¹⁾
Trastornos oculares	Frecuente	Alteración visual, conjuntivitis, blefaritis, hinchazón de los ojos

	Poco frecuentes	Diplopia
	Frecuente	Vértigo
Trastornos del oído y del laberinto	Poco frecuentes	Sordera, tinnitus
Trastornos cardíacos*	Frecuente	Taquicardia
	Poco frecuentes	Infarto de miocardio ⁽¹⁾ , arritmia, insuficiencia cardíaca congestiva
	Raras	Paro cardíaco
Trastornos vasculares	Frecuente	Hipertensión, rubor, hematomas
	Poco frecuentes	Aneurisma aórtico, oclusión vascular arterial, tromboflebitis.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos*	Frecuente	Asma, disnea, tos
	Poco frecuentes	Embolia pulmonar ⁽¹⁾ , enfermedad pulmonar intersticial, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, neumonitis, derrame pleural ⁽¹⁾
	Raras	Fibrosis pulmonar ⁽¹⁾
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuente	Dolor abdominal, náuseas y vómitos
	Frecuente	hemorragia gastrointestinal, dispepsia, enfermedad de reflujo gastroesofágico, síndrome del ojo seco
	Poco frecuentes	Pancreatitis, disfagia, edema facial
	Raras	Perforación intestinal ⁽¹⁾
Trastornos hepatobiliares*	Muy frecuente	Incremento de enzimas hepáticas
	Poco frecuentes	Colecistitis y colelitiasis, esteatosis hepática,



		incremento de la bilirrubina
	Raras	Hepatitis, reactivación de la hepatitis B ¹⁾ hepatitis autoinmune ¹⁾
	Frecuencia no conocida	Fallo hepático ¹⁾
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuente	Rash (incluyendo rash exfoliativo)
	Frecuente	Empeoramiento de la psoriasis existente o psoriasis de nueva aparición (incluyendo psoriasis pustulosa palmoplantar ¹⁾ , urticaria, aumento de moratones (incluyendo púrpura), dermatitis (incluyendo eccemas), onicoclasia, hiperhidrosis, alopecia ¹⁾ , prurito
	Poco frecuentes	Sudores nocturnos, cicatrices
	Raras	El eritema multiforme ¹⁾ , síndrome de Stevens-Johnson ¹⁾ , angioedema ¹⁾ , vasculitis cutánea ¹⁾ , reacción liquenoide en la piel ¹⁾
	Frecuencia no conocida	Empeoramiento de los síntomas de la dermatomiositis ¹⁾
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuente	Dolor musculoesquelético
	Frecuente	Espasmos musculares (incluyendo incrementos plasmáticos de la creatina fosfoquinasa)
	Poco frecuentes	Rabdomiólisis, lupus eritematoso sistémico
	Raras	Síndrome similar al lupus ¹⁾
Trastornos renales y urinarios	Frecuente	Insuficiencia renal, hematuria
	Poco frecuentes	Nocturia
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Poco frecuentes	Disfunción eréctil
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración*	Muy frecuente	Reacción en el lugar de la inyección (incluyendo en el lugar de la inyección)
	Frecuente	Dolor de pecho,

Acta No. 20 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

		edema, pirexia ¹⁾
	Poco frecuentes	Inflamación
Exploraciones complementarias*	Frecuente	Alteraciones en la coagulación y el sangrado (incluyendo prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activada), presencia de autoanticuerpos (incluyendo anticuerpos de ADN bicatenario), incremento de la lactato deshidrogenasa plasmática
	Frecuencia no conocida	Aumento de peso ²⁾
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Frecuente	Alteraciones de la cicatrización

* Se incluye información adicional en el inserto
** incluyendo los estudios de extensión abierta
1) incluidos datos de notificaciones espontáneas
2) El cambio medio de peso desde el inicio para adalimumab fue de entre 0,3 kg y 1,0 kg en las indicaciones en adultos en comparación con entre (menos) -0,4 kg y 0,4 kg para el placebo durante un período de tratamiento de 4-6 meses. También se ha observado un aumento de peso de 5-6 kg en estudios de extensión a largo plazo con exposiciones medias de aproximadamente 1-2 años sin grupo de control, particularmente en pacientes con enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa. El mecanismo que subyace a este efecto no está claro pero podría estar relacionado con el efecto antiinflamatorio de adalimumab.

Hidrosadenitis supurativa

El perfil de seguridad para pacientes con HS tratados con adalimumab de forma semanal fue acorde con el perfil de seguridad conocido de adalimumab.

Uveítis

El perfil de seguridad para pacientes con uveítis tratados con adalimumab en semanas alternas fue acorde con el perfil de seguridad conocido de adalimumab.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Reacciones en el lugar de la inyección

En los ensayos controlados pivotaes en adultos y niños, 12,9 % de los pacientes tratados con adalimumab desarrollaron reacciones en el lugar de la inyección (eritema o picores, hemorragia, dolor o hinchazón), comparado con el 7,2 % de los pacientes que recibieron placebo y control activo. No se consideró necesario interrumpir el medicamento debido a las reacciones en el lugar de la inyección.

Infecciones

En los ensayos controlados pivotaes en niños y adultos, la incidencia de infecciones fue 1,51 por paciente/año en los pacientes tratados con adalimumab y 1,46 por paciente/año en los pacientes tratados con placebo y control activo. Las infecciones consistieron



principalmente en nasofaringitis, infecciones de las vías respiratorias altas y sinusitis. La mayoría de los pacientes continuó con adalimumab tras resolverse la infección.

La incidencia de infecciones graves fue de 0,04 por paciente/año en los pacientes tratados con adalimumab y de 0,03 por paciente/año en los pacientes tratados con placebo y control activo.

En estudios controlados abiertos en adultos y pediátricos con adalimumab, se han notificado infecciones graves (incluyendo las mortales, que han ocurrido en casos raros), entre las que se incluyen notificaciones de tuberculosis (incluida la miliar y la localización extrapulmonar) e infecciones oportunistas invasivas (p. ej., histoplasmosis diseminada o extrapulmonar, blastomycosis, coccidiomycosis, neumonía neumocistótica, candidiasis, aspergilosis y listeriosis). La mayoría de los casos de tuberculosis tuvieron lugar durante los primeros ocho meses tras el inicio del tratamiento y reflejan la exacerbación de una enfermedad latente

Enfermedades neoplásicas malignas y trastornos linfoproliferativos

No se han observado neoplasias malignas durante los ensayos con adalimumab en 249 pacientes pediátricos de artritis idiopática juvenil (artritis idiopática juvenil poliarticular y artritis asociada a entesitis) con una exposición de 655,6 pacientes/año. Además, no se observaron neoplasias malignas en 192 pacientes pediátricos con una exposición de 498,1 pacientes/año durante ensayos de adalimumab en pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn. No se han observado neoplasias malignas en 77 pacientes pediátricos con una exposición de 80,0 pacientes/año durante un ensayo de adalimumab en pacientes pediátricos con psoriasis en placas crónica. No se han observado enfermedades neoplásicas malignas en 93 pacientes pediátricos expuestos a 65,3 pacientes/año durante un ensayo de adalimumab en pacientes pediátricos con colitis ulcerosa. No se han observado neoplasias malignas en 60 pacientes pediátricos con una exposición de 58,4 pacientes/año durante un ensayo de adalimumab en pacientes pediátricos con uveítis.

Durante las fases controladas de los ensayos clínicos pivotaes con adalimumab en adultos que duraron un mínimo de 12 semanas en pacientes con artritis reumatoide activa de moderada a grave, espondilitis anquilosante, espondiloartritis axial sin indicios radiográficos de EA, artritis psoriásica, psoriasis, hidrosadenitis supurativa, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa y uveítis, se observaron neoplasias malignas, diferentes a linfoma y cáncer de piel no melanomatoso, en una incidencia de 6,8 (4,4; 10,5) por 1000 pacientes/año (intervalo de confianza 95 %) en los 5.291 pacientes tratados con adalimumab frente a una incidencia de 6,3 (3,4; 11,8) por 1000 pacientes/año en los 3.444 pacientes del grupo de control (la duración media del tratamiento con fue de 4,0 meses para los pacientes tratados con adalimumab y de 3,8 meses para los pacientes tratados del grupo de control). La incidencia de cáncer de piel no melanomatoso fue de 8,8 (6,0;13,0) por 1000 pacientes/año (intervalo de confianza del 95 %) en los pacientes tratados con adalimumab y 3,2 (1,3;7,6) por 1000 pacientes/año en los pacientes del control. De estos cánceres de piel, el carcinoma epidermoide se produjo con una incidencia de 2,7 (1,4; 5,4) por 1000 pacientes/año (intervalo de confianza del 95 %) entre los pacientes tratados con adalimumab y de un 0,6 (0,1; 4,5) por 1000 pacientes/año en los pacientes del grupo de control. La incidencia de linfomas fue de 0,7 (0,2; 2,7) por 1000 pacientes/año (intervalo de confianza del 95 %) entre los pacientes tratados con adalimumab y de 0,6 (0,1; 4,5) por 1000 pacientes/año en los pacientes del grupo de control.

Cuando se combinan los datos obtenidos en las fases controladas de estos ensayos clínicos y los estudios de extensión abiertos en curso y completados, con una duración media aproximada de 3,3 años, que incluyen 6.427 pacientes y más de 26.439 pacientes/año de tratamiento, la incidencia observada de neoplasias malignas, excluyendo linfomas y cáncer de piel no melanomatoso, es de aproximadamente 8,5 por 1000

Acta No. 20 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



pacientes/año. La incidencia observada de cáncer de piel no melanomatoso es de aproximadamente un 9,6 por 1000 pacientes/año. La incidencia observada de linfomas es de aproximadamente 1,3 por 1.000 pacientes/año.

En la experiencia poscomercialización desde enero de 2003 hasta diciembre de 2010, principalmente en pacientes con artritis reumatoide, la incidencia registrada de neoplasias malignas es aproximadamente de 2,7 por 1000 pacientes tratados/año. La incidencia registrada para cáncer de piel no melanomatoso y linfomas es de aproximadamente 0,2 y 0,3 por 1000 pacientes tratados/año, respectivamente.

Se han identificado raros casos de linfoma hepatoesplénico de linfocitos T poscomercialización en pacientes tratados con adalimumab.

Autoanticuerpos

Se analizaron muestras séricas a distintos tiempos de los pacientes para la detección de autoanticuerpos en los ensayos I-V de artritis reumatoide. En dichos ensayos, el 11,9 % de los pacientes tratados con adalimumab y el 8,1 % de los pacientes tratados con placebo y control activo que tuvieron títulos de anticuerpos antinucleares iniciales negativos notificaron títulos positivos en la semana 24. Dos pacientes de los 3441 tratados con adalimumab en todos los ensayos de artritis reumatoide y artritis psoriásica desarrollaron signos clínicos que sugerían un síndrome tipo lupus de reciente aparición. Los pacientes mejoraron tras interrumpir el tratamiento. Ningún paciente desarrolló lupus, nefritis o síntomas a nivel del sistema nervioso central.

Efectos hepatobiliares

En los ensayos clínicos controlados de fase III de adalimumab en pacientes con artritis reumatoide y artritis psoriásica con un rango de duración del periodo de control de 4 a 104 semanas, se produjo un aumento de ALT ≥ 3 LSN en un 3,7 % de los pacientes tratados con adalimumab y en un 1,6 % de los pacientes del grupo de control.

En los ensayos clínicos controlados de fase III de adalimumab en pacientes de 4 a 17 años con artritis idiopática juvenil poliarticular y en pacientes de 6 a 17 años con artritis asociada a entesitis, se produjo un aumento de ALT ≥ 3 LSN en un 6,1 % de los pacientes tratados con adalimumab y en un 1,3 % de los pacientes del grupo de control. La mayoría de los aumentos de ALT se produjeron con el uso en combinación con metotrexato. No se produjeron aumentos de la ALT ≥ 3 LSN en los ensayos de fase III de adalimumab en pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular de 2 a < 4 años de edad.

En los ensayos de fase III controlados de adalimumab en pacientes con enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa con rango de duración del periodo de control de 4 a 52 semanas, se produjo un aumento de ALT ≥ 3 LSN en un 0,9 % de los pacientes tratados con adalimumab y en un 0,9 % de los pacientes del grupo de control.

En los ensayos de fase III de adalimumab en pacientes con enfermedad de Crohn pediátrica en los que se evaluaron la eficacia y la seguridad de dos pautas de dosificación ajustadas por peso corporal en mantenimiento tras un tratamiento de inducción ajustado por peso corporal hasta 52 semanas de tratamiento, se produjeron elevaciones de la ALT $\geq 3 \times$ LSN en el 2,6 % (5/192) de los pacientes, 4 de los cuales recibieron inmunodepresores concomitantes inicialmente.

En los ensayos clínicos controlados de fase III de adalimumab en pacientes con psoriasis en placas con un rango de duración del periodo de control de 12 a 24 semanas, se produjo un aumento de ALT ≥ 3 LSN en un 1,8 % de los pacientes tratados con adalimumab y en un 1,8 % de los pacientes del grupo de control.

Acta No. 20 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se produjeron aumentos de ALT $\geq 3 \times$ LSN en los ensayos clínicos fase III de Adalimumab en pacientes pediátricos con psoriasis en placas.

En ensayos controlados con adalimumab (dosis inicial de 160 mg en la semana 0 y 80 mg en la semana 2, seguido de 40 mg semanales a partir de la semana 4), se produjeron aumentos de ALT $\geq 3 \times$ LSN en un 0,3 % de los pacientes tratados con adalimumab y un 0,6 % de los pacientes del grupo de control, en pacientes con hidrosadenitis supurativa con una duración del periodo control de 12 a 16 semanas.

En ensayos controlados con adalimumab (dosis inicial de 80 mg en la semana 0 seguido de una dosis de 40 mg en semanas alternas empezando en la semana 1) en pacientes adultos con uveítis hasta 80 semanas con una media de exposición de 166,5 días y 105,0 días, en tratamiento con adalimumab y pacientes del grupo de control respectivamente, se produjeron aumentos de ALT $\geq 3 \times$ LSN en un 2,4 % en los pacientes tratados con adalimumab y un 2,4 % en los pacientes del grupo de control.

En el ensayo controlado de fase 3 de adalimumab en pacientes pediátricos con colitis ulcerosa (N = 93), que evaluó la eficacia y la seguridad de una dosis de mantenimiento de 0,6 mg/kg (máximo de 40 mg) en semanas alternas (N = 31) y de una dosis de mantenimiento de 0,6 mg/kg (máximo de 40 mg) cada semana (N = 32), tras una dosis de inducción ajustada al peso corporal de 2,4 mg/kg (máximo de 160 mg) en la semana 0 y la semana 1, y de 1,2 mg/kg (máximo de 80 mg) en la semana 2 (N = 63), o una dosis de inducción de 2,4 mg/kg (máximo de 160 mg) en la semana 0, placebo en la semana 1, y 1,2 mg/kg (máximo de 80 mg) en la semana 2 (N = 30), se produjeron aumentos de ALT $\geq 3 \times$ LSN en un 1,1% (1/93) de los pacientes.

En los ensayos clínicos de todas las indicaciones, los pacientes con ALT elevada fueron asintomáticos y en la mayoría de los casos estos aumentos fueron transitorios y se resolvieron en el curso del tratamiento. Sin embargo, en pacientes que recibieron adalimumab, se notificaron además casos de insuficiencia hepática así como afecciones hepáticas menos graves que pueden preceder a la insuficiencia hepática, como la hepatitis, incluida la hepatitis autoinmunitaria, en el periodo poscomercialización.

Tratamiento simultáneo con azatioprina/6-mercaptopurina

En estudios de enfermedad de Crohn con pacientes adultos, se vieron mayores incidencias de neoplasias malignas y efectos adversos relacionados con infecciones graves con la combinación de adalimumab y azatioprina/6-mercaptopurina comparado con adalimumab solo.

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.

Interacciones:

Adalimumab se ha estudiado en los pacientes con artritis reumatoide, artritis idiopática juvenil poliarticular y artritis psoriásica que toman adalimumab en monoterapia y los aquellos que están tomando metotrexato concomitante. La formación de anticuerpos fue menor cuando se administró adalimumab junto con metotrexato comparado con el uso en monoterapia. La administración de adalimumab sin metotrexato dio lugar a un aumento de la formación de anticuerpos, a una mayor eliminación y a una menor eficacia de adalimumab.

Acta No. 20 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La combinación de adalimumab y de anakinra no está recomendada.
La combinación de adalimumab y de abatacept no está recomendada.

Vía de administración: Sucutánea

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento con Yuflyma debe ser iniciado y supervisado por médicos especialistas con experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de afecciones para las que Yuflyma esté indicado. Se recomienda a los oftalmólogos que consulten con un especialista adecuado antes de iniciar el tratamiento con Yuflyma.

Después de la formación adecuada en la técnica de la inyección, los pacientes podrán autoinyectarse Yuflyma si su médico determina que es adecuado y con un seguimiento médico según sea necesario.

Durante el tratamiento con Yuflyma, deben optimizarse otros tratamientos concomitantes (p. ej., corticoesteroides o inmunomoduladores).

Yuflyma solo está disponible en jeringa precargada de 40 mg y en pluma precargada de 40 mg. Por lo tanto, no es posible administrar Yuflyma a los pacientes que requieran menos de una dosis completa de 40 mg. Si se requiere una dosis alternativa, se deben utilizar otros productos de adalimumab que ofrezcan esa opción.

Posología

Artritis reumatoide

La dosis recomendada de Yuflyma para pacientes adultos con artritis reumatoide es de 40 mg de adalimumab cada 2 semanas como una dosis única por inyección subcutánea. El metotrexato se debe continuar durante el tratamiento con Yuflyma.

Los glucocorticoides, los salicilatos, los antiinflamatorios no esteroideos, o los analgésicos se pueden continuar durante el tratamiento con Yuflyma.

En monoterapia, algunos pacientes que experimentan una disminución de la respuesta a Yuflyma 40 mg cada dos semanas se pueden beneficiar de un aumento de la dosis a 40 mg de adalimumab cada semana o a 80 mg cada dos semanas.

Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica se suele alcanzar en un plazo de 12 semanas de tratamiento. El tratamiento continuado debe ser reconsiderado en un paciente que no ha respondido en el plazo de ese periodo de tiempo.

Interrupción del tratamiento

Puede ser necesario interrumpir el tratamiento, por ejemplo antes de una operación o si se produce una infección grave.

Los datos disponibles indican que la reintroducción de adalimumab después de una interrupción de 70 días o más dio lugar a una respuesta clínica de la misma magnitud y a un perfil de seguridad similar al de antes de la interrupción del tratamiento.

Espondilitis anquilosante, espondiloartritis axial sin indicios radiográficos de la EA y artritis psoriásica

La dosis recomendada de Yuflyma para los pacientes con espondilitis anquilosante, espondiloartritis axial sin indicios radiográficos de la EA y para los pacientes con artritis psoriásica es de 40 mg de adalimumab administrados cada 2 semanas como dosis única por inyección subcutánea.

Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica se suele alcanzar en un plazo de 12 semanas de tratamiento. El tratamiento continuado debe ser reconsiderado en un paciente que no ha respondido en el plazo de ese periodo de tiempo.

Acta No. 20 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Psoriasis

La dosis recomendada de Yuflyma para pacientes adultos es una dosis inicial de 80 mg administrados por vía subcutánea, seguido de 40 mg por vía subcutánea cada dos semanas empezando una semana después de la dosis inicial.

La continuación del tratamiento más allá de 16 semanas debe ser reconsiderado detenidamente en pacientes que no hayan respondido en este periodo de tiempo.

Después de 16 semanas, los pacientes con respuesta inadecuada a Yuflyma de 40 mg cada dos semanas se pueden beneficiar de un aumento de la dosis de 40 mg cada semana u 80 mg cada dos semanas. Los beneficios y riesgos de la continuación del tratamiento de 40 mg semanales u 80 mg cada dos semanas se deben reconsiderar detenidamente en un paciente con una respuesta inadecuada tras el aumento de la dosis. Si la respuesta adecuada se consigue con 40 mg cada semana o 80 mg cada dos semanas, la dosis se puede reducir a 40 mg cada dos semanas.

Hidrosadenitis supurativa

La pauta posológica recomendada de Yuflyma para los pacientes adultos con hidrosadenitis supurativa (HS) es de 160 mg al principio, el día 1 (administrados como cuatro inyecciones de 40 mg en un día o como dos inyecciones de 40 mg por día durante dos días consecutivos), seguidos de 80 mg dos semanas más tarde, el día 15 (administrados como dos inyecciones de 40 mg en un día). Dos semanas más tarde (día 29) continuar con una dosis de 40 mg cada semana u 80 mg cada dos semanas (como dos inyecciones de 40 mg en un día).

Se puede continuar con antibióticos durante el tratamiento con Yuflyma, si es necesario. Se recomienda que el paciente utilice diariamente un lavado antiséptico tópico en sus lesiones de HS durante el tratamiento con Yuflyma.

La continuación del tratamiento más allá de 12 semanas debe ser reconsiderado detenidamente en pacientes que no ha respondido en este periodo de tiempo.

En caso de que se interrumpa el tratamiento, se podrá volver a introducir Yuflyma 40 mg cada semana u 80 mg cada dos semanas.

El beneficio y el riesgo de continuar el tratamiento a largo plazo se deben evaluar periódicamente.

Enfermedad de Crohn

La pauta posológica de inducción de Yuflyma recomendada para pacientes adultos con enfermedad de Crohn activa de moderada a grave es de 80 mg en la semana 0 seguida de 40 mg en la semana 2. En caso de que se necesite una respuesta más rápida al tratamiento, se puede utilizar la pauta posológica de 160 mg en la semana 0 (administrados como cuatro inyecciones de 40 mg en un día o como dos inyecciones de 40 mg por día durante dos días consecutivos), 80 mg en la semana 2 (administrados como dos inyecciones de 40 mg en un día), sabiendo que el riesgo de efectos adversos es mayor durante la inducción.

Después del tratamiento de inducción, la dosis recomendada es de 40 mg cada dos semanas por inyección subcutánea. Como alternativa, si un paciente ha dejado de tomar Yuflyma y los signos y síntomas de la enfermedad reaparecen, se puede volver a administrar Yuflyma. Hay poca experiencia sobre la reanudación de la administración después de más de 8 semanas desde la dosis anterior.

Durante el tratamiento de mantenimiento, se pueden ir disminuyendo progresivamente los corticoesteroides conforme a las directrices de la práctica clínica.

Algunos pacientes que experimenten una disminución de su respuesta a Yuflyma 40 mg cada dos semanas pueden beneficiarse de un aumento de la dosis a 40 mg de Yuflyma cada semana o a 80 mg cada dos semanas.

Algunos pacientes que no han respondido en la semana 4 se pueden beneficiar del tratamiento de mantenimiento continuado hasta la semana 12. El tratamiento continuado

Acta No. 20 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

debe ser reconsiderado detenidamente en un paciente que no ha respondido en el plazo de ese periodo de tiempo.

Colitis ulcerosa

La pauta posológica de inducción de Yuflyma recomendada para los pacientes adultos con colitis ulcerosa de moderada a grave es de 160 mg la semana 0 (administrados como cuatro inyecciones de 40 mg en un día o como dos inyecciones de 40 mg por día durante dos días consecutivos) y 80 mg en la semana 2 (administrados como dos inyecciones de 40 mg en un día). Después del tratamiento de inducción, la dosis recomendada es de 40 mg cada dos semanas por inyección subcutánea.

Durante el tratamiento de mantenimiento, se pueden ir disminuyendo progresivamente los corticoesteroides conforme a las directrices de la práctica clínica.

Algunos pacientes que experimenten una disminución de su respuesta a Yuflyma 40 mg cada dos semanas se pueden beneficiar de un aumento de la dosis a 40 mg de Yuflyma cada semana o a 80 mg cada dos semanas.

Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica por lo general se consigue en 2-8 semanas de tratamiento. El tratamiento con Yuflyma no se debe continuar en pacientes que no han respondido en el plazo de ese periodo de tiempo.

Uveítis

La dosis recomendada de Yuflyma para pacientes adultos con uveítis es una dosis inicial de 80 mg, seguido de 40 mg cada dos semanas empezando una semana después de la dosis inicial. La experiencia en el inicio del tratamiento con adalimumab solo es limitada. El tratamiento con Yuflyma puede iniciarse en combinación con corticoesteroides o con otros inmunomoduladores no biológicos. Los corticoesteroides concomitantes pueden ir disminuyendo progresivamente conforme a la práctica clínica, comenzando dos semanas después de iniciar el tratamiento con Yuflyma.

Se recomienda que se evalúen anualmente los beneficios y riesgos del tratamiento a largo plazo continuado.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada
No es necesario ajustar la dosis.

Insuficiencia renal o hepática
Adalimumab no se ha estudiado en estas poblaciones de pacientes. No se pueden hacer recomendaciones sobre la dosis.

Población pediátrica
Yuflyma solo está disponible en forma de jeringa precargada/pluma precargada 40 mg. Por lo tanto, no es posible administrar Yuflyma a los pacientes pediátricos que requieran menos de una dosis completa de 40 mg. Si se requiere una dosis alternativa, se deben utilizar otros productos de adalimumab que ofrezcan esa opción.

Artritis idiopática juvenil
Artritis idiopática juvenil poliarticular a partir de los 2 años de edad
La dosis recomendada de Yuflyma para los pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular a partir de 2 años de edad se basa en el peso corporal (Tabla 1). Yuflyma se administra cada dos semanas mediante inyección subcutánea.

Tabla 1. Dosis de Yuflyma para los pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular

Acta No. 20 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Tabla 1. Dosis de Yuflyma para los pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular

Peso del paciente	Pauta Posológica
10 kg hasta < 30 kg	–
≥ 30 kg	40 mg en semanas alternas

Nota: Yuflyma solo está disponible en forma de jeringa precargada de 40 mg y pluma precargada 40 mg. Por lo tanto, no es posible administrar Yuflyma a los pacientes que requieran menos de una dosis completa de 40 mg. Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica, generalmente, se alcanza en un plazo de 12 semanas de tratamiento. El tratamiento continuado debe ser reconsiderado detenidamente en un paciente que no ha respondido en el plazo de ese periodo de tiempo. No hay un uso relevante de Yuflyma en pacientes menores de 2 años para esta indicación.

Artritis asociada a entesitis

La dosis recomendada de Yuflyma para los pacientes con artritis asociada a la entesitis a partir de 6 años de edad se basa en el peso corporal (Tabla 2). Yuflyma se administra cada dos semanas mediante inyección subcutánea.

Tabla 2. Dosis de Yuflyma para pacientes con artritis asociada a la entesitis

Peso del paciente	Pauta posológica
15 kg hasta < 30 kg	–
≥ 30 kg	40 mg en semanas alternas

Nota: Yuflyma solo está disponible en forma de jeringa precargada de 40 mg y pluma precargada 40 mg. Por lo tanto, no es posible administrar Yuflyma a los pacientes que requieran menos de una dosis completa de 40 mg. Adalimumab no se ha estudiado en pacientes con artritis asociada a entesitis menores de 6 años.

Artritis psoriásica y espondiloartritis axial, incluida la espondilitis anquilosante

No existe un uso pertinente de adalimumab en la población pediátrica para las indicaciones de la espondilitis anquilosante y la artritis psoriásica.

Psoriasis en placas pediátrica

La dosis recomendada de Yuflyma para los pacientes con psoriasis en placas de 4 a 17 años de edad se basa en el peso corporal (Tabla 3). Yuflyma se administra mediante inyección subcutánea.

Tabla 3. Dosis de Yuflyma para pacientes pediátricos con psoriasis en placas

Peso del paciente	Pauta Posológica
15 kg hasta < 30 kg	–
≥ 30 kg	Dosis inicial de 40 mg, seguida de 40 mg administrados en semanas alternas empezando una semana después de la dosis inicial

Nota: Yuflyma solo está disponible en forma de jeringa precargada de 40 mg y pluma precargada 40 mg. Por lo tanto, no es posible administrar Yuflyma a los pacientes que requieran menos de una dosis completa de 40 mg.

La continuación del tratamiento durante más de 16 semanas se debe considerar detenidamente en un paciente que no ha respondido en este periodo de tiempo.

En caso de que esté indicado el tratamiento con adalimumab, se deben seguir las indicaciones anteriores en cuanto a la dosis y la duración del tratamiento.

Se ha evaluado la seguridad del adalimumab en pacientes pediátricos con psoriasis en placas durante una media de 13 meses.

No existe un uso relevante de adalimumab en niños menores de 4 años para esta indicación.

Hidrosadenitis supurativa adolescente (a partir de los 12 años de edad, con un peso mínimo de 30 kg)

No hay ningún ensayo clínico con adalimumab en pacientes adolescentes con HS. La posología de adalimumab en estos pacientes se ha determinado a partir del modelado y la simulación farmacocinética.

La dosis recomendada de Yuflyma es de 80 mg la semana 0, seguido de 40 mg en semanas alternas comenzando en la semana 1 mediante inyección subcutánea.

En los pacientes adolescentes con respuesta inadecuada a 40 mg de Yuflyma cada dos semanas se puede considerar un aumento de la dosis de 40 mg cada semana u 80 mg cada dos semanas.

Se puede continuar con antibióticos durante el tratamiento con Yuflyma, si es necesario. Se recomienda que el paciente utilice diariamente un lavado antiséptico tópico en sus lesiones de HS durante el tratamiento con Yuflyma.

La continuación del tratamiento más allá de 12 semanas debe ser reconsiderado detenidamente en un paciente sin mejora en este periodo de tiempo.

Si se interrumpe el tratamiento, puede volver a introducirse Yuflyma según corresponda.

El beneficio y el riesgo de continuar el tratamiento a largo plazo se deben evaluar periódicamente.

No existe un uso relevante de adalimumab en niños menores de 12 años en esta indicación.

Enfermedad de Crohn pediátrica

La dosis recomendada de Yuflyma para los pacientes con enfermedad de Crohn de 6 a 17 años de edad se basa en el peso corporal (Tabla 4). Yuflyma se administra mediante inyección subcutánea.

Tabla 4. Dosis de adalimumab para pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn

Peso del paciente	Dosis de inducción	Dosis de mantenimiento empezando en la
< 40 kg	• 40 mg en la semana 0 y 20 mg en la semana 2* En caso de que sea necesario dar una respuesta más rápida al tratamiento sabiendo que el riesgo de efectos adversos puede ser mayor con el uso de la dosis de inducción más alta, se puede utilizar la siguiente dosis: • 80 mg en la semana 0 y 40 mg en la semana 2	—
≥ 40 kg	• 80 mg en la semana 0 y 40 mg en la semana 2 En caso de que sea necesario dar una respuesta más rápida al tratamiento sabiendo que el riesgo de efectos adversos puede ser mayor con el uso de la dosis de inducción más alta, se puede utilizar la siguiente dosis: • 160 mg en la semana 0 y 80 mg en la semana 2	40 mg en semanas alternas

* Nota: Yuflyma solo está disponible en forma de jeringa precargada de 40 mg y pluma precargada 40 mg. Por lo tanto, no es posible administrar Yuflyma a los pacientes que requieran menos de una dosis completa de 40 mg.

Los pacientes con respuesta insuficiente se pueden beneficiar de un aumento en la dosis:

≥ 40 kg: 40 mg cada semana u 80 mg cada dos semanas

El tratamiento continuado debe ser considerado detenidamente en un sujeto que no responde en la semana 12.

No existe un uso relevante de adalimumab en niños menores de 6 años para esta indicación.

Colitis ulcerosa pediátrica

La dosis recomendada de Yuflyma para pacientes de 6 a 17 años con colitis ulcerosa se basa en el peso corporal (Tabla 5). Yuflyma se administra mediante inyección subcutánea.

Tabla 5. Dosis de Yuflyma para pacientes pediátricos con colitis ulcerosa

Peso del paciente	Dosis de inducción	Dosis de mantenimiento Comienza en la semana 4*
< 40 kg	• 80 mg en la semana 0 (administrados como dos inyecciones de 40 mg en un día) y • 40 mg en la semana 2 (administrados como una inyección de 40 mg)	• 40 mg en semanas alternas
≥ 40 kg	• 160 mg en la semana 0 (administrados como cuatro inyecciones de 40 mg en un día o dos inyecciones de 40 mg al día en dos días consecutivos) y • 80 mg en la semana 2 (administrados como dos inyecciones de 40 mg en un día)	• 80 mg en semanas alternas

* Los pacientes pediátricos que cumplan 18 años durante el tratamiento con Yuflyma deben continuar con la dosis de mantenimiento prescrita.

El tratamiento continuado tras 8 semanas se debe reconsiderar, de forma cuidadosa, en pacientes que no muestran signos de respuesta transcurrido este tiempo.
El uso de adalimumab en niños menores de 6 años para la indicación no es relevante.

Uveítis pediátrica

La dosis recomendada de Yuflyma para los pacientes pediátricos con uveítis a partir de 2 años de edad se basa en el peso corporal (Tabla 6). Yuflyma se administra mediante inyección subcutánea.
En la uveítis pediátrica no hay experiencia en el tratamiento con adalimumab sin el tratamiento concomitante con metotrexato.

Tabla 6. Dosis de Yuflyma para pacientes pediátricos con uveítis

Peso del paciente	Pauta posológica
< 30 kg	—
≥ 30 kg	40 mg en semanas alternas en combinación con metotrexato

Nota: Yuflyma solo está disponible en forma de jeringa precargada de 40 mg y pluma precargada 40 mg. Por lo tanto, no es posible administrar Yuflyma a los pacientes que requieran menos de una dosis completa de 40 mg.
Cuando se inicia el tratamiento con Yuflyma, se puede administrar una dosis de carga de 40 mg para los pacientes < 30 kg u 80 mg para los pacientes ≥ 30 kg una semana antes del inicio del tratamiento de mantenimiento. No se dispone de datos clínicos sobre el uso de una dosis de carga de adalimumab en niños < 6 años de edad.
No existe un uso relevante de adalimumab en niños menores de 2 años en esta indicación. Se recomienda que se evalúen anualmente los beneficios y riesgos del tratamiento a largo plazo continuado.

Forma de administración

Yuflyma se administra mediante inyección subcutánea.
Las instrucciones de uso detalladas se describen en el prospecto.
Adalimumab está disponible en otras concentraciones y presentaciones.

Condición de venta:

Venta con fórmula médica
Uso institucional

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 20211166785
- Información para prescribir allegado mediante radicado No. 20211166785

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 corregir en el inserto en el apartado de embarazo y lactancia el siguiente texto “Yuflyma should only be used during a pregnancy if needed”, escribirlo y traducirlo al español.

Acta No. 20 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Así mismo 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. SPINRAZA 12 MG SOLUCION INYECTABLE

Expediente : 20134513
Radicado : 20211061736 / 20211112676
Fecha : 10/06/2021
Interesado : BIIB Colombia SAS

Composición:
Cada ml contiene 2,4 mg de Nusinersen

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

El medicamento nusinersén está indicado para iniciar tratamiento a pacientes con atrofia muscular espinal 5q confirmada con diagnóstico genético con 2 o más copias del gen smn2 y con valoración de estado funcional motor con base en escala validada:

- O o tipo 1 (werdning-hoffman) en menores de 6 meses
- O o tipo 2 y 3 en pacientes hasta los 6 años de edad, es decir, que no hayan cumplido los 7 años.

No hay información disponible sobre la eficacia de este medicamento a largo plazo.

En todos los casos se debe revisar periódicamente, de manera individualizada, la necesidad de continuar con el tratamiento con base en la aplicación de escalas validadas de función motora acordes con el estado clínico del paciente.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Nuevas contraindicaciones, precauciones o advertencias

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Procedimiento de punción lumbar

Existe un riesgo de presentar reacciones adversas como consecuencia del procedimiento de punción lumbar (p. Ej., cefalea, dolor de espalda y vómitos). Se pueden observar posibles dificultades con esta vía de administración en pacientes muy jóvenes y en pacientes con escoliosis. A discreción del médico, se puede considerar el uso de ecografía u otras técnicas de imagen para guiar la administración intratecal de spinraza.

Trombocitopenia y anomalías en la coagulación

Acta No. 20 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se han observado anomalías en la coagulación y trombocitopenia, incluso trombocitopenia grave aguda, tras la administración de otros oligonucleótidos antisentido administrados por vía subcutánea o intravenosa. Si está clínicamente indicado, se recomienda realizar un análisis de sangre para controlar los niveles de plaquetas y la coagulación antes de la administración de spinraza.

Toxicidad renal

Se ha observado toxicidad renal tras la administración de otros oligonucleótidos antisentido administrados por vía subcutánea e intravenosa. Si está clínicamente indicado, se recomienda realizar un análisis de orina para controlar los niveles de proteína en orina (preferiblemente en la primera orina de la mañana). En caso de proteinuria persistente, se debe considerar la realización de evaluaciones adicionales.

Hidrocefalia

Se han presentado reports poscomercialización de hidrocefalia comunicante no asociada a meningitis o sangrado en pacientes tratados con nusinersén. Algunos pacientes fueron implantados con derivación ventriculoperitoneal. Se deberá considerar la evaluación de los pacientes con disminución del estado de conciencia para establecer si presentan hidrocefalia. Actualmente no se tiene conocimiento de los beneficios y riesgos del tratamiento con nusinersén en pacientes con derivación ventriculoperitoneal, por tanto deberá considerarse si se continua con el tratamiento.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos o estos son limitados relativos al uso de nusinersén en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción. Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de spinraza durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si nusinersén/metabolitos se excreta en la leche materna.

No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

En los estudios de toxicidad realizados en animales no se observaron efectos sobre la fertilidad de los machos o las hembras. No hay datos disponibles sobre los efectos potenciales sobre la fertilidad en humanos.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

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:

Acta No. 20 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Modificación de indicaciones
- Inserto version 3 marzo 2021 allegado mediante radicado No. 20211112676
- Información para Prescribir version 3 marzo 2021 allegado mediante radicado No. 20211112676

Nuevas indicaciones

El medicamento Nusinersén está indicado para iniciar tratamiento a pacientes con atrofia muscular espinal 5q confirmada con diagnóstico genético con 2 o más copias del gen SMN2 y con valoración de estado funcional motor con base en escala validada:

Tipo 1 (Werdnig-Hoffman)

Tipo 2 y 3

En todos los casos se debe revisar periódicamente, de manera individualizada, la necesidad de continuar con el tratamiento con base en la aplicación de escalas validadas en función motora acordes con el estado clínico del paciente.

Nuevas indicaciones

El medicamento Nusinersén está indicado para iniciar tratamiento a pacientes con atrofia muscular espinal 5q confirmada con diagnóstico genético con 2 o más copias del gen SMN2 y con valoración de estado funcional motor con base en escala validada:

Tipo 1 (Werdnig-Hoffman) en menores de 10 meses

Tipo 2 y 3 en pacientes de hasta 9 años.

No hay información disponible sobre la eficacia de este medicamento a largo plazo.

En todos los casos se debe revisar periódicamente, de manera individualizada, la necesidad de continuar con el tratamiento con base en la aplicación de escalas validadas en función motora acordes con el estado clínico del paciente.

CONCEPTO: Revisada la solicitud allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora remite al interesado al Acta 12 de 2021 SEMNNIMB, numeral 3.4.1.6.

3.6. RENOVAIONES DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

3.6.1. KEYTRUDA® 100 MG

Expediente : 20085509
Radicado : 20211150341 / 20211153153
Fecha : 04/08/2021
Interesado : Merck Sharp & Dohme Corp.

Composición: Cada mL contiene 25 mg de Pembrolizumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Melanoma

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

Acta No. 20 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas

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

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

KEYTRUDA como monoterapia está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) metastásico, cuyos tumores expresan PD-L1 con un $\geq 50\%$ de puntuación de proporción de células tumorales (PPT), determinado por una prueba validada, sin aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK.

KEYTRUDA como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con NSCLC avanzado, cuyos tumores expresan PD-L1 con un $\geq 1\%$ PPT, determinado mediante una prueba validada y que han recibido quimioterapia con platino.

Los pacientes con aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber recibido la terapia previa para estas aberraciones antes de recibir KEYTRUDA.

Cáncer de Cabeza y Cuello

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

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

Carcinoma Urotelial

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

Cáncer Esofágico

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

Carcinoma de células renales

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

Contraindicaciones:

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

Precauciones y advertencias:

Acta No. 20 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones adversas inmunomediadas

En pacientes que recibieron KEYTRUDA han ocurrido reacciones adversas inmunomediadas, incluyendo casos graves y fatales. Las reacciones adversas inmunomediadas, pueden ocurrir después de la discontinuación del tratamiento. En los estudios clínicos, la mayoría de las reacciones adversas inmunomediadas fueron reversibles y manejadas con interrupciones de KEYTRUDA, administración de corticosteroides y/o con tratamiento de apoyo. Pueden ocurrir simultáneamente reacciones adversas inmunomediadas que afectan más de un sistema corporal.

Cuando se sospechan reacciones adversas inmunomediadas, se debe asegurar una evaluación adecuada para confirmar la etiología o excluir otras causas. Con base en la severidad de la reacción adversa, suspender KEYTRUDA y considerar la administración de corticosteroides. Después de mejorar a Grado 1 o menos, iniciar la disminución de corticosteroides y continuar la disminución gradual durante al menos 1 mes. Con base en datos limitados de los estudios clínicos en pacientes cuyas reacciones adversas inmunomediadas no pudieron ser controladas con el uso de corticosteroides, puede considerarse la administración de otros inmunosupresores sistémicos. Reiniciar KEYTRUDA si la reacción adversa permanece en Grado 1 o menor después de la disminución gradual de corticosteroides. Si ocurre otro episodio de reacción adversa grave, discontinuar KEYTRUDA permanentemente.

Neumonitis inmunomediada

Se ha reportado neumonitis (incluyendo los casos fatales) en pacientes que recibieron KEYTRUDA. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de neumonitis. Si se sospecha neumonitis, evaluar con imágenes radiográficas y excluir otras causas. Administrar corticosteroides para eventos de Grado 2 o mayores (dosis inicial de prednisona de 1-2 mg/Kg/día o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender KEYTRUDA en caso de neumonitis moderada (Grado 2) y discontinuar permanentemente KEYTRUDA en neumonitis grave (Grado 3), que amenace la vida (Grado 4) o moderada recurrente (Grado 2).

Colitis inmunomediada

Se ha reportado colitis en pacientes que reciben KEYTRUDA. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de colitis y excluir otras causas. Administrar corticosteroides para los eventos Grado 2 o mayores (dosis inicial de prednisona de 1-2 mg/Kg/día o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender KEYTRUDA en caso de colitis moderada (Grado 2) o colitis grave (Grado 3) y discontinuar permanentemente KEYTRUDA en caso de colitis que amenace la vida (Grado 4).

Hepatitis inmunomediada

Se ha reportado hepatitis en pacientes que reciben KEYTRUDA. Monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función hepática (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y según esté indicado con base en la evaluación clínica) y síntomas de hepatitis y excluir otras causas. Administrar corticosteroides (dosis inicial de prednisona 0.5-1 mg/Kg/día [para eventos Grado 2] y 1-2 mg/Kg/día [para eventos Grado 3 o mayores] o su equivalente, seguido de una reducción gradual de la dosis) y con base en la severidad de las elevaciones de las enzimas hepáticas, suspender o discontinuar KEYTRUDA.

Nefritis inmunomediada

Se ha reportado nefritis en pacientes que reciben KEYTRUDA. Monitorear a los pacientes

Acta No. 20 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



para detectar cambios en la función renal y excluir otras causas. Administrar corticosteroides para eventos Grado 2 o mayores (dosis inicial de prednisona de 1-2 mg/Kg/día o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender KEYTRUDA en caso de nefritis moderada (Grado 2) y discontinuar permanentemente KEYTRUDA en caso de nefritis grave (Grado 3) o que amenace la vida (Grado 4).

Endocrinopatías inmunomediadas

Se ha reportado insuficiencia suprarrenal (primaria y secundaria) en pacientes que reciben KEYTRUDA. También se ha reportado hipofisitis en pacientes que reciben KEYTRUDA. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de insuficiencia suprarrenal e hipofisitis (incluyendo hipopituitarismo) y excluir otras causas. Administrar corticosteroides para tratar la insuficiencia suprarrenal y otro reemplazo hormonal según lo indicado clínicamente, suspender KEYTRUDA por hipofisitis o insuficiencia suprarrenal moderadas (Grado 2), suspender o discontinuar KEYTRUDA por hipofisitis o insuficiencia suprarrenal graves (Grado 3) o que amenacen la vida (Grado 4).

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

Se han reportado trastornos de la tiroides, incluyendo hipertiroidismo, hipotiroidismo y tiroiditis, en pacientes que reciben KEYTRUDA y pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento; por tanto, se debe monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función tiroidea (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y según lo indicado con base en la evaluación clínica) y signos y síntomas clínicos de trastornos de la tiroides. El hipotiroidismo se puede manejar con terapia de reemplazo sin interrupción del tratamiento y sin corticosteroides. El hipertiroidismo se puede manejar sintomáticamente. Suspender o discontinuar KEYTRUDA en caso de hipertiroidismo grave (Grado 3) o que amenace la vida (Grado 4).

Se puede considerar la continuación de KEYTRUDA en pacientes con endocrinopatía grave (Grado 3) o que amenace la vida (Grado 4) que mejoran a Grado 2 o menor y se controlan con reemplazo hormonal.

Reacciones cutáneas graves

Se han reportado reacciones cutáneas graves inmunomediadas en pacientes tratados con KEYTRUDA. Monitorear a los pacientes con sospecha de reacciones cutáneas graves y excluir otras causas. Basándose en la severidad de la reacción adversa, suspender o discontinuar permanentemente KEYTRUDA y administrar corticosteroides.

Se han reportado casos de síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y de necrólisis epidérmica tóxica (TEN), algunos con resultado fatal, en pacientes tratados con KEYTRUDA. En caso de signos o síntomas de SJS o TEN, suspender KEYTRUDA y dirigir al paciente a una atención especializada para evaluación y tratamiento. Si se confirma SJS o TEN, discontinuar permanentemente KEYTRUDA.

Otras reacciones adversas inmunomediadas

En menos del 1% de los pacientes tratados con KEYTRUDA en KEYNOTE-001, KEYNOTE-002, KEYNOTE-006 y KEYNOTE-010 se reportaron las siguientes reacciones adversas inmunomediadas clínicamente significativas adicionales: uveítis, miositis, síndrome de Guillain-Barré, pancreatitis, encefalitis, sarcoidosis, síndrome miasténico/miastenia gravis (incluyendo exacerbación), mielitis, y vasculitis. En otros estudios clínicos con KEYTRUDA o en el uso postcomercialización se ha reportado: miocarditis y colangitis esclerosante.

En estudios clínicos o en el uso posterior a la comercialización, se han reportado casos de estas reacciones adversas inmunomediadas, algunas de las cuales fueron graves.

Acta No. 20 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones adversas relacionadas con trasplantes

El rechazo de trasplante de órganos sólidos ha sido reportado en el contexto postcomercialización en pacientes tratados con KEYTRUDA. El tratamiento con KEYTRUDA puede aumentar el riesgo de rechazo en receptores de trasplante de órganos sólidos. Considerar el beneficio del tratamiento con KEYTRUDA versus el riesgo de posible rechazo de órganos en estos pacientes.

Se ha reportado enfermedad del injerto contra huésped aguda (GVHD, por sus siglas en inglés), incluyendo GVHD fatal después del tratamiento con KEYTRUDA, en pacientes con antecedentes de trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (HSCT por sus siglas en inglés). Los pacientes que han experimentado GVHD después del procedimiento del trasplante pueden estar en mayor riesgo de GVHD después del tratamiento con KEYTRUDA. Considere el beneficio del tratamiento con KEYTRUDA versus el riesgo de una posible GVHD en pacientes con una historia de HSCT alogénico.

Elevación de enzimas hepáticas cuando KEYTRUDA se administra en combinación con axitinib para CCR

Cuando KEYTRUDA se administra con axitinib, se han reportado frecuencias mayores a las esperadas de elevaciones de ALT y AST Grados 3 y 4 en pacientes con CCR avanzado. Monitorear las enzimas hepáticas antes del inicio y periódicamente durante todo el tratamiento. Considerar un monitoreo más frecuente de las enzimas hepáticas en comparación al que se hace cuando los medicamentos se usan en monoterapia. Siga las pautas de manejo médico para ambos medicamentos.

Aumento de la mortalidad en pacientes con mieloma múltiple cuando KEYTRUDA se agrega a un análogo de Talidomida y Dexametasona

En dos estudios clínicos aleatorizados, en pacientes con mieloma múltiple, la adición de KEYTRUDA a un análogo de la Talidomida más Dexametasona, un uso para el cual no están indicados los anticuerpos bloqueadores de PD-1 o PD-L1, resultó en un aumento de la mortalidad. No se recomienda el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple con un anticuerpo bloqueador de PD-1 o PD-L1 en combinación con un análogo de la Talidomida más Dexametasona fuera de los estudios clínicos controlados.

Reacciones relacionadas con la infusión

Se han reportado reacciones de infusión graves, incluyendo hipersensibilidad y anafilaxia, en 6 (0.2%) de los 2799 pacientes que reciben KEYTRUDA en KEYNOTE-001, KEYNOTE-002, KEYNOTE-006 y KEYNOTE-010. En caso de reacciones graves a la infusión, suspender la infusión y discontinuar permanentemente KEYTRUDA. Los pacientes con reacciones leves o moderadas a la infusión pueden continuar recibiendo KEYTRUDA con supervisión cercana; se puede considerar la premedicación con antipiréticos y antihistamínicos.

Reacciones adversas:

Experiencia en los Estudios Clínicos

La seguridad de KEYTRUDA se evaluó en 2799 pacientes en estudios controlados y no controlados. La mediana de duración del tratamiento fue de 4.2 meses (rango 1 día a 30.4 meses) incluyendo 1153 pacientes tratados durante seis meses o más y 600 pacientes tratados durante un año o más. KEYTRUDA fue discontinuado por reacciones adversas relacionadas con el tratamiento en el 5% de los pacientes. Ocurrieron eventos adversos serios (EAS) relacionados al tratamiento reportados hasta 90 días después de la última

Acta No. 20 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

dosis en el 10% de los pacientes que recibieron KEYTRUDA. De estos EAS relacionados con el tratamiento, los más comunes fueron neumonitis, colitis, diarrea y pirexia.

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

Tabla 2: Reacciones Adversas Inmunomediadas

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

* En estudios individuales de pacientes con HNSCC tratados con KEYTRUDA como monoterapia (n=909) la incidencia de hipotiroidismo fue de 16.1% (todos los Grados) con 0.3% de Grado 3. En pacientes con HNSCC tratados con KEYTRUDA en combinación con quimioterapia de platino y 5-FU (n=276), la incidencia de hipotiroidismo fue de 15.2%, todos los casos fueron Grado 1 o 2.
† En pacientes con NSCLC no escamoso tratados con KEYTRUDA 200 mg en combinación con pemetrexed y quimioterapia basada en platino (n = 405) la incidencia de nefritis fue del 1.7% (todos los grados) con 1.0% Grado 3 y 0.5% Grado 4.

Endocrinopatías: La mediana de tiempo de inicio de la insuficiencia suprarrenal fue de 5.3 meses (rango 26 días a 16.6 meses). No se alcanzó la mediana de la duración (rango 4 días a 1.9+ años). La insuficiencia suprarrenal llevó a la discontinuación de KEYTRUDA en 1 (<0.1%) paciente. La insuficiencia suprarrenal se resolvió en 5 pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición de la hipofisitis fue de 3.7 meses (rango 1 día a 11.9 meses). La mediana de la duración fue de 4.7 meses (rango 8+ días a 12.7 + meses). La hipofisitis condujo a la discontinuación de KEYTRUDA en 4 pacientes (0.1%). La hipofisitis se resolvió en 7 pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición del hipertiroidismo fue de 1.4 meses (rango 1 día a 21.9 meses). La mediana de la duración fue de 2.1 meses (rango 3 días a 15.0+ meses). El hipertiroidismo provocó discontinuación de KEYTRUDA en 2 pacientes (<0.1%). El hipertiroidismo se resolvió en 71 pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición del hipotiroidismo fue de 3.5 meses (rango 1 día a 18.9 meses). La mediana de la duración no se alcanzó (rango 2 días a 27.7+ meses). Un paciente (<0.1%) discontinuó KEYTRUDA debido a hipotiroidismo.

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

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

Hepatitis: La mediana de tiempo hasta la aparición de hepatitis fue de 1.3 meses (rango 8 días a 21.4 meses). La mediana de la duración fue de 1.8 meses (rango 8 días a 20.9+

meses). La hepatitis condujo a la discontinuación de KEYTRUDA en 6 pacientes (0.2%). La hepatitis se resolvió en 15 pacientes.

Nefritis: La mediana del tiempo hasta la aparición de la nefritis fue de 5.1 meses (rango 12 días a 12.8 meses). La mediana de duración fue de 3.3 meses (rango 12 días a 8.9+ meses). La nefritis condujo a la discontinuación de KEYTRUDA en 3 pacientes (0.1%). La nefritis se resolvió en 5 pacientes.

Otros eventos adversos

Melanoma

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Melanoma Resecado

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

Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas

Monoterapia

La Tabla 5 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes con NSCLC previamente tratados que recibieron KEYTRUDA en KEYNOTE-010. El evento adverso más común (reportado en al menos el 15% de los pacientes) fue tos. Los eventos adversos que ocurrieron en pacientes con NSCLC no tratado previamente que recibieron KEYTRUDA en KEYNOTE-024 fueron generalmente similares a aquellos que ocurrieron en los pacientes en KEYNOTE-010.

Tabla 5: Eventos Adversos que Ocurrieron en ≥ 10% de los Pacientes con NSCLC Tratados con KEYTRUDA y con una Incidencia Mayor que en el Brazo de Docetaxel (Diferencia Entre Brazos de ≥5% [Todos los Grados] o ≥2% [Grado 3]) (KEYNOTE-010)

Evento Adverso	KEYTRUDA 2 o 10 mg/Kg cada 3 semanas n=682		Docetaxel 75 mg/m² cada 3 semanas n=309	
	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos				
Tos	19	1	14	0
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo				
Erupción	14	<1	7	0
Prurito	11	0	3	<1

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

Terapia Combinada

La tabla 6 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 20% de los pacientes tratados con KEYTRUDA, pemetrexed y quimioterapia con platino en KEYNOTE-189. Los eventos adversos que ocurrieron en pacientes con NSCLC no tratados previamente que recibieron KEYTRUDA en combinación con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel en KEYNOTE- 407 fueron en general similares a los que ocurrieron en pacientes en KEYNOTE-189 con la excepción de alopecia (46%) y artralgia (21%).

Tabla 6: Eventos Adversos que Ocurrieron en ≥20% de los Pacientes que Recibieron KEYTRUDA con Pemetrexed y Quimioterapia basada en Platino y con una Incidencia Mayor que en Pacientes que Recibieron Placebo con Pemetrexed y Quimioterapia basada en y Platino (Diferencia Entre los Brazos ≥5% [Todos los Grados] o ≥2% [Grados 3-4]) (KEYNOTE-189)

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

* Clasificado por NCI CTCAE v4.03

Otros tipos de Cáncer

Monoterapia

Los eventos adversos que ocurrieron en los pacientes con HNSCC, carcinoma urotelial o cáncer esofágico fueron generalmente similares a los que ocurrieron en pacientes con melanoma o NSCLC.

Terapia de Combinación

Cáncer de Cabeza y Cuello

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

Carcinoma de Células Renales

Las reacciones adversas más comunes que ocurrieron en al menos el 20% de los pacientes con CCR no tratados previamente que recibieron KEYTRUDA y axitinib en KEYNOTE-426 fueron diarrea, hipertensión, fatiga, hipotiroidismo, disminución del apetito, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, náuseas, ALT aumentada, AST aumentada, disfonía, tos y estreñimiento.

En KEYNOTE-426, se observó una incidencia mayor a la esperada de incremento de ALT (20%) e incremento de AST (13%) de Grados 3 y 4 en pacientes con CCR sin tratamiento previo que recibieron KEYTRUDA en combinación con axitinib. La mediana de tiempo para el inicio del incremento de ALT fue de 2.3 meses (rango: 7 días a 19.8 meses). En pacientes con ALT ≥3 veces el LSN (Grados 2-4, n= 116), la elevación de ALT se resolvió a Grados 0-1 en el 94%. El cincuenta y nueve porciento de los pacientes con aumento de ALT recibieron corticosteroides sistémicos. De los pacientes que se recuperaron, 92 (84%) fueron expuestos nuevamente ya sea a monoterapia con KEYTRUDA (3%) o axitinib (31%) o con ambos (50%). De estos pacientes, el 55% no tuvo recurrencia de ALT >3 veces el LSN, y de aquellos pacientes con recurrencia de ALT >3 veces el LSN, todos se recuperaron. No hubo eventos adversos hepáticos de Grado 5.

Experiencia postcomercialización

Acta No. 20 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la aprobación de KEYTRUDA. Debido a que estas reacciones se reportan voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar con fiabilidad su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: artritis

Trastornos oculares: Síndrome Vogt-Koyanagi-Harada

Trastornos del sistema inmune: linfocitosis hemofagocítica

Interacciones:

No se han realizado estudios farmacocinéticos formales de interacciones medicamentosas con KEYTRUDA. Debido a que pembrolizumab es eliminado de la circulación a través de catabolismo, no se esperan interacciones medicamentosas metabólicas.

Se debe evitar el uso de corticosteroides sistémicos o inmunosupresores antes de iniciar el tratamiento con KEYTRUDA debido a su potencial interferencia con la actividad farmacodinámica y la eficacia de KEYTRUDA. Sin embargo, los corticosteroides sistémicos y otros inmunosupresores pueden utilizarse después de iniciar KEYTRUDA para el tratamiento de reacciones adversas inmunomediadas. Los corticosteroides también pueden ser usados como pre-medicación, cuando KEYTRUDA se utiliza en combinación con quimioterapia, como profilaxis antiemética y/o para mitigar las reacciones adversas relacionadas con la quimioterapia.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

General

Selección de Pacientes

Para el tratamiento como agente único de Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas, Carcinoma de Células Escamosas de Cabeza y Cuello o Cáncer Esofágico

Los pacientes deben ser seleccionados para recibir tratamiento con KEYTRUDA para NSCLC avanzado o metastásico, primera línea de HNSCC recurrente, metastásico o no resecable o cáncer de esófago localmente avanzado recurrente o metastásico con base en la presencia de expresión positiva de PD-L1.

Dosis Recomendada

KEYTRUDA es administrado como una infusión intravenosa durante 30 minutos.

La dosis recomendada de KEYTRUDA en adultos es:

- 200 mg cada 3 semanas ó
- 400 mg cada 6 semanas

Para el uso en combinación, ver la información para prescribir de las terapias concomitantes. Al administrar KEYTRUDA como parte de una combinación con quimioterapia intravenosa, KEYTRUDA debe administrarse primero.

Para los pacientes con CCR tratados con KEYTRUDA en combinación con axitinib, consulte la información para prescribir con respecto a la dosis de axitinib. Cuando se usa en combinación con KEYTRUDA, puede considerarse el escalamiento de la dosis de axitinib por encima de la dosis inicial de 5 mg a intervalos de seis semanas o más.

Acta No. 20 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Los pacientes deben ser tratados con KEYTRUDA hasta la progresión de la enfermedad o presencia de toxicidad inaceptable.

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

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

Modificaciones de la dosis

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

Tabla 1: Modificaciones de Dosis Recomendadas

Reacciones Adversas	Severidad	Modificación de la dosis
Neumonitis inmunomediada	Moderada (Grado 2)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4) o moderada recurrente (Grado 2)	Descontinuar permanentemente
Colitis Inmunomediada	Moderada o grave (Grados 2 o 3)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Que amenaza la vida (Grado 4) o grave recurrente (Grado 3)	Descontinuar permanentemente
Nefritis Inmunomediada	Moderada (Grado 2)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4)	Descontinuar permanentemente

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

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

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

En pacientes con CCR tratados con KEYTRUDA en combinación con axitinib:

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



la recuperación. Si va a haber una reexposición de axitinib, considerar la reducción de la dosis según la información de prescripción de axitinib.

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

Preparación y administración:

- Proteger de la luz. No congelar. No agitar.
- Espere a que el vial de KEYTRUDA alcance la temperatura ambiente.
- Antes de la dilución, la solución del vial del líquido puede mantenerse sin refrigerar (a temperatura de 25° C o menor) hasta por 24 horas.
- Los medicamentos parenterales deben ser inspeccionados visualmente para detectar partículas extrañas y decoloración antes de su administración. KEYTRUDA es una solución transparente a ligeramente opalescente, incolora a ligeramente amarilla. Desechar el vial si se observan partículas.
- Retirar el volumen requerido hasta 4 mL (100 mg) de KEYTRUDA y transferir a una bolsa intravenosa que contenga cloruro de sodio al 0.9% o glucosa (dextrosa) al 5%, para preparar una solución diluida con una concentración final que oscile de 1 a 10 mg/mL. Mezclar la solución diluida invirtiendo suavemente.
- No congelar la solución para infusión.
- El producto no contiene conservantes. El producto diluido debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, las soluciones diluidas de KEYTRUDA se pueden conservar a temperatura ambiente por un periodo acumulativo de hasta 6 horas. Las soluciones diluidas de KEYTRUDA también se pueden conservar en refrigeración a una temperatura entre 2°C y 8°C; sin embargo, el tiempo total desde la dilución de KEYTRUDA hasta terminar la infusión no debe exceder 24 horas. Si se refrigera, permita que los viales y/o bolsas IV alcancen la temperatura ambiente antes de utilizarlos.
- Administrar la solución para infusión por vía intravenosa durante 30 minutos, utilizando un filtro de 0.2 a 5 μm , estéril, no pirógeno, de baja unión a proteínas, conectado en línea o añadido.
- No administrar concomitantemente otros medicamentos a través de la misma línea de infusión.
- Desechar cualquier porción no utilizada del vial.

Pacientes Pediátricos

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

Pacientes Geriátricos

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

Insuficiencia Renal

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

Insuficiencia Hepática

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

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Acta No. 20 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 032021b de fecha de revisión 08-JUL-2021, allegado mediante radicado No. 20211150341
- Información para prescribir Versión 032021b de fecha de revisión 08-JUL-2021, allegado mediante radicado No. 20211150341

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

3.6.2. REMICADE ®

Expediente : 19905280
Radicado : 20211163676
Fecha : 17/08/2021
Interesado : Janssen Cilag S.A.

Composición: Cada vial contiene 100 mg de Infliximab

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

REMICADE® pertenece a la clase DCARTs “Terapia Antirreumatica Controladora de la Enfermedad” y está indicado como medicamento alternativo para el manejo de la artritis reumatoidea, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica, psoriasis moderada a severa: Medicamento de segunda línea en pacientes con psoriasis moderada a severa.

Enfermedad de Crohn

Control de los síntomas y signos de la enfermedad de Crohn de moderada a severa, en pacientes adultos que responden en forma inadecuada a los tratamientos convencionales y en la enfermedad de Crohn fistulizante.

REMICADE® está indicado para el tratamiento de la enfermedad de Crohn activa severa, en niños y adolescentes entre 6 y 17 años de edad, quienes no han respondido a la terapia convencional incluyendo un corticoide, un inmunomodulador y terapia nutricional primaria; quienes son intolerantes o tienen contraindicaciones para tales terapias. REMICADE® ha sido estudiado solamente en combinación con terapia inmunosupresora convencional.

Colitis ulcerativa

REMICADE® está indicando en el tratamiento de la colitis ulcerativa activa, incluyendo la inducción y mantenimiento de la remisión clínica, inducción y mantenimiento de la cicatrización de la mucosa y la reducción o retiro de los corticosteroides en pacientes que presentan una respuesta inadecuada a la terapia convencional.

REMICADE® está indicando para el tratamiento de colitis ulcerativa activa severa, en pacientes pediátricos entre 6 y 17 años de edad, quienes han tenido una respuesta

Acta No. 20 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



inadecuada a la terapia convencional incluyendo corticoides y 6-mercaptopurina o azatioprina, o quienes son intolerantes o tienen contraindicaciones médicas para tales terapias.

Contraindicaciones:

REMICADE® no debe administrarse a pacientes con hipersensibilidad conocida a cualquiera de las proteínas murinas u otro componente del producto.

REMICADE® está contraindicado en pacientes menores de 6 años de edad.

En pacientes con insuficiencia cardíaca moderada a severa (Clase III/IV según la clasificación NYHA), el tratamiento con REMICADE® a dosis de 10 mg/Kg se ha asociado con una incidencia incrementada de muerte y hospitalización debido al empeoramiento de la insuficiencia cardíaca (ver sección Reacciones adversas). Por lo tanto, REMICADE® a dosis > 5mg/kg está contraindicado en pacientes con insuficiencia cardíaca moderada a severa (ver sección Advertencias y Precauciones).

REMICADE® está contraindicado en pacientes con tuberculosis u otras infecciones graves como septicemia, abscesos e infecciones oportunistas.

Precauciones y advertencias:

Con la finalidad de mejorar la trazabilidad de medicamentos biológicos, REMICADE® y el número de lote del producto administrado deben ser claramente registrados (o indicados) en el archivo del paciente

Uso de especialista.

Existe una relación de riesgo entre el uso de estos medicamentos en psoriasis y el desarrollo de leucemia (mieloide aguda, linfocítica crónica y mieloide crónica).

Reacciones adversas: En los estudios clínicos con REMICADE®, las reacciones adversas atribuidas al tratamiento fueron observadas aproximadamente en el 40% de los pacientes que recibieron placebo y en el 60% de los pacientes que recibieron infliximab.

Infecciones

Se han observado infecciones bacterianas (incluyendo sepsis y neumonía), infecciones micobacterianas [incluyendo tuberculosis (diseminada frecuentemente o extrapulmonar en la presentación clínica), infecciones micóticas invasivas, infecciones virales, y otras infecciones oportunistas en pacientes que recibieron REMICADE®. Algunas de esas infecciones han sido mortales.

REMICADE® no debe administrarse a pacientes con una infección activa clínicamente importante. Se debe tener precaución cuando se considera el uso de REMICADE® en pacientes con infección crónica o antecedente de infección recurrente. Se debe advertir a los pacientes evitar la exposición a factores de riesgo potencial de infección, según corresponda.

Tuberculosis

Previo al tratamiento con REMICADE®, los pacientes deben ser evaluados por los factores de riesgo de tuberculosis (incluyendo contacto cercano con una persona con tuberculosis activa) y evaluados por infección por tuberculosis latente. La prueba de la tuberculina podría proporcionar resultados falsos negativos, especialmente en pacientes gravemente enfermos o inmunocomprometidos.

Acta No. 20 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El tratamiento de infección por tuberculosis latente se debe iniciar previo a la terapia con REMICADE®.

La terapia anti-tuberculosis se debe considerar previo al inicio de REMICADE® en pacientes con antecedente de tuberculosis latente o activa en quienes no se puede confirmar un adecuado curso del tratamiento.

La terapia anti-tuberculosis previo al inicio de REMICADE® también se debe considerar en pacientes que tiene factores de riesgo severos o altamente significativos de infección por tuberculosis y tienen resultados negativos para tuberculosis latente.

La decisión de iniciar la terapia anti-tuberculosis en estos pacientes solamente debe ser realizada después de la consulta con un médico con experiencia en el tratamiento de tuberculosis y teniendo en cuenta el riesgo de infección por tuberculosis latente y los riesgos de la terapia anti-tuberculosis.

Han ocurrido casos de tuberculosis activa en pacientes tratados con REMICADE® durante y después del tratamiento de la tuberculosis latente. Los pacientes que reciben REMICADE® deben ser estrechamente monitoreados por los signos y síntomas de tuberculosis activa durante y después del tratamiento, incluyendo a los pacientes que dieron resultado negativo para infección por tuberculosis latente.

Infecciones micóticas invasivas

Para pacientes que han vivido o viajado a regiones donde las infecciones micóticas invasivas como histoplasmosis, coccidioidomicosis o blastomicosis son endémicas, los beneficios y riesgos del tratamiento con REMICADE® deben ser cuidadosamente considerados antes de iniciar la terapia con REMICADE®.

En los pacientes tratados con REMICADE®, se debe sospechar infección invasiva micótica como aspergilosis, candidiasis, neumocistosis, histoplasmosis, coccidioidomicosis o blastomicosis si ellos desarrollan enfermedades sistémicas graves. Las infecciones micóticas invasivas se pueden presentar como enfermedad diseminada en lugar de localizada, y las pruebas de antígeno y anticuerpo pueden ser negativas en algunos pacientes con infección activa. Se debe considerar la terapia antimicótica empírica apropiada mientras se realiza el diagnóstico. La decisión de administrar la terapia empírica antimicótica debe realizarse, si es posible, en consulta con un médico con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de infecciones micóticas invasivas y se debe tener en cuenta el riesgo de la infección micótica severa y los riesgos de la terapia antimicótica.

Insuficiencia cardíaca congestiva

En pacientes con insuficiencia cardíaca moderada a severa (Clase III/IV de la clasificación NYHA), no se ha observado una incidencia incrementada de muerte y hospitalización debido al empeoramiento de la insuficiencia cardíaca con dosis de 5mg/kg (ver sección Reacciones adversas). Sin embargo, un efecto adverso con esta dosis o dosis menores, o en insuficiencia cardíaca leve (Clase I/II de la clasificación NYHA), en especial durante el tratamiento a largo plazo, no puede ser excluida. Por lo tanto, REMICADE® sólo debe utilizarse con extrema precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca y después de la consideración de otras opciones de tratamiento para sus condiciones indicadas; la dosis de REMICADE® no debe exceder 5mg/kg. Si se toma la decisión de administrar REMICADE® a los pacientes con insuficiencia cardíaca, los pacientes deben ser estrechamente monitoreados durante la terapia, y REMICADE® no debe ser continuado si aparecen nuevos síntomas o empeoran los síntomas de la insuficiencia cardíaca (ver sección Contraindicaciones y Reacciones adversas).

Acta No. 20 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones relacionadas con la infusión/Reacciones de hipersensibilidad

Para minimizar la incidencia de reacciones de hipersensibilidad, incluyendo reacciones a la infusión y reacciones similares a la enfermedad del suero, REMICADE® se debe administrar como terapia de mantenimiento regular después del régimen de inducción en la semana 0, 2 y 6 (ver sección Posología y Administración).

REMICADE® se ha asociado con reacciones de hipersensibilidad que varían en su tiempo de inicio. Las reacciones de hipersensibilidad, las cuales incluyen urticaria, disnea y/o broncoespasmo, edema laríngeo, edema faríngeo e hipotensión han ocurrido durante o dentro de las 2 horas de la infusión de REMICADE®. Sin embargo, en algunos casos se han observado reacciones similares a la enfermedad del suero en pacientes con enfermedad de Crohn de 1 a 14 días después de la terapia con REMICADE®. Los síntomas asociados con estas reacciones incluyen fiebre, erupción, dolor de cabeza, dolor de garganta, mialgias, poliartralgias, edema facial y en manos y/o disfagia. REMICADE® se debe discontinuar debido a las reacciones severas. Los medicamentos para el tratamiento de las reacciones de hipersensibilidad deben estar disponibles para el uso inmediato en caso de una reacción.

Los datos del estudio ATTRACT indican que el pre-tratamiento profiláctico (acetaminofén y/o antihistamínicos) de los pacientes por reacciones a la infusión reduce la ocurrencia de reacciones subsecuentes a la infusión. La velocidad de la infusión puede ser lenta con la finalidad de disminuir las reacciones a la infusión especialmente si las reacciones a la infusión han ocurrido previamente.

Reacciones a la infusión después de la re-administración de REMICADE®

En estudio clínico de psoriasis, la inducción de 3 dosis de REMICADE® después de un periodo sin tratamiento causó una mayor incidencia de reacciones graves a la infusión durante el régimen de re-inducción (ver sección Reacciones adversas) que las observadas en estudios de artritis reumatoidea, psoriasis y enfermedad de Crohn en los que un período sin tratamiento fue seguido por la terapia de mantenimiento regular sin re-inducción.

En el caso donde la terapia de mantenimiento con REMICADE® para psoriasis es interrumpida, REMICADE® se debe reiniciar como una dosis única seguida por la terapia de mantenimiento.

En general, el riesgo-beneficio de la re-administración de REMICADE® después de un periodo sin tratamiento, especialmente como régimen de re-inducción administrado en la semana 0, 2 y 6 debe ser cuidadosamente considerado.

Procesos autoinmunes

El tratamiento con REMICADE® puede causar la formación de autoanticuerpos y el desarrollo de un síndrome similar al lupus. Si un paciente desarrolla síntomas que sugieren un síndrome similar al lupus después del tratamiento con REMICADE®, se debe discontinuar el tratamiento.

Eventos neurológicos

REMICADE® y otros agentes que inhiben el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α , por sus siglas en inglés) se han asociado con convulsiones y nuevas aparición o exacerbación de los síntomas clínicos y/o evidencia radiográfica de trastornos desmielinizante del sistema nervioso central, incluyendo esclerosis múltiple y neuritis óptica y trastornos desmielinizantes periféricos, incluyendo Síndrome de Guillan-Barre. Los médicos deben

Acta No. 20 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



tener precaución al considerar el uso de REMICADE® en los pacientes con estos trastornos neurológicos y deben considerar la discontinuación de REMICADE® si estos trastornos se desarrollan.

Eventos hepatobiliares

En la experiencia posterior a la comercialización con REMICADE® se han observado casos de ictericia y de hepatitis no infecciosa, algunos con características de hepatitis autoinmune. Han ocurrido casos aislados de insuficiencia hepática causando trasplante de hígado o muerte. La relación causal entre REMICADE® y estos eventos no se ha establecido. Los pacientes con signos o síntomas de disfunción hepática deben ser evaluados para evidenciar la lesión hepática. Si se desarrolla ictericia y/o elevaciones de la ALT ≥ 5 veces el límite superior normal, se debe discontinuar REMICADE® y se debe considerar una investigación exhaustiva de la anormalidad. Como también se observó con el uso de otros fármacos inmunosupresores, el uso de bloqueadores del TNF, incluyendo REMICADE®, se ha asociado con reactivación del virus de la hepatitis B en pacientes que son portadores crónicos de este virus (es decir, antígeno de superficie positivo). En algunos casos, la reactivación del VHB que se produce junto con la terapia con bloqueadores de TNF ha sido fatal. La mayoría de estos informes se han producido en pacientes que reciben concomitantemente otros medicamentos que suprimen el sistema inmunológico, lo que también puede contribuir a la reactivación del VHB. Los pacientes deben ser evaluados por infección del virus de hepatitis B (VHB) antes de iniciar el tratamiento con inmunosupresores, incluyendo REMICADE®. Para pacientes con resultado positivo al antígeno de superficie de la hepatitis B, se recomienda consultar con un médico con experiencia en el tratamiento de hepatitis B. No se dispone de datos adecuados sobre la seguridad o la eficacia del tratamiento de pacientes que son portadores de VHB con terapia antiviral junto con la terapia con bloqueadores del TNF para prevenir la reactivación del VHB. Los portadores crónicos de la hepatitis B deben ser evaluados y monitoreados apropiadamente antes de iniciar el tratamiento, durante el tratamiento y por varios meses después de la discontinuación de REMICADE®. En los pacientes que desarrollan reactivación del VHB, se deben suspender los bloqueadores del TNF y se debe iniciar la terapia antiviral con un tratamiento de apoyo adecuado. Se desconoce la seguridad de reanudar la terapia con bloqueadores de TNF después de controlar la reactivación del VHB. Por lo tanto, los prescriptores deben tener cuidado al considerar la reanudación de la terapia con bloqueadores de TNF en esta situación y monitorear a los pacientes de cerca.

Neoplasias

Linfomas

En las etapas controladas de los estudios clínicos con todos los agentes bloqueadores del TNF, se han observado más casos de linfomas en los pacientes que recibieron un bloqueador del TNF en comparación con los pacientes control. Durante los estudios clínicos con REMICADE® en pacientes con artritis Reumatoide, enfermedad de Crohn, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante y colitis ulcerativa, la incidencia de linfoma en los pacientes tratados con REMICADE® fue mayor que la esperada en la población general, pero la ocurrencia de linfoma fue rara. Los pacientes con enfermedad de Crohn o artritis reumatoide, especialmente los pacientes con enfermedad altamente activa y/o exposición crónica a terapias inmunosupresoras, pueden tener un riesgo mayor (hasta varias veces) que la población general de desarrollar linfoma, incluso en ausencia de terapia con bloqueador del TNF.

Neoplasias pediátricas

Acta No. 20 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Posterior a la comercialización se han reportado casos de neoplasias, algunos mortales, en niños, adolescentes y adultos jóvenes (hasta 22 años de edad) quienes recibieron agentes bloqueadores del TNF (inicio de la terapia $\leq$ 18 años), incluyendo REMICADE®, para tratar artritis idiopática juvenil (AIJ), enfermedad de Crohn y otras condiciones. Aproximadamente la mitad de los reprotos fueron linfomas. Los otros casos representaron una variedad de diferentes neoplasias e incluyeron neoplasias que no son observadas usualmente en niños y adolescentes. La mayoría de los pacientes estaban recibiendo inmunosupresores concomitantes, como metotrexato, azatioprina o 6-mercaptopurina. El rol de los bloqueadores del TNF en el desarrollo de las neoplasias en niños y adolescentes permanecen incierto.

Linfoma hepatoesplénico de células T

Posterior a la comercialización se han reportado casos de linfoma hepatoesplénico de células T en pacientes tratados con bloqueadores del TNF incluyendo REMICADE®. Este tipo raro de linfoma de células T tiene un curso de la enfermedad muy agresivo y usualmente mortal. Casi todos los pacientes habían recibido tratamiento con azatioprina o 6-mercaptopurina de forma concomitante o inmediatamente antes de un bloqueador del TNF. La gran mayoría de los casos con REMICADE® han ocurrido en pacientes con enfermedad de Crohn o colitis ulcerativa y la mayoría fueron reportados en adolescentes y varones adultos jóvenes. Casos de linfoma hepatoesplénico de células T también han ocurrido en pacientes con enfermedad de Crohn o colitis ulcerativa que recibieron azatioprina o 6-mercaptopurina y que no fueron tratados con REMICADE®. Antes de iniciar o continuar el tratamiento con REMICADE® en un paciente que recibe un inmunosupresor como azatioprina o 6-mercaptopurina, evaluar cuidadosamente la necesidad de continuar con la terapia inmunosupresora a la luz de los riesgos potenciales de la terapia concomitante. La relación causal del linfoma hepatoesplénico de células T y la terapia con REMICADE® permanece incierta.

Leucemia

Posterior a la comercialización se han reportado casos de leucemia aguda y crónica con el uso de bloqueadores del TNF en artritis reumatoide y otras indicaciones. Aún en ausencia de la terapia con bloqueadores del TNF, los pacientes con artritis reumatoide pueden tener mayor riesgo (aproximadamente 2 veces) que la población general para el desarrollo de leucemia.

Neoplasias no linfoma

En las etapas controladas de algunos estudios clínicos con agentes bloqueadores del TNF, se han observado más casos de neoplasias no linfoma en los pacientes que recibieron un bloqueadores del TNF en comparación con los pacientes control. La tasa de neoplasias no linfoma en los pacientes tratados con REMICADE® fue similar a la esperada en la población general mientras que la tasa en los pacientes control fue más baja a lo esperada.

En un estudio clínico exploratorio que evaluó el uso de REMICADE® en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) moderada a severa, se reportaron más neoplasias en los pacientes tratados con REMICADE® en comparación con los pacientes control. Todos los pacientes tenían antecedente de tabaquismo.

Cánceres de piel

Se han reportado melanoma y carcinoma de células de Merkel en pacientes tratados con terapia con bloqueadores del TNF, incluyendo REMICADE® (ver sección Reacciones



Adversas). Se recomienda un examen cutáneo periódicamente en todos los pacientes, especialmente en aquellos con factores de riesgo para cáncer de piel.

Cáncer cervical

Un estudio de cohortes retrospectivo basado en la población utilizando datos de los registros de salud nacional suecos encontró un aumento en la incidencia de cáncer cervical en mujeres con artritis reumatoide tratadas con infliximab en comparación con las pacientes sin tratamiento biológico previo o con la población general, incluyendo mujeres mayores de 60 años de edad. No se puede excluir una relación causal entre infliximab y el cáncer cervical. Se debe continuar con revisiones periódicas en las mujeres tratadas con REMICADE®, incluyendo aquellas mayores de 60 años de edad.

Se desconoce el rol potencial de la terapia con bloqueadores del TNF en el desarrollo de las neoplasias. Se debe tener precaución cuando se considera la terapia con bloqueadores del TNF en pacientes con antecedente de neoplasia o cuando se considera continuar el tratamiento en pacientes que desarrollaron una neoplasia.

Administración concomitante de un inhibidor del TNF-alfa y anakinra

Se observaron infecciones graves y neutropenia en estudios clínicos con el uso concomitante de anakinra y otro agente bloqueador del TNF-alfa, etanercept, sin beneficio clínico adicional en comparación etanercept solo. Debido a la naturaleza de los eventos adversos observados con la terapia combinada de etanercept y anakinra, toxicidades similares pueden también resultar de la combinación de anakinra y otros agentes bloqueadores del TNF-alfa. Por lo tanto, no se recomienda la combinación de REMICADE® y anakinra.

Administración concomitante de REMICADE® y abatecept

En estudios clínicos, la administración concomitante de agentes bloqueadores del TNF y abatacept se ha asociado con un riesgo incrementado de infecciones incluyendo infecciones graves en comparación con los agentes bloqueadores del TNF solos, sin incremento del beneficio clínico. Debido a la naturaleza de los eventos adversos observados con la combinación de agentes bloqueadores del TNF y la terapia con abatacept, no se recomienda la combinación de REMICADE® y abatacept.

Administración concomitante con otras terapias biológicas

Existe insuficiente información sobre el uso concomitante de REMICADE® con otras terapias biológicas utilizadas para tratar las mismas condiciones que REMICADE®. El uso concomitante de REMICADE® con estos biológicos no está recomendado debido a la posibilidad de un mayor riesgo de infección.

Cambio entre terapias biológicas

Cuando se cambia de un biológico a otro, los pacientes deben continuar siendo monitoreados, ya que la superposición de actividades biológicas puede aumentar aún más el riesgo de infección.

Reacciones hematológicas

Ha habido reportes de pancitopenia, leucopenia, neutropenia y trombocitopenia en pacientes que recibieron bloqueadores del TNF incluyendo REMICADE®. Se debe tener



precaución en los pacientes tratados con REMICADE® que tengan actualmente citopenias significativas o antecedente de citopenias significativas.

Vacunación

Se recomienda que todos los pacientes, de ser posible, se pongan al día con todas las vacunas de acuerdo con las guías de vacunación actuales antes de iniciar la terapia con REMICADE®.

Vacunas vivas / Agentes infecciosos terapéuticos

Están disponibles datos limitados, en los pacientes que reciben terapia con anti-TNF, sobre la respuesta a la vacunación con vacunas vivas o sobre la transmisión secundaria de la infección por vacunas vivas. El uso de vacunas vivas puede causar infecciones clínicas, incluyendo infecciones diseminadas. No se recomienda la administración concomitante de vacunas vivas con REMICADE®.

Se ha reportado resultado mortal debido a la infección diseminada por *Bacillus Calmette-Guerin* (BCG, por sus siglas en inglés) en un infante quien recibió la vacuna BCG después de la exposición in utero de infliximab. Se recomienda un periodo de espera de doce meses después del nacimiento antes de la administración de vacunas vivas a los infantes expuestos in utero a infliximab, a menos que los niveles séricos de infliximab en el infante sean indetectables o el beneficio de la vacuna supere claramente el riesgo teórico de la administración de vacunas vivas a los lactantes (ver sección Embarazo, Lactancia y Fertilidad).

Otros usos de los agentes infecciosos terapéuticos como las bacterias vivas atenuadas (por ejemplo, instilación de vejiga de BCG para el tratamiento de cáncer) podría causar infecciones clínicas, incluyendo infecciones diseminadas. Se recomienda que no se administre los agentes infecciosos terapéuticos concomitantemente con REMICADE®.

Vacunas no vivas

En un subgrupo de pacientes del estudio ASPIRE, una proporción similar de pacientes en cada grupo de tratamiento generó un aumento doble efectivo en títulos para una vacuna neumocócica polivalente, lo que indica que REMICADE® no interfirió con las respuestas inmunes humorales independientes de las células T.

Uso geriátrico

No se ha realizado estudios específicos de REMICADE® en pacientes ancianos. No se observaron diferencias relacionadas con la edad en la depuración o el volumen de distribución en estudios clínicos. La incidencia de infecciones graves en pacientes de 65 años y mayores tratados con REMICADE® fue mayor que los menores de 65 años de edad. Además, existe una mayor incidencia de infecciones en la población de ancianos en general, por lo tanto, se debe tener precaución para tratar a los ancianos.

Reacciones adversas:

En esta sección, se presentan las reacciones adversas. Las reacciones adversas son eventos adversos que se consideraron razonablemente estar asociados con el uso de infliximab basado en la evaluación completa de la información disponible del evento adverso. Una relación causal con infliximab no puede establecerse de manera confiable en casos individuales. Además, debido a que los estudios clínicos se realizan en condiciones muy variables, las tasas de la reacción adversa observadas en los estudios clínicos de un

Acta No. 20 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

fármaco no se pueden comparar directamente con las tasas en los estudios clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica. Están disponibles datos de seguridad de estudios clínicos de 5561 pacientes tratados con REMICADE®, incluyendo 1304 con artritis reumatoide, 117 con artritis reumatoide juvenil, 1566 con enfermedad de Crohn (1427 adultos y 139 niños), 347 con espondilitis anquilosante, 293 con artritis psoriásica, 1373 con psoriasis en placa, 544 con colitis ulcerativa (484 adultos y 60 niños) y 17 con otras condiciones. Las reacciones adversas en los estudios clínicos están resumidas en la Tabla 1. Las reacciones relacionadas con la infusión (por ejemplo, disnea, rubefacción, dolor de cabeza y erupción) fueron las causas más comunes de la discontinuación, excepto en colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn en pediátrica y artritis psoriásica.

Tabla 1. Resumen de las reacciones adversas en estudios clínicos

Piel y anexos	Erupción, prurito, urticaria, hiperhidrosis, piel seca, dermatitis fúngica/onicomicosis, eczema/seborrea, alopecia
Sistema nervioso central y periférico	Dolor de cabeza, vértigo/mareos
Sistema gastrointestinal	Náuseas, diarrea, dolor abdominal, dispepsia, estenosis intestinal, vómitos, estreñimiento
Sistema respiratorio	Infección de las vías respiratorias superiores, infección de las vías respiratorias inferiores (incluyendo neumonía), disnea, sinusitis, pleuresía, edema pulmonar
Generales	Fatiga, dolor en el pecho, edema, sofoco, dolor, escalofríos/rigidez
Mecanismo de resistencia	Infección viral, fiebre, absceso, celulitis, moniliasis, reacción similar al sarcoide
Sistema musculo-esqueléticos	Mialgia, artralgia
Vascular (extracardiaco)	Rubefacción, tromboflebitis, equimosis/hematoma
Cardiovascular (general)	Hipertensión, hipotensión
Sangre	Anemia, leucopenia, linfadenopatía, neutropenia, trombocitopenia
Psiquiátrico	Insomnio, somnolencia
Sistema hepático y biliar	Transaminasas hepáticas incrementadas, función hepática anormal
Sistema urinario	Infección del tracto urinario
Ojo y visión	Conjuntivitis
Ritmo y frecuencia cardiaca	Palpitación, bradicardia
Administración/Lugar de aplicación	Reacciones en el lugar de la inyección
Colágeno	Autoanticuerpo
Neoplasias benignas y malignas	Linfoma

Reacciones relacionadas con la infusión

En estudios clínicos de fase 3, el 18% de los pacientes tratados con REMICADE® en comparación con el 5% de los pacientes tratados con el placebo experimentaron una reacción relacionada con la infusión durante la infusión o dentro de 1 hora después de la infusión. De los pacientes tratados con infliximab que tuvieron una reacción a la infusión durante el período de inducción, el 27% experimentó una reacción a la infusión durante el período de mantenimiento. De los pacientes que no tuvieron una reacción a la infusión durante el período de inducción, el 9% experimentó una reacción a la infusión durante el período de mantenimiento.

Aproximadamente el 3% de las infusiones de REMICADE® fueron acompañadas por síntomas no específicos como fiebre o escalofríos, el < 1% fueron acompañados por prurito o urticaria, el 1% fue acompañado por reacciones cardiopulmonares (principalmente dolor en el pecho, hipotensión, hipertensión o disnea), o por síntomas combinados de prurito/urticaria y reacciones cardiopulmonares. Las reacciones graves a la infusión ocurrieron en el <1% de los pacientes, e incluyeron anafilaxis, convulsiones, erupción

Acta No. 20 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



eritematosa e hipotensión. Aproximadamente el 3% de los pacientes discontinuó el tratamiento debido a las reacciones a la infusión y todos los pacientes se recuperaron con o sin terapia médica.

En un estudio clínico de pacientes con artritis reumatoide (ASPIRE), el sesenta y seis por ciento de los pacientes (686 de 1040) recibió al menos una infusión corta de 90 minutos o menos y el 44% de los pacientes (454 de 1.040) recibió al menos una infusión corta de 60 minutos o menos. De los pacientes tratados con REMICADE® que recibieron al menos una infusión corta, las reacciones relacionadas con la infusión ocurrieron en el 15% (74/494) de los pacientes y las reacciones graves a la infusión ocurrieron en el 0.4% (2/494) de los pacientes. No se han estudiado infusiones cortas con dosis > 6 mg/kg (ver sección Eficacia clínica - Artritis reumatoide).

En los estudios clínicos de fase 3, en pacientes que recibieron infliximab con o sin terapia concomitante con inmunomodulador, el 13%-19% de los pacientes que recibieron infliximab a una tasa de infusión baja (≤ 6 mg/kg/2h) experimentó una reacción relacionada con la infusión, en comparación con el 15% - 16 % de los pacientes que recibieron infliximab a una tasa de infusión alta (> 6 mg/kg/2 h o equivalente a > 3 mg/kg/1 h). De los pacientes que recibieron infliximab a una tasa de infusión baja, el 0.4%-0.7% experimentó una reacción grave relacionada con la infusión, en comparación con el 0.4%-0.5% de los pacientes que recibieron infliximab a una tasa de infusión alta.

En un estudio clínico de pacientes con enfermedad de Crohn (SONIC), las reacciones relacionadas con la infusión ocurrieron en el 16.6% (27/163) de los pacientes que recibieron REMICADE® como monoterapia, en el 5.0% (9/179) de los pacientes que recibieron REMICADE® en combinación con azatioprina y en el 5.6% (9/161) de los pacientes que recibieron azatioprina como monoterapia. Un paciente experimentó una reacción grave a la infusión de REMICADE® como monoterapia.

En la vigilancia posterior a la comercialización, reportes de reacciones de tipo anafilácticas incluyendo edema laríngeo, edema faríngeo, broncoespasmo severo y convulsiones se han asociado con la administración de REMICADE®. Se han reportado casos de pérdida visual transitoria durante o dentro de las 2 horas de la infusión de REMICADE®. También se han reportado accidentes cerebrovasculares, isquemia/infarto de miocardio (algunos mortales) y arritmia que ocurrieron dentro de las 24 horas del inicio de la infusión.

Reacciones a la infusión después de la re-administración de REMICADE®

En los estudios clínicos de artritis reumatoide, enfermedad de Crohn y psoriasis, la re-administración de REMICADE® después de un periodo sin tratamiento causó una mayor incidencia de reacciones a la infusión en comparación con el tratamiento regular de mantenimiento.

En un estudio clínico de pacientes con psoriasis moderada a severa diseñado para evaluar la eficacia de la terapia de mantenimiento a largo plazo frente al re-tratamiento con un ciclo de inducción de REMICADE®, el 4% (8/219) de los pacientes en el grupo de terapia intermitente experimentaron reacciones graves a la infusión frente al < 1% (1/222) en el grupo de terapia de mantenimiento. Los pacientes enrolados en este estudio no recibieron ninguna terapia inmunosupresora concomitante. La terapia intermitente en este estudio fue definida como la re-administración de un ciclo de inducción (máximo de cuatro infusiones en la semana 0, 2, 6 y 14 semanas) de REMICADE® tras el brote de la enfermedad después de un periodo sin tratamiento. En este estudio, la mayoría de las reacciones graves a la infusión ocurrieron durante la segunda infusión en la semana 2. Los síntomas incluyeron, pero no se limitaron a, disnea, urticaria, edema facial e hipotensión. En todos los casos, el

Acta No. 20 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



tratamiento con REMICADE® fue discontinuado y/o se inició otro tratamiento con resolución completa de los signos y síntomas.

Hipersensibilidad retardada/Reacciones después de la re-administración

En un estudio donde 37 de 41 pacientes con enfermedad de Crohn fueron retratados con REMICADE® después de un periodo de 2 a 4 años sin tratamiento con REMICADE®, 10 pacientes experimentaron eventos adversos que se manifestaron a los 3 a 12 días posteriores a la infusión de los cuales 6 fueron considerados graves. Los signos y síntomas incluyeron mialgias y/o artralgias con fiebre y/o erupción, algunos pacientes también experimentaron prurito, edema facial, de manos o de labios, disfagia, urticaria, dolor de garganta y dolor de cabeza. Los pacientes que experimentaron estos eventos adversos no habían experimentado eventos adversos relacionados con la infusión asociados con su terapia inicial con REMICADE®. Estos eventos adversos ocurrieron en el 39% (9/23) de los pacientes que habían recibido formulación líquida la cual no está más en uso y en el 7% (1/14) de los pacientes que recibieron formulación liofilizada. Los datos clínicos no son adecuados para determinar si la ocurrencia de estas reacciones se debe a las diferencias en la formulación. Los signos y síntomas de los pacientes mejoraron sustancialmente o se resolvieron con el tratamiento en todos los casos. Existen datos insuficientes sobre la incidencia de estos eventos después de intervalos sin fármaco de 1 a 2 años. Estos eventos se han observado de manera con poca frecuencia solo en estudios clínicos y vigilancia posterior a la comercialización con intervalos de re-tratamiento hasta de un año. En los 3 estudio de psoriasis, el 1% (15/1373) de los pacientes experimentaron síntomas de artralgia, enfermedad del suero, mialgia, fiebre y urticaria. Cuando estos ocurrieron, a menudo fueron al inicio del curso del tratamiento después de las infusiones de REMICADE®. El tratamiento con REMICADE® fue discontinuado y/o se inició otro tratamiento en muchos de los casos con el mejoramiento o la resolución de los signos y síntomas.

Inmunogenicidad

Los pacientes que desarrollaron anticuerpos a REMICADE® fueron más susceptibles (aproximadamente 2 a 3 veces) a desarrollar reacciones relacionadas con la infusión. Los anticuerpos a REMICADE® ocurrieron en aproximadamente el 10% de los pacientes que recibieron un régimen de inducción de 3 dosis seguida de la dosis de mantenimiento. El uso concomitante de agentes inmunosupresores aparentemente reduce la frecuencia de anticuerpos a REMICADE® y de las reacciones a la infusión. En un estudio de fase 3 de enfermedad de Crohn en pacientes que no han recibido previamente tratamiento inmunomodulador, los anticuerpos ocurrieron en la semana 30 en el 14% de los pacientes que recibieron REMICADE® como monoterapia y en el 1% de los pacientes que recibieron REMICADE® en combinación con azatioprina. Se observó una mayor incidencia de anticuerpos a REMICADE® en pacientes con enfermedad de Crohn que recibieron REMICADE® después de los intervalos sin fármaco > 16 semanas. En el estudio de fase 3 de artritis psoriásica, donde los pacientes recibieron 5 mg/kg, con y sin metotrexato concomitante, los anticuerpos ocurrieron en el 15% de los pacientes. En los 2 estudios de fase 3 de psoriasis, REMICADE® fue administrada con inducción seguida de la terapia de mantenimiento sin inmunosupresores concomitantes. En estos estudios, los anticuerpos ocurrieron aproximadamente en el 25%-30% de los pacientes, que recibieron 5 mg/kg cada 8 semanas de mantenimiento durante 1 año, y en mayor proporción (hasta 1.6 veces) con otros regímenes de dosificación (3mg/kg cada 8 semana, 3 mg/kg administradas según sea necesario, y 5 mg/kg administradas según necesidad). A pesar del incremento en la formación de anticuerpos, las tasas de la reacción a la infusión en los dos estudios de psoriasis de fase 3 en pacientes tratados con inducción de 5 mg/kg seguido de la dosis de mantenimiento cada 8 semanas durante un año (14.1% - 23.0%) y las tasas de la reacción grave a la infusión (<1 %) fueron similares a los observados en otras poblaciones de estudio.

Acta No. 20 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Infecciones

En estudios clínicos, el 36% de los pacientes tratados con REMICADE® fueron tratados por infecciones en comparación con el 28% de los pacientes tratados con el placebo. No se observó incremento en el riesgo de infecciones graves con REMICADE® en comparación con el placebo en los estudios de la enfermedad de Crohn y el estudio de artritis psoriásica de fase 3. En los estudios de AR, la incidencia de infecciones graves, incluyendo neumonía, fue mayor en los pacientes tratados con REMICADE® más MTX en comparación con metotrexato solo, especialmente a dosis de 6 mg/kg o mayores. En estudios de psoriasis, el 1.5% de los pacientes (promedio de 41.9 semanas de seguimiento) que recibió REMICADE® y el 0.6% de los pacientes (promedio de 18.1 semanas de seguimiento) que recibió el placebo desarrollaron infecciones graves.

En la experiencia posterior a la comercialización, se observaron infecciones con varios patógenos incluyendo organismos virales, bacterianos, fúngicos y protozoarios. Se han observado infecciones en todos los sistemas de órganos y se han reportado en pacientes que recibieron REMICADE® solo o en combinación con agentes inmunosupresores.

Eventos hepatobiliares

En la vigilancia posterior a la comercialización se reportaron casos de hepatitis e ictericia, algunas con características de hepatitis autoinmune en pacientes que recibieron REMICADE® (ver sección Advertencias y Precauciones).

En estudios clínicos se han observado elevaciones leves o moderadas de la ALT y AST en pacientes que recibieron REMICADE® sin progresión a insuficiencia hepática severa. Se han observado elevaciones de la ALT > 5 x LSN (ver Tabla 2). Se observaron elevaciones de las aminotransferasas (ALT más común que AST) en mayor proporción en los pacientes que recibieron REMICADE® que en los pacientes control, cuando REMICADE® es administrado como monoterapia y cuando es utilizado en combinación con otros agentes inmunosupresores (ver Tabla 2). Muchas de las anormalidades de las aminotransferasas fueron transitorias; sin embargo, un número pequeño de pacientes experimentó elevaciones más prolongadas. En general, los pacientes que desarrollaron elevaciones de la ALT y AST fueron asintomáticos y las anormalidades disminuyeron o se resolvieron con la continuación o discontinuación de REMICADE® o la modificación de los medicamentos concomitantes.

Tabla 2. Proporción de pacientes con actividad incrementada de la ALT en estudios clínicos

	Número de pacientes ¹		Mediana del seguimiento (semanas) ²		Proporción de pacientes con ALT incrementada					
	Placebo	REMICADE®	Placebo	REMICADE®	> 1 a < 3 x LSN		≥ 3 x LSN		≥ 5 x LSN	
Artritis reumatoide ³	375	1087	58.1	58.3	24.0%	34.4%	3.2%	3.9%	0.8%	0.9%
Enfermedad de Crohn ⁴	324	1034	53.7	54.0	24.1%	34.9%	2.2%	4.9%	0.0%	1.5%
Enfermedad de Crohn en pediatría ⁵	n/a	139	n/a	53.0	n/a	18.2%	n/a	4.4%	n/a	1.5%
Colitis ulcerativa ⁶	242	482	30.1	30.8	12.4%	17.4%	1.2%	2.5%	0.4%	0.6%
Colitis ulcerativa en pediatría ⁷	n/a	60	n/a	49.4	n/a	16.7%	n/a	6.7%	n/a	1.7%
Espondilitis anquilosante ⁸	76	275	24.1	101.9	14.5%	51.1%	0.0%	9.5%	0.0%	3.6%
Artritis psoriásica	98	191	18.1	39.1	16.3%	49.5%	0.0%	6.8%	0.0%	2.1%
Psoriasis en placa ⁹	281	1175	16.1	50.1	23.8%	49.4%	0.4%	7.7%	0.0%	3.4%

1 Número de pacientes evaluados por ALT.
2 La mediana de seguimiento está basada en los pacientes tratados.



3 Los pacientes con placebo recibieron metotrexato mientras que los pacientes con infliximab recibieron infliximab y metotrexato.

4 Los pacientes con el placebo en 2 de los 3 estudios de fase III de enfermedad de Crohn, C0168T21 y C0168T26, recibieron una dosis inicial de 5 mg/kg de infliximab al inicio del estudio y recibieron el placebo en la fase de mantenimiento. Los pacientes que fueron aleatorizados en el grupo de mantenimiento con el placebo y luego cruzados a infliximab están incluidos en el grupo de infliximab en el análisis de la ALT. En el estudio de fase 3b de enfermedad de Crohn, C0168T67, los pacientes con el placebo recibieron 2.5 mg/kg/día de azatioprina en adición a las infusiones de placebo.

5 Pacientes de los estudios T23, T55 y T47 de enfermedad de Crohn en pediatría. La mediana de seguimiento fue 53.0 semanas.

6 Pacientes de los estudios C0168T37 y C0168T46 de colitis ulcerativa. La mediana de seguimiento fue 30 semanas para el placebo y 31 semanas para el grupo combinado con infliximab.

7 Datos de C0168T72

8 Datos de C0168T51

9 Los valores de la ALT son obtenidos en los estudios de fase 3 de psoriasis, C0168T38, C0168T44.

Neoplasias

Durante los estudios clínicos con REMICADE® se han reportado nuevas neoplasias o neoplasias recurrentes en los pacientes tratados con REMICADE®. La incidencia de linfoma en los pacientes tratados con REMICADE® fue mayor a lo esperado en la población general. Las incidencias observadas de las neoplasias no linfoma fueron similares a las que se esperarían en la población general mientras que la tasa en los pacientes control fue menor a lo esperado. En un estudio clínico exploratorio que incluía pacientes con EPOC moderada a severa, que eran fumadores activos o ex fumadores, se reportaron más neoplasias en los pacientes tratados con REMICADE® en comparación con los pacientes control (ver sección Advertencias y Precauciones - Neoplasias). Un estudio de cohortes retrospectivo basado en la población encontró un aumento en la incidencia de cáncer cervical en mujeres con artritis reumatoide tratadas con infliximab en comparación con las pacientes que no recibieron tratamiento biológico previo o con la población general, incluyendo aquellas mayores de 60 años de edad (ver sección Advertencias y Precauciones). Se desconoce el papel potencial de la terapia con bloqueadores del TNF en el desarrollo de las neoplasias.

Anticuerpos antinucleares (ANA)/ anticuerpos anti ADN de doble hélice (dsADN)

En estudios clínicos aproximadamente la mitad de los pacientes tratados con REMICADE® que eran negativos para los ANA en el estado basal desarrollaron positividad para los ANA durante el tratamiento en comparación aproximadamente con una quinta parte de los pacientes tratados con el placebo. Se detectaron anticuerpos Anti-dsADN por primera vez en aproximadamente el 17% de los pacientes tratados con REMICADE® en comparación con el 0% de los pacientes tratados con el placebo. Los reportes de lupus y síndromes similar al lupus, sin embargo, continúan siendo poco frecuentes.

Insuficiencia cardíaca congestiva

En un estudio de fase 2 que evaluó REMICADE® en insuficiencia cardíaca moderada a severa (Clase III/IV según la clasificación NYHA con una fracción de eyección ventricular izquierda $\leq 35\%$), 150 pacientes fueron aleatorizados para recibir tratamiento con 3 infusiones de REMICADE® de 10mg/kg, 5mg/kg o el placebo. Se observó una mayor incidencia de mortalidad y hospitalización debido a un empeoramiento de la insuficiencia cardíaca en los pacientes que recibieron dosis de 10mg/kg de REMICADE®. A las 28

Acta No. 20 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



semanas, 3 pacientes en el grupo de REMICADE® de 10mg/kg murieron en comparación con una muerte en el grupo de REMICADE® de 5mg/kg y con ninguna muerte en el grupo del placebo. En este mismo tiempo, 11 de los 51 pacientes en el grupo de REMICADE® de 10mg/kg fueron hospitalizado por empeoramiento de la insuficiencia cardíaca en comparación con 3 de los 50 pacientes en el grupo de REMICADE® de 5mg/kg y con 5 de los 49 pacientes en el grupo del placebo. En el seguimiento, a 1 año, 8 pacientes en el grupo de REMICADE® de 10mg/kg murieron en comparación con 4 muertes en el grupo de REMICADE® de 5mg/kg y en el grupo del placebo. REMICADE no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia cardíaca leve (Clase I/II según la clasificación NYHA) (ver sección Contraindicaciones y Advertencias y Precauciones). Hubo reportes posteriores a la comercialización de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca, con o sin factores precipitantes identificados, en pacientes que recibieron REMICADE®.

También hubo reportes posteriores a la comercialización de nuevas apariciones de insuficiencia cardíaca, incluyendo insuficiencia cardíaca en pacientes sin enfermedad cardiovascular preexistente conocida. Algunos de estos pacientes tenían menos de 50 años de edad.

Reacciones adversas en ARJ

Se evaluó la seguridad y eficacia de REMICADE® en un estudio doble ciego, multicéntrico, aleatorizado, durante 14 semanas, seguido de una extensión de tratamiento doble ciego, completamente activa, durante un máximo de 44 semanas. Un total de 122 pacientes con ARJ activa entre 4 y 17 años de edad que habían sido tratados con metotrexato al menos 3 meses fueron enrolados; 120 sujetos recibieron el fármaco de estudio. El uso concomitante de ácido fólico, corticoesteroides orales ($\leq 10\text{mg/día}$), fármacos anti-inflamatorios no esteroideos y/o metotrexato fue permitido.

Dosis de 3mg/kg de REMICADE® o de placebo fueron administradas por vía intravenosa en la semana 0, 2, 6, 14, 20 y posteriormente cada 8 semanas hasta la semana 44. Para mantener el tratamiento ciego, el grupo de tratamiento con 3 mg/kg también recibió una sola infusión de placebo en la semana 16 mientras que los sujetos aleatorizados al placebo pasaron a recibir 6 mg/kg de REMICADE® en la semana 14, 16 y 20 y posteriormente cada 8 semanas hasta la semana 44.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de REMICADE® en el tratamiento de niños con ARJ. Cuarenta y uno de los 60 niños (68.3%) con ARJ que recibieron 3mg/kg de REMICADE® en combinación con metotrexato experimentaron una infección por encima de las 52 semanas de observación en comparación con 37 de los 57 (64.9%) niños con ARJ que recibieron 6mg/kg de REMICADE® en combinación con metotrexato por encima de las 38 semanas de observación y con 28 de los 60 (46.7%) niños que recibieron el placebo en combinación con metotrexato por encima de las 14 semanas de observación. Las infecciones reportadas con más frecuencia fueron infección de la vía respiratoria superior y la faringitis y la infección grave reportada con más frecuencia fue neumonía. Otras infecciones notables incluyeron infección primaria por varicela en un paciente y por herpes zoster en 1 paciente.

La incidencia de reacciones a la infusión en pacientes pediátricos con ARJ que recibieron 3mg/kg de REMICADE® fue 35.0% en comparación con el 17.5% de los pacientes que recibieron 6mg/kg. Las reacciones a la infusión reportados con más frecuencia fueron vómitos, fiebre, dolor de cabeza e hipotensión. En el grupo con 3mg/kg de REMICADE®, 4 pacientes tuvieron una reacción grave a la infusión y tres pacientes reportaron una posible reacción anafiláctica (2 de las cuales fueron reacciones graves a la infusión). En el grupo con 6mg/kg de REMICADE®, 2 pacientes tuvieron una reacción grave a la infusión, uno de los cuales tuvo una posible reacción anafiláctica. Dos de los 6 pacientes que

Acta No. 20 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



experimentaron reacciones graves a la infusión recibieron REMICADE® por infusión rápida (tiempo de duración de menos de 2 horas).

Los anticuerpos a REMICADE® se desarrollaron en el 37.7% de los pacientes con ARJ que recibieron 3mg/kg de REMICADE® en comparación con el 12.2% de los pacientes que recibieron 6mg/kg. Las titulaciones de los anticuerpos fueron notablemente superiores para el grupo con 3mg/kg en comparación con el grupo con 6 mg/kg.

Reacciones adversas en enfermedad de Crohn en pediatría

En general, los eventos adversos en pacientes pediátricos que recibieron REMICADE® fueron similares en frecuencia y tipo a los observados en los pacientes adultos con enfermedad de Crohn. Las diferencias entre adultos y otras consideraciones especiales se discuten en los párrafos siguientes.

Los siguientes eventos adversos fueron reportados con mayor frecuencia en 103 pacientes pediátricos aleatorizados con enfermedad de Crohn a quienes se administró 5mg/kg de REMICADE® por 54 semanas, que en 385 pacientes adultos con enfermedad de Crohn quienes recibieron un régimen de tratamiento similar: anemia (10.7%), sangre en las heces (9.7%), leucopenia (8.7%), rubefacción (8.7%), infección viral (7.8%), neutropenia (6.8%), fractura ósea (6.8%), infección bacteriana (5.8%), y reacción alérgica de la vía respiratoria (5.8%).

Se reportaron infecciones en el 56.3% de los pacientes aleatorizados en REACH y en el 50.3% de los sujetos que recibieron 5mg/kg de REMICADE® en ACCENT 1. En REACH, las infecciones se reportaron con mayor frecuencia en sujetos que recibieron infusiones cada 8 semanas en vez de 12 semanas (73.6% y 38.0%, respectivamente), mientras que se reportaron infecciones graves en 3 sujetos en el grupo con tratamiento de mantenimiento cada 8 semanas y en 4 sujetos en el grupo con tratamiento de mantenimiento cada 12 semanas. Las infecciones más comunes reportadas fueron infección de la vía respiratoria superior y faringitis, y la infección grave más comúnmente reportada fue el absceso. Se reportó neumonía en 3 pacientes, 2 en el grupo con tratamiento de mantenimiento cada 8 semanas y 1 en el grupo con tratamiento de mantenimiento cada 12 semanas. Se reportó herpes zoster en 2 pacientes en el grupo con tratamiento de mantenimiento de 8 semanas.

En total, en REACH, el 17.5% de los pacientes aleatorizados experimentó 1 o más reacciones a la infusión, con el 17.0% y 18.0% de los pacientes en el grupo con tratamiento de mantenimiento cada 8 semanas y cada 12 semanas, respectivamente. No hubo reacciones graves a la infusión, y 2 pacientes en REACH tuvieron reacciones anafilácticas no graves.

Se desarrollaron anticuerpos a REMICADE® en 3 (2.9%) pacientes pediátricos.

Reacciones adversas en colitis ulcerativa pediátrica

Las proporciones totales de los pacientes con eventos adversos y eventos adversos graves fueron, por lo general, consistentes en los estudios de colitis ulcerativa en pediatría y colitis ulcerativa en adultos (ACT 1 y ACT 2). En el estudio de colitis ulcerativa en pediatría (Estudio Peds de CU), el evento adverso más común fue el empeoramiento de la colitis ulcerativa que fue mayor en pacientes con el régimen de tratamiento cada 12 semanas frente al régimen de tratamiento cada 8 semanas. En los estudios ACT 1 y ACT 2, el dolor de cabeza fue el evento adverso más común. El evento adverso grave más común en estos tres estudios fue el empeoramiento de la enfermedad de estudio.



Se reportaron infecciones en 31 (51.7%) de los 60 pacientes tratados en el Estudio Peds de CU y 22 (36.7%) necesitaron tratamiento antimicrobiano parenteral u oral. La proporción de pacientes con infecciones en el Estudio Peds de CU fue similar a la del estudio de enfermedad de Crohn en pediatría (REACH), pero mayor que la proporción en los estudios de colitis ulcerativa en adultos (ACT 1 y ACT 2). A diferencia de REACH, en el cual se reportaron las infecciones con mayor frecuencia en pacientes que recibieron infusiones cada 8 semanas en vez de cada 12 semanas; en el Estudio Peds de CU, la incidencia total de las infecciones fue similar en el grupo con tratamiento de mantenimiento cada 8 semanas (13/22 [59.1%]) y en el grupo con tratamiento de mantenimiento cada 12 semanas (14/23 [60.9%]). En el Estudio Peds de CU, se reportaron infecciones graves en 3 de los 22 (13.6%) pacientes en el grupo con tratamiento de mantenimiento cada 8 semanas y en 3 de los 23 (13.0%) pacientes en el grupo con tratamiento de mantenimiento cada 12 semanas. La infección en la vía respiratoria superior (7/60 [11.7%]) y la faringitis (5/60 [8.3%]) fueron las infecciones del sistema respiratorio reportadas con más frecuencia en todos los pacientes tratados. Las infecciones que ocurrieron en más de un paciente en un grupo de tratamiento que necesitaron tratamiento antimicrobiano fueron faringitis (4/60 [6.7%]), infección en la vía urinaria (4/60 [6.7%]) y bronquitis (2/60 [3.3%]).

En total, 8 (13.3%) de los 60 pacientes tratados experimentaron una o más reacciones a la infusión, en 4 de 22 (18.2%) en el grupo con tratamiento de mantenimiento cada 8 semanas y en 3 de 23 (13.0%) en el grupo con tratamiento de mantenimiento cada 12 semanas. No se reportaron reacciones graves a la infusión. Todas las reacciones a la infusión fueron de intensidad leve o moderada.

Se detectaron anticuerpos a REMICADE® en 4 (7.7%) pacientes hasta la semana 54. En el Estudio Peds de CU, hubo más pacientes en el grupo de 12 a 17 años de edad que en el de 6 a 11 años de edad (45/60 [75.0%] frente a 15/60 [25.0%]). Si bien el número de pacientes en cada subgrupo es demasiado pequeño para hacer conclusiones definitivas acerca del efecto de la edad en los eventos de seguridad, hubo mayor proporción de pacientes con eventos adversos graves y discontinuación debido a los eventos adversos en el grupo más joven que en el de mayor edad. Si bien la proporción de pacientes con infecciones también fue mayor en el grupo más joven, para las infecciones graves, las proporciones fueron similares en ambos grupos. Las proporciones totales de eventos adversos y reacciones a la infusión fueron similares en los grupos de 6 a 11 y de 12 a 17 años de edad.

Datos posteriores a la comercialización

Adicional a las reacciones adversas reportadas durante los estudios clínicos y descritos anteriormente, los siguientes eventos adversos, algunos con resultados mortales, reportados a partir de la experiencia posterior a la comercialización en todo el mundo con REMICADE® se incluyen en la Tabla 3. Debido a que estos eventos son reportados voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de forma confiable su frecuencia o establecer una relación causal a la exposición a REMICADE®.

Los eventos adversos graves más comunes reportados en la experiencia posterior a la comercialización en niños fueron infecciones (algunas mortales) incluyendo infecciones oportunistas y tuberculosos, reacciones a la infusión y reacciones de hipersensibilidad. Los eventos adversos graves espontáneos en la experiencia posterior a la comercialización con REMICADE® en la población pediátrica han incluido neoplasias, anormalidades transitorias de las enzimas hepáticas, síndromes similares a lupus y autoanticuerpos positivos.

Casos de linfoma hepatoesplénico de células T se han reportado posterior a la comercialización en pacientes tratados con REMICADE®, la gran mayoría de casos

Acta No. 20 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

ocurrieron en enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa, y la mayoría de ellos fueron adolescentes o varones adultos jóvenes (ver sección Advertencias y Precauciones - Neoplasias, Linfoma). Linfocitosis hemofagocítica (LH) se ha reportado muy raramente en los pacientes tratados con REMICADE®.

Tabla 3: Reportes posterior a la comercialización

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Agranulocitosis (incluyendo infantes expuestos <i>in utero</i> a infliximab), purpura trombocitopénica idiopática, pancitopenia, púrpura trombocitopénica trombótica
Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración	Reacciones anafilácticas, shock anafiláctico, reacciones relacionadas con la infusión, enfermedad del suero
Trastornos cardiacos	Efusión pericárdica, infarto de miocardio/isquemia de miocardio (dentro de 24 horas del inicio de la infusión), arritmia (dentro de las 24 horas del inicio de la infusión)
Trastornos oculares	Pérdida transitoria de la visión que ocurre durante o dentro de las dos horas de la infusión.
Trastornos del sistema inmunológico	Vasculitis
Neoplasias benignas y malignas	Linfoma hepatoesplénico de células T (la gran mayoría en enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa: principalmente en adolescentes y adultos jóvenes), neoplasias en pediatría, leucemia, melanoma, carcinoma de células de Merkel, cáncer cervical.
Trastornos del sistema nervioso	Trastornos desmielinizantes del sistema nervioso central (como esclerosis múltiple y neuritis óptica), trastornos desmielinizantes periféricos (como síndrome de Guillain-Barré, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica y neuropatía motora multifocal), neuropatías, convulsiones, mielitis transversa, accidentes cerebrovasculares que ocurren aproximadamente dentro de las 24 horas del inicio de la infusión.
Infecciones e infestaciones	Infecciones oportunistas (como aspergilosis, micobacteria atípica, coccidioidomicosis, criptococosis, candidiasis, histoplasmosis, listeriosis, neumocistosis), salmonelosis, sepsis, tuberculosis, infecciones por protozoos, reactivación de la hepatitis B e infección posterior a la vacunación (después de la exposición <i>in utero</i> a infliximab)*
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Enfermedad pulmonar intersticial, incluyendo fibrosis pulmonar/neumonitis intersticial y enfermedad de progresión rápida
Trastornos del sistema hepatobiliar	Daño hepatocelular, hepatitis, ictericia, hepatitis autoinmune e insuficiencia hepática.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Vasculitis (principalmente cutánea), psoriasis incluyendo nueva aparición o psoriasis pustular (principalmente palmar y plantar), síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, eritema multiforme, dermatosis bullosa lineal IgA (LABD, por sus siglas en inglés), pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA), reacciones liquenoides.

* Incluyendo tuberculosis bovina (infección diseminada por BCG), ver sección Advertencias y Precauciones.

Interacciones:

Se ha visto que la formación de anticuerpos a infliximab ha sido reducida cuando REMICADE® es administrado en forma concomitante con metotrexato y otros inmunomoduladores en pacientes con artritis reumatoidea, artritis psoriásica y enfermedad de Crohn. No hay otra información disponible con relación a posibles efectos de otros fármacos inmunosupresores o sus efectos en la farmacocinética de Infliximab.

Estudios específicos de interacción farmacológica no se han realizado con REMICADE®.

Acta No. 20 de 2021 SEMNNIMB

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA

ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Uso concomitante de REMICADE® con otras terapias biológicas

No se recomienda, la combinación de REMICADE® con otras terapias biológicas utilizadas para tratar las mismas condiciones que REMICADE®, incluyendo anakinra y abatacept (ver sección Advertencias y Precauciones).

Vacunas vivas / Agentes infecciosos terapéuticos

Se recomienda no administrar las vacunas vivas concomitantemente con REMICADE®. También se recomienda no administrar las vacunas vivas a infantes después de la exposición in utero a infliximab 12 meses después del nacimiento, a menos que los niveles séricos de infliximab en el infante sean indetectables o el beneficio de la vacuna supere claramente el riesgo teórico de la administración de vacunas vivas a los infantes (ver sección Advertencias y Precauciones).

Se recomienda no administrar los agentes infecciosos terapéuticos concomitantemente con REMICADE®.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Posología y administración

Para la duración recomendada de la infusión para pacientes con cada una de las indicaciones que se describen a continuación, (ver sección Instrucciones de uso, manipulación y eliminación (Número 4)).

Posología (Adultos)

REMICADE® es administrado por vía intravenosa.

Artritis Reumatoide

Pacientes que no han sido tratados previamente con REMICADE®: Inicialmente 3 mg/Kg de peso en infusión intravenosa continua, durante un periodo de 2 horas, seguido de dosis adicionales de 3mg/kg a las 2 y 6 semanas después de la primera infusión y posteriormente cada 8 semanas. Se debe administrar REMICADE® en combinación con metotrexato.

Espondilitis anquilosante

Una dosis inicial de 5 mg/kg de peso en infusión intravenosa continua, durante un periodo de 2 horas, seguidas de dosis adicionales de 5 mg/kg a las 2 y 6 semanas después de la primera infusión y posteriormente cada 6 semanas.

Artritis psoriásica

Una dosis inicial de 5 mg/kg de peso en infusión intravenosa continua, durante un periodo de 2 horas, seguida de dosis adicionales de 5 mg/kg a las 2 y 6 semanas después de la primera infusión y posteriormente cada 8 semanas.

Psoriasis



Una dosis inicial de 5 mg/kg de peso en infusión intravenosa continua, durante un período de 2 horas, seguido de dosis adicionales de 5 mg/kg a las 2 y 6 semanas después de la primera infusión y posteriormente cada 8 semanas.

Enfermedad de Crohn moderada a severa

Una dosis de 5mg/kg, administrada como infusión intravenosa, durante un periodo de 2 horas, seguidas de dosis adicionales de 5 mg/kg a las 2 y 6 semanas después de la primera infusión y posteriormente cada 8 semanas. En algunos pacientes que presentan una respuesta inadecuada durante la terapia de mantenimiento, se debe considerar ajustar la dosis hasta 10 mg/kg de peso.

Los pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn que han tenido su ajuste de dosis a más de 5mg/kg cada 8 semanas, pueden estar en mayor riesgo de presentar reacciones adversas. Debe considerarse cuidadosamente la terapia continua con dosis ajustada en pacientes que no muestran evidencia de beneficio adicional después del ajuste de la dosis.

Enfermedad de Crohn con fístulas

En el tratamiento de fístula(s) en enfermedad de Crohn, 5 mg/kg de peso por vía intravenosa durante un periodo de 2 horas, seguido de dosis adicionales de 5 mg/kg administradas a las 2 y 6 semanas posteriores a la primera infusión. Si el paciente no responde después de tres dosis, no se recomienda tratamientos adicionales con infliximab.

Colitis ulcerativa en adultos o pediatría

Una dosis de 5 mg/kg, administrada como infusión intravenosa, durante un periodo de 2 horas, seguida de dosis adicionales de 5 mg/kg a las 2 y 6 semanas después de la primera infusión y posteriormente cada 8 semanas. Para pacientes adultos con respuesta incompleta o pierden su respuesta, se debe considerar el tratamiento hasta 10 mg/kg.

Poblaciones especiales

Población pediátrica (6-17 años de edad)

REMICADE® no se ha estudiado en niños con enfermedad de Crohn o colitis ulcerativa < 6 años de edad. La farmacocinética de REMICADE® se ha evaluado en pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa (ver sección Propiedades farmacocinéticas). No se ha establecido la seguridad y eficacia de REMICADE® en pacientes pediátricos con artritis reumatoide juvenil, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica y psoriasis en placa.

Enfermedad de Crohn

5 mg/kg administrada como infusión intravenosa, seguida de dosis adicionales de infusión de 5 mg/kg a las 2 y 6 semanas después a la primera infusión y posteriormente cada 8 semanas. En pacientes que tienen una respuesta incompleta, se debe considerar ajustar la dosis hasta 10 mg/kg.

Los pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn, que tuvieron que ajustar su dosis a más de 5 mg/kg cada 8 semanas, pueden tener mayor riesgo para las reacciones adversas. La terapia continua con la dosis ajustada se debe considerar con mucho cuidado en pacientes que no muestran evidencia de beneficio terapéutico adicional después de ajustar la dosis.

Acta No. 20 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Colitis ulcerativa

5 mg/kg administrada como infusión intravenosa, seguida de dosis adicionales de infusión de 5 mg/kg a las 2 y 6 semanas después de la primera infusión y posteriormente cada 8 semanas.

Insuficiencia renal

REMICADE® no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal. No se pueden hacer recomendaciones de la dosis.

Insuficiencia hepática

REMICADE® no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática. No se pueden hacer recomendaciones de la dosis (ver sección Propiedades farmacocinéticas).

Administración

Las infusiones de REMICADE® deben ser administradas por profesionales calificados de la salud.

Con la finalidad de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, la marca comercial y el número de lote del producto administrado deben registrarse claramente (o indicarse) en la historia clínica del paciente.

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 con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión 21 de agosto de 2020, allegado mediante radicado No. 20211163676
- Información para prescribir versión 21 de agosto de 2020, allegado mediante radicado No. 20211163676

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 incluir en los esquemas posológicos los criterios para detener el tratamiento en caso de falta de respuesta para cada indicación así:

- **Artritis reumatoide**

Los datos disponibles indican que la respuesta clínica se alcanza normalmente dentro de las 12 semanas de tratamiento. Si un paciente presenta una respuesta inadecuada o pierde respuesta después de este periodo, se puede considerar aumentar la dosis en intervalos de aproximadamente 1,5 mg/kg, hasta una dosis máxima de 7,5 mg/kg cada 8 semanas. Alternativamente, se puede considerar la administración de 3 mg/kg cada 4 semanas. Si se alcanza una respuesta adecuada, se debe mantener a los pacientes con la dosis o la frecuencia de dosis seleccionadas. Se debe reconsiderar detenidamente continuar el tratamiento en pacientes que no

Acta No. 20 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



presenten evidencia de beneficio terapéutico dentro de las 12 primeras semanas de tratamiento o después del ajuste de dosis.

- **Espondilitis anquilosante**

Si un paciente no responde a las 6 semanas (es decir, después de 2 dosis), no se debe administrar ningún tratamiento adicional con infliximab.

- **Psoriasis**

Si un paciente no responde después de 14 semanas (es decir, después de 4 dosis), no se debe continuar el tratamiento con infliximab.

- **Enfermedad de Crohn activa, de moderada a grave**

Si un paciente no responde después de 2 dosis, no se debe administrar ningún tratamiento adicional con infliximab.

En los pacientes que presenten respuesta, las estrategias alternativas para continuar el tratamiento son:

- **Mantenimiento:** Perfusión adicional de 5 mg/kg a las 6 semanas después de la dosis inicial, seguida de perfusiones cada 8 semanas o
- **Readministración:** Perfusión de 5 mg/kg si vuelven a aparecer los signos y síntomas de la enfermedad (ver “Readministración” más adelante).

Aunque se carece de datos comparativos, los datos limitados de pacientes que respondieron inicialmente a 5 mg/kg pero que perdieron la respuesta, indican que algunos pacientes pueden recuperar la respuesta con un aumento de dosis. Se debe reconsiderar detenidamente continuar el tratamiento en pacientes que no presenten evidencia de beneficio terapéutico después del ajuste de dosis.

- **Enfermedad de Crohn activa, fistulizante**

En los pacientes que presenten respuesta, las diferentes estrategias para continuar el tratamiento son:

- **Mantenimiento:** Perfusiones adicionales de 5 mg/kg cada 8 semanas o
- **Readministración:** Perfusión de 5 mg/kg si vuelven a aparecer los signos y síntomas de la enfermedad, seguida de perfusiones de 5 mg/kg cada 8 semanas (ver “Readministración” más adelante).

Aunque se carece de datos comparativos, los datos limitados de pacientes que respondieron inicialmente a 5 mg/kg pero que perdieron la respuesta, indican que algunos pacientes pueden recuperar la respuesta con un aumento de dosis. Se debe reconsiderar detenidamente continuar el tratamiento en pacientes que no presenten evidencia de beneficio terapéutico después del ajuste de dosis.

En la enfermedad de Crohn, la experiencia con la readministración si los signos y síntomas de la enfermedad vuelven a aparecer es limitada, y se carece de datos comparativos sobre el beneficio/riesgo de estrategias alternativas para el tratamiento continuado.

Acta No. 20 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- **Colitis ulcerosa**

Los datos disponibles indican que la respuesta clínica se alcanza normalmente dentro de las 14 semanas de tratamiento, es decir, con tres dosis. Se debe reconsiderar detenidamente continuar el tratamiento en pacientes que no presenten evidencia de beneficio terapéutico dentro de este periodo de tiempo.

- **Readministración para la enfermedad de Crohn y artritis reumatoide**

Si los signos y síntomas de la enfermedad vuelven a aparecer, Remicade se puede readministrar dentro de las 16 semanas después de la última perfusión. En los ensayos clínicos, han sido poco frecuentes reacciones de hipersensibilidad retardada y se han producido después de intervalos libres de Remicade menores de 1 año. No se ha establecido la seguridad y la eficacia de la readministración después de un intervalo libre de Remicade de más de 16 semanas. Esto es aplicable tanto a los pacientes con enfermedad de Crohn como a los pacientes con artritis reumatoide.

- **Readministración en colitis ulcerosa**

No se ha establecido la seguridad y eficacia de la readministración, que no sea cada 8 semanas.

- **Readministración en espondilitis anquilosante**

No se ha establecido la seguridad y eficacia de la readministración, que no sea cada 6 a 8 semanas.

- **Readministración en artritis psoriásica**

No se ha establecido la seguridad y eficacia de la readministración, que no sea cada 8 semanas.

- **Readministración en psoriasis**

La experiencia limitada en la readministración con una dosis única de Remicade en psoriasis después de un intervalo de 20 semanas, indica una eficacia reducida y una mayor incidencia de reacciones a la perfusión, de leves a moderadas, cuando se compara con la pauta posológica de inducción inicial.

La experiencia limitada en la readministración con una nueva pauta posológica de inducción tras una exacerbación de la enfermedad, indica una mayor incidencia de reacciones a la perfusión, algunas de ellas graves, cuando se compara con el tratamiento de mantenimiento cada 8 semanas.

- **Readministración para todas las indicaciones**

Cuando se interrumpa el tratamiento de mantenimiento, y haya necesidad de la readministración, no se recomienda la utilización de una nueva pauta posológica de inducción. En esta situación, Remicade se debe iniciar de

Acta No. 20 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



nuevo como una dosis única seguida de las recomendaciones para las dosis de mantenimiento descritas anteriormente.

- **Enfermedad de Crohn (6 a 17 años)**

Los datos disponibles no justifican un tratamiento posterior con infliximab en niños y adolescentes que no hayan respondido en las primeras 10 semanas de tratamiento.

Algunos pacientes pueden requerir un intervalo de dosificación más corto para mantener el beneficio clínico, mientras que para otros pacientes puede ser suficiente un intervalo de dosificación más largo. Los pacientes a quienes se les ha reducido el intervalo de dosificación a menos de 8 semanas pueden tener un mayor riesgo de reacciones adversas. Se debe considerar detenidamente continuar el tratamiento con un intervalo de dosificación reducido en aquellos pacientes que no presenten evidencia de beneficio terapéutico adicional después de un cambio en el intervalo de dosificación.

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de Remicade en niños menores de 6 años con enfermedad de Crohn.

- **Colitis ulcerosa (6 a 17 años)**

Los datos disponibles no justifican un tratamiento posterior con infliximab en pacientes pediátricos que no hayan respondido en las primeras 8 semanas de tratamiento.

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de Remicade en niños menores de 6 años con colitis ulcerosa; no se puede hacer una recomendación posológica en niños menores de 6 años.

- **Psoriasis**

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Remicade en niños y adolescentes de edad inferior a 18 años para la indicación de psoriasis; no se puede hacer una recomendación posológica.

- **Artritis idiopática juvenil, artritis psoriásica y espondilitis anquilosante**

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Remicade en niños y adolescentes de edad inferior a 18 años para las indicaciones de artritis idiopática juvenil, artritis psoriásica y espondilitis anquilosante; no se puede hacer una recomendación posológica.

- **Artritis reumatoide juvenil**

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Remicade en niños y adolescentes de edad inferior a 18 años para la indicación de artritis reumatoide juvenil; no se puede hacer una recomendación posológica.

- **Personas de edad avanzada**

Acta No. 20 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se han realizado ensayos específicos con Remicade en pacientes de edad avanzada. En los ensayos clínicos, no se han observado diferencias importantes relacionadas con la edad en el aclaramiento o en el volumen de distribución.

Forma de administración

Remicade se debe administrar por vía intravenosa durante un periodo de 2 horas. A todos los pacientes a los que se les administre Remicade se les mantendrá en observación durante al menos 1-2 horas después de la perfusión debido a las reacciones agudas relacionadas con la perfusión. Debe estar disponible un equipo de emergencia, que incluya adrenalina, antihistamínicos, corticosteroides y ventilación artificial. Con el fin de disminuir el riesgo de aparición de reacciones relacionadas con la perfusión, se puede tratar previamente a los pacientes, por ejemplo, con un antihistamínico, hidrocortisona y/o paracetamol y se puede disminuir la velocidad de perfusión, especialmente si se han producido previamente reacciones relacionadas con la perfusión.

Perfusiones de duración reducida para las indicaciones en adultos

En pacientes adultos, seleccionados cuidadosamente, que han tolerado al menos 3 perfusiones iniciales de 2 horas de Remicade (fase de inducción) y que están recibiendo tratamiento de mantenimiento, se puede considerar la administración de perfusiones posteriores durante un periodo no inferior a 1 hora. Si se produce una reacción a la perfusión asociada a una perfusión de duración reducida, se debe considerar para futuras perfusiones una velocidad de perfusión más lenta, si se continúa el tratamiento. No se han estudiado perfusiones de duración reducida con dosis > 6 mg/kg.

Así mismo, el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad, los cuales relacionarán y detallarán en el acto administrativo.

3.6.3. ALPROLIX® 500 UI

Expediente : 20087839
Radicado : 20211166362
Fecha : 20/08/2021
Interesado : Sanofi Aventis de Colombia S.A

Composición:

Cada vial contiene nominalmente 500 UI de Eftrenonacog alfa

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

ALPROLIX [Eftrenonacog alfa] es un factor antihemofílico de acción prolongada (recombinante) unido a proteína de fusión Fc, indicado en adultos y niños con hemofilia B (deficiencia congénita del factor IX) para:

- Control y prevención de episodios hemorrágicos.

Acta No. 20 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Profilaxis de rutina para prevenir o reducir la frecuencia de los episodios hemorrágicos.
- Manejo perioperatorio (profilaxis quirúrgica)

Contraindicaciones:

ALPROLIX está contraindicado en pacientes que han manifestado reacciones graves de hipersensibilidad, incluida la anafilaxia, al producto o a sus componentes.

Precauciones y advertencias:

General

La respuesta clínica a ALPROLIX puede variar. Si el sangrado no es controlado con la dosis recomendada, se debe determinar el nivel plasmático del factor IX, y se debe administrar una dosis suficiente de ALPROLIX para lograr una respuesta clínica satisfactoria. Si el nivel de factor plasmático IX del paciente no aumenta según lo esperado o si el sangrado no se controla después de la administración de ALPROLIX, se debe sospechar la presencia de un inhibidor (anticuerpos neutralizantes) y se realizan las pruebas adecuadas.

Anafilaxia y reacciones de hipersensibilidad

Las reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico, incluida la anafilaxia, son posibles con las terapias de reemplazo de factores, y se han informado con ALPROLIX. La presencia de inhibidores se ha asociado a reacciones alérgicas con terapias de reemplazo de factor IX, incluso con ALPROLIX. Aconseje a los pacientes que suspendan el uso de ALPROLIX si se presentan síntomas de hipersensibilidad y contacte a un médico y / o busque atención médica de emergencia inmediata.

Complicaciones tromboembólicas

Se han notificado eventos trombóticos con otros productos de factor IX, incluso en pacientes que reciben perfusión continua a través de un catéter venoso central. No se ha establecido la seguridad y eficacia de la administración de ALPROLIX por perfusión continua.

Anticuerpos neutralizantes (inhibidores)

Se ha reportado formación de inhibidores contra el factor IX con la terapia de reemplazo de factor en el tratamiento de la hemofilia B. Los pacientes que usan ALPROLIX deben ser monitoreados para el desarrollo de inhibidores de factor IX mediante observaciones clínicas y pruebas de laboratorio apropiadas. Si el nivel de factor IX en plasma del paciente no aumenta como se esperaba o si el sangrado no se controla después de la administración de ALPROLIX, se debe sospechar la presencia de un inhibidor (anticuerpos neutralizantes) y realizar las pruebas apropiadas.

Los pacientes con inhibidores del factor IX pueden tener un mayor riesgo de anafilaxia tras el desafío posterior con el factor IX. Se debe evaluar la presencia de un inhibidor en los pacientes que experimenten reacciones alérgicas.

Se debe observar de cerca a los pacientes para detectar signos y síntomas de reacciones de hipersensibilidad aguda, particularmente durante las primeras fases de exposición al producto.

Monitoreo de pruebas de laboratorio

Controle los niveles de actividad del factor IX en plasma realizando el ensayo de coagulación de una etapa para confirmar que se han alcanzado y mantenido niveles

Acta No. 20 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

adecuados de factor IX, cuando esté clínicamente indicado. Los resultados del factor IX pueden verse afectados por el tipo de reactivo APTT utilizado. La medición con un ensayo de coagulación de una etapa utilizando un reactivo APTT a base de caolín probablemente dará como resultado una subestimación del nivel de actividad.

Monitorear el desarrollo de inhibidores del factor IX. Si el sangrado no se controla con ALPROLIX y no se alcanzan los niveles plasmáticos esperados de la actividad del factor IX, realice un ensayo para determinar si hay inhibidores del factor IX (use Unidades Bethesda para evaluar los inhibidores).

Síndrome nefrótico

Se ha informado síndrome nefrótico después de la inducción de tolerancia inmune con productos de factor IX en pacientes con hemofilia B con inhibidores del factor IX y antecedentes de reacciones alérgicas al factor IX. No se ha establecido la seguridad y eficacia del uso de ALPROLIX para la inducción de tolerancia inmune.

Reacciones adversas:

Ensayos clínicos

Pacientes tratados previamente (PTP)

ALPROLIX ha sido evaluado en tres estudios completos (Estudio 1, Estudio 2 y Estudio 3), que se realizaron en pacientes previamente tratados (PTP) con hemofilia B severa ($\leq 2\%$ de actividad FIX endógena). Un total de 153 sujetos han sido tratados. Treinta (30) (19,6%) eran sujetos pediátricos <12 años de edad, 11 (7,2%) eran adolescentes (12 a <18 años) y 112 (73,2%) eran adultos (18 años o más). Hubo 126 sujetos (82,4%) tratados durante al menos 52 semanas, 107 sujetos (69,9%) durante al menos 104 semanas y 67 (43,8%) tratados durante al menos 208 semanas. El número total de días de exposición (DEDE) fue de 26,106 pacientes con una mediana de 165 (rango 1-528) DE por sujeto. Los eventos adversos fueron monitoreados por un total de 561paciente-año.

Se informaron reacciones adversas a medicamento (RAMs) en 14 de 153 (9,2%) sujetos tratados con ALPROLIX. Las reacciones adversas al medicamento se consideran eventos adversos evaluados por el investigador como relacionados o posiblemente relacionados con el tratamiento con ALPROLIX. Las reacciones adversas a medicamentos en pacientes previamente tratados se resumen en la Tabla 4.

Las reacciones adversas más comunes en pacientes tratados previamente con una incidencia $\geq 1\%$ para ALPROLIX fueron dolor de cabeza, parestesia bucal y uropatía obstructiva. Ningún sujeto fue retirado de los estudios debido a reacciones adversas al medicamento. En los estudios, no se detectaron inhibidores ni se informaron eventos de anafilaxia.

Tabla 4: Reacciones adversas a medicamentos notificadas en pacientes previamente tratados

Clase de órganos y sistemas (MedDRA)	Reacción adversa	N=153*		
		Número de pacientes N (%)	Frecuencia/Categoría ¹	
			Común (de 1/100 a <1/10)	Infrecuente (1/1.000 a <1/100)
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	2 (1.3)	Común	Poco frecuente Poco frecuente
	Mareos	1 (0.7)		
	Disgeusia	1 (0.7)		
Trastornos gastrointestinales	Parestesia bucal	2 (1.3)	Común	Poco frecuente
	Halitosis	1 (0.7)		
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Fatiga	1 (0.7)		Poco frecuentes Poco frecuentes
	Dolor en el sitio de infusión	1 (0.7)		
Trastornos cardíacos	Palpitaciones	1 (0.7)		Poco frecuentes
Trastornos renales y urinarios	Uropatía obstructiva	2 (1.3)	Común	Poco frecuentes Poco frecuentes
	Hematuria			
	Cólico renal	1 (0.7)		
		1 (0.7)		
Trastornos vasculares	Hipotensión	1 (0.7)		Poco frecuentes
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Disminución del apetito	1 (0.7)		Poco frecuentes

* El programa clínico ALPROLIX incluyó 153 pacientes previamente tratados (PTP) en terapia ALPROLIX de 3 estudios completos 1 La frecuencia de ADR se basa en la siguiente escala: Muy frecuentes (≥1 / 10); Frecuentes (≥1 / 100 - <1/10), Poco frecuentes (≥1 / 1,000 - <1/100), Raras (≥1 / 10,000 - <1 / 1,000), Muy raras (<1 / 10,000)

Pacientes no tratados previamente (PUPs)

La seguridad de ALPROLIX también se evaluó en un estudio completado (Estudio 4) en 33 pacientes no tratados previamente (PUPs) con hemofilia B (actividad FIX endógena ≤2%). Al momento de la inscripción, la mediana de edad fue de 0.6 años (rango: 0.08-2 años). En general, la mediana del número de semanas en tratamiento fue de 83.01 (rango: 6.7-226.7 semanas). El número medio de semanas para el régimen de tratamiento episódico fue de 22.86 (rango: 0.3-164.2 semanas), y para el régimen de tratamiento profiláctico, el número medio de semanas fue de 77.5 (rango: 10.1-134.0 semanas). El número total de exposición días (DEs) fue de 2.233.

El número de sujetos con al menos 10 DEs fue de 28 (84.8%), al menos 20 DE fue de 26 (78.8%) y al menos 50 DEs fue de 21 (63.6%). La mediana del número de DE fue de 76 (rango: 1-137 días) por sujeto. Los eventos adversos fueron monitoreados por un total de 57.51 años-sujeto. Se notificaron reacciones adversas al medicamento (RAMs) en 2 de 33 (6,1%) sujetos tratados con ALPROLIX. Un total de 1 paciente no tratado previamente (3,0%) desarrolló un inhibidor del factor IX de bajo título. Las reacciones adversas a los medicamentos en los PUPs se resumen en la Tabla 5.

Tabla 5: Reacciones adversas a medicamentos notificadas para ALPROLIX en PUP

MedDRA Clase de órganos del sistema	MedDRA Plazo preferido	N= 33	
		Número de los sujetos N (%)	Categoría de frecuencia Común (de 1/100 a <1/10)
Sangre y linfáticos trastornos del sistema	Factor IX inhibición*	1 (3.0)	Común
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Lugar de inyección Eritema	1 (3.0)	Común
Sistema inmune Trastornos	Hipersensibilidad*	1 (3.0)	Común

*Ambos eventos de inhibición e hipersensibilidad del factor IX ocurrieron en un solo sujeto mientras estaban en ALPROLIX

Interacciones:

Farmaco/farmaco
No se conocen interacciones farmacológicas reportadas con ALPROLIX. No se han realizado estudios de interacción farmacológica.

Farmaco/comida
No se sabe de ningún efecto de los alimentos en la exposición de ALPROLIX. Por lo tanto, ALPROLIX se puede infundir con o sin alimentos.

Efectos en las pruebas de laboratorio
ALPROLIX corrige temporalmente el tiempo parcial de tromboplastina (PTT) en pacientes con hemofilia B. No se observó ningún efecto sobre el tiempo normal de protrombina. No se observó tendencia en los parámetros de activación de la coagulación, incluido el fragmento de protrombina 1+ 2, el dímero D y el complejo trombina-antitrombina (TAT).

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

General

Para uso intravenoso solo después de la reconstitución
El tratamiento con ALPROLIX debe iniciarse bajo la supervisión de un profesional médico calificado con experiencia en el tratamiento de la hemofilia B. Cada vial de ALPROLIX tiene la potencia FIX recombinante [si corresponde, use la potencia nominal] en las unidades internacionales indicadas en la etiqueta.

El control cuidadoso de la terapia de reemplazo es especialmente importante en casos de episodios de sangrado potencialmente mortales o cirugía mayor [ver Tabla 2 y Tabla 3]. Aunque la dosificación puede estimarse según las directrices que figuran a continuación, se recomienda que se realicen pruebas de laboratorio de rutina estándar, como las pruebas de actividad del factor IX (Farmacocinética).

Método de cálculo de la dosis inicial estimada

Se espera que 1 UI de ALPROLIX por kg de peso aumente el nivel circulante de factor IX en aproximadamente un 1% [UI/dL] en pacientes de 12 años de edad o mayores. Se ha demostrado que ALPROLIX tiene una vida media en circulación prolongada.

En pacientes de 12 años de edad o mayores, generalmente no se requiere un ajuste de dosis para la recuperación. En pacientes pediátricos menores de 12 años, la recuperación puede ser menor y la dosis debe ajustarse en consecuencia. Dado que los pacientes pueden variar en su farmacocinética (p. Ej., vida media, recuperación in vivo) y respuestas clínicas a ALPROLIX, el aumento pico in vivo esperado en el nivel de factor IX expresado como UI /dL (o% de normal) o la dosis requerida puede estimarse utilizando las siguientes fórmulas:

$$\text{UI/dL (o \% de normal)} = [\text{Dosis total (UI)} / \text{peso corporal (kg)}] \times \text{recuperación (UI / dL por UI / kg)}$$
$$\text{Dosis (UI)} = \text{peso corporal (kg)} \times \text{Aumento deseado del factor IX (UI/dL o \% de normal)} \times \text{recuperación recíproca (UI / kg por UI /dL)}$$

Control y prevención de episodios de sangrado

La siguiente tabla se puede utilizar para guiar la dosificación en episodios de sangrado:

Tabla 2: Guía para la dosificación de ALPROLIX para el tratamiento de sangrado

Gravedad del sangrado	Nivel de factor IX requerido (UI/dL o % de normal)	Dosis (UI/kg)/Frecuencia de dosis (hrs)
Menor y moderado Por ejemplo: articulación, músculo superficial / sin compromiso neurovascular (excepto iliopsoas), tejido blando superficial, membranas mucosas	30-60	30-60 UI/kg Repita cada 48 horas si hay más evidencia de sangrado
Mayor Por ejemplo: iliopsoas y músculo profundo con lesión neurovascular, o pérdida importante de sangre, retroperitoneo, SNC	80-100	100 UI/kg Para la dosificación repetida, siga las pautas para cirugías mayores [ver Tabla 3]

La dosis posterior y la duración del tratamiento depende de la respuesta clínica individual, el perfil farmacocinético, la gravedad de la deficiencia de factor IX y la ubicación y extensión del sangrado. Puede ser necesario dosis más altas o intervalos de dosificación más frecuentes en pacientes menores de 12 años de edad.

Dosis para manejo perioperatorio

La siguiente tabla se puede utilizar para guiar la dosificación para el manejo perioperatorio (profilaxis quirúrgica):

Tabla 3: Guía para la dosificación de ALPROLIX para el manejo perioperatorio (Profilaxis quirúrgica)

Tipo de cirugía	Nivel de factor IX requerido (UI/dL o % de normal)	Dosis (UI/kg) /Frecuencia de dosis (hrs)
Menor Cirugías menores, incluida extracción dental sin complicaciones	50 a 80	50-80 UI/kg Una sola infusión puede ser suficiente. Repita según sea necesario después de 24-48 horas.
Mayor	60 a 100 (nivel inicial) Días 1-3: mantener el nivel 40-60% Días 4-6: mantener el nivel 30-50% Días 7-14: mantener el nivel 20- 40%	100 UI/kg (dosis inicial) Se debe considerar una nueva dosis a 80 UI/kg después de 6-10 horas y luego cada 24 horas durante los primeros 3 días. Debido a la vida media prolongada de ALPROLIX, la dosis puede reducirse y la frecuencia de dosificación en el escenario postquirúrgico puede extenderse después de día 3 a cada 48 horas o más hasta control del sangrado.

Pueden ser necesarias dosis más altas o dosis más frecuentes en pacientes menores de 12 años de edad.

Profilaxis de rutina

Los regímenes de inicio recomendados son:

- 50 UI/kg una vez por semana,
- o
- 100 UI/kg una vez cada 10-14 días.

Cualquiera de los dos regímenes puede ajustarse en función de la respuesta del paciente.

Instrucciones especiales de dosis

Sin información básica

Poblaciones especiales

Pacientes pediátricos

La seguridad, eficacia y farmacocinética de ALPROLIX se han evaluado en pacientes pediátricos previamente tratados (PTP) de 12 a menos de 18 años de edad del estudio 1 y menores de 12 años de edad en el estudio 2. La seguridad y eficacia de ALPROLIX se han evaluado en pacientes pediátricos no tratados previamente (PUP) menores de 18 años (mediana: 0,6 años; rango: 0,08-2 años) del estudio 4. No es necesario ajustar la dosis para pacientes adolescentes. En comparación con adolescentes y adultos, los niños menores de 12 años de edad pueden tener una

Acta No. 20 de 2021 SEMNNIMB

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA

ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



recuperación más baja y una mayor eliminación del factor IX ajustada al peso corporal. Estas diferencias deben tomarse en cuenta al dosificar. Pueden ser necesarias dosis más altas o dosis más frecuentes en pacientes menores de 12 años de edad.

Pacientes de edad avanzada

Los estudios clínicos de ALPROLIX no incluyeron un número suficiente de pacientes de 65 años o más para determinar si responden de manera diferente a los pacientes más jóvenes. La selección de la dosis para un paciente de edad avanzada debe ser individualizada.

Insuficiencia hepática

No se han realizado estudios específicos de ALPROLIX en pacientes con insuficiencia hepática.

Insuficiencia renal

ALPROLIX no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal.

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 con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 20211166362
- Información para prescribir versión V14 allegado mediante radicado No. 20211166362

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 adicionar en el apartado de precauciones y advertencias el siguiente texto “Acontecimientos cardiovasculares: En pacientes con factores de riesgo cardiovascular ya existentes, el tratamiento de sustitución con productos de factor IX puede aumentar el riesgo cardiovascular”.

Así mismo, el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad, los cuales relacionarán y detallarán en el acto administrativo.

3.7. CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS

3.7.1. PRUEBA DE BIOSIMILARIDAD PARA INMUNOGLOBULINA G IV

Radicado : 20211155802

Fecha : 06/08/2021

Interesado : Centro de la Ciencia y la Investigación Farmacéutica (CECIF)

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora concepto frente a lineamientos y viabilidad para realizar una prueba de biosimilaridad para Inmunoglobulina G IV. El interesado consulta a la Sala si se puede plantear las pruebas escalonadas de: Calidad comparativa, Eficacia e Inocuidad.

Acta No. 20 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



CONCEPTO: Revisada la solicitud allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclara que los lineamientos que deben acompañar las pruebas de biosimilaridad para cualquier medicamento biológico se encuentran establecidos en la Resolución No. 2950 del 6 de noviembre del 2019 por la cual se expide la "Guía para la Evaluación de la Comparabilidad de Medicamentos Biológicos" que se encuentra contenida en el Anexo Técnico que forma parte integral de dicha resolución y a través de la cual se señalan los lineamientos para la realización y evaluación del ejercicio de comparabilidad completo o de alguna de sus fases, según corresponda. En lo referente a calidad comparativa, el interesado debe cumplir con los requerimientos indicados en el numeral 5 de la cita guía y dicha evaluación se realizará en conformidad con lo establecido en dicha sección.

Teniendo en consideración que las inmunoglobulinas G (IgG) intravenosa están en el grupo de hemoderivados deben tenerse en consideración las guías internacionales que son referencia para Colombia entre otras ICH.

3.7.2 ANFOTERICINA B LIPOSOMAL

Radicado : 20211129581

Fecha : 02/07/2021

Interesado : Fundación Santafe de Bogotá

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar si el uso de la anfotericina B liposomal está limitado solo a pacientes con falla renal o aplica para el caso expuesto en el derecho de petición remitido.

CONCEPTO: Revisada la solicitud allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora remite al interesado al Acta 07 de 2018 SEMNNIMB numeral 3.1.2.7.

3.8. ACLARACIONES

3.8.1. TRANSLARNA®

Expediente : 20167275

Radicado : 20191145489 / 20191153043 / 20201162392 / 20201177058 / 20211133507

Fecha : 09/07/2021

Interesado : Ptc Therapeutics Colombia S.A.S

Composición:

Translarna®125mg gránulos suspensión oral. Cada sobre contiene 125mg de Ataluren

Translarna®250mg gránulos suspensión oral. Cada sobre contiene 250mg de Ataluren

Translarna®1000mg gránulos suspensión oral. Cada sobre contiene 1000mg de Ataluren

Forma farmacéutica: Gránulos para suspensión oral

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclaración del concepto emitido mediante el Acta No. 10 de 2021 Numeral 3.1.1.1 para el producto de la referencia de acuerdo a lo siguiente:

Acta No. 20 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Motivo por el cual no se aceptó la dosis propuesta en forma de U invertida, si con el estudio clínico Fase 2 se confirmó que la posología propuesta es la óptima.
- Motivo por el cual la Sala considera que no se despejaron los interrogantes en torno a la multitud de análisis post-hoc efectuados para encontrar el subgrupo de pacientes con posibles beneficios.
- Cuáles los modelos de estudios clínicos que se han utilizado para la evaluación de otros medicamentos para el tratamiento de la DMD y que son aceptables para la Sala.
- Si la Sala al momento de evaluar tuvo en cuenta los datos de vida real del estudio de registro STRIDE (Estudio 025o).

CONCEPTO: Revisada la solicitud allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora le recuerda al interesado que la Sala evalúa toda la información aportada tanto de eficacia como de seguridad, en este como en todos los medicamentos sometidos a consideración para establecer un juicio razonable de recomendación o no recomendación de aprobación, según se despejen o no las dudas al establecer dicho balance (beneficio- riesgo). Para el caso del ataluren, a juicio de la Sala, la incertidumbre de este balance se mantiene, por lo que se requieren estudios adicionales, incluyendo el estudio 041, que eventualmente podrían despejar las dudas ya planteadas a favor de la recomendación.

No es función de la Sala recomendar modelos de estudios clínicos específicos, por lo que sugiere al interesado seguir las directrices del decreto 677/95 en lo atinente a la información que se requiere para determinar el balance beneficio- riesgo en la indicación propuesta. Por consiguiente, la Sala ratifica y remite al interesado al concepto emitido en el Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB Numeral 3.1.1.1

3.8.2. DYSPOORT

Expediente : 19913029
Radicado : 20211076931
Fecha : 21/04/2021
Interesado : Laboratorios Biopas S.A

Composición:

Cada vial contiene 500 U Complejo de Hemaglutinina de Toxina Tipo A de Clostridium botulinum

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora, aclarar el concepto emitido en Acta No. 21 de 2020 numeral 3.4.2.18 en la información relacionada en los ítems de posología y reacciones adversas de acuerdo a la allegada en la solicitud.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido mediante Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.4.2.18, en cuanto a que la información aprobada de posología y reacciones adversas es la señalada a continuación y no como en el Acta mencionada:

Nueva dosificación:

Acta No. 20 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Las unidades de Dysport son específicas para la preparación y no son intercambiables con otras preparaciones de toxina botulínica.

Dysport solamente debe ser administrado por médicos capacitados adecuadamente. Para el tratamiento de la espasticidad focal, Dysport también puede ser administrada por profesionales de la salud que hayan recibido la capacitación y la calificación adecuadas de acuerdo con las directrices nacionales.

Para instrucciones sobre la reconstitución del polvo para solución inyectable, manipulación y disposición de viales por favor refiérase a la sección 6.6.

Espasticidad focal en adultos

Extremidades superiores

Posología

La dosificación en sesiones de tratamientos iniciales y secuenciales se debe adaptar para cada individuo, con base en el tamaño, el número y el sitio de los músculos involucrados, la gravedad de la espasticidad, la presencia de debilidad muscular local, la respuesta del paciente a tratamientos anteriores, y/o la historia de eventos adversos con Dysport. En los ensayos clínicos, las dosis de 500 Unidades y 1000 Unidades se dividieron entre los músculos seleccionados en una sesión de tratamiento dada como se muestra a continuación.

Generalmente, no más que 1 mL debe ser administrado en el sitio como inyección única. La dosis total no debe exceder las 1000 unidades en una sesión de tratamiento determinada.

Músculos inyectados	Dosis recomendada de Dysport (U)
Flexor carpi radialis (FCR)	100 - 200 U
Flexor carpi ulnaris (FCU)	100 - 200 U
Flexor digitorum profundus (FDP)	100 - 200 U
Flexor digitorum superficialis (FDS)	100 - 200 U
Flexor Pollicis Longus	100 - 200 U
Adductor Pollicis	25 - 50 U
Brachialis	200 - 400 U
Brachioradialis	100 - 200 U
Biceps Brachii (BB)	200 - 400 U
Pronator Teres	100 - 200 U
Triceps Brachii (cabeza larga)	150 - 300 U
Pectoralis Major	150 - 300 U
Subscapularis	150 - 300 U
Latissimus Dorsi	150 - 300 U

Aunque la localización real de los sitios de inyección se puede determinar por palpación, se recomienda el uso de una técnica guía para los sitios de inyección, por ejemplo, la electromiografía, la estimulación eléctrica o el ultrasonido.

La mejoría clínica se puede esperar una semana después de la inyección y puede durar hasta 20 semanas. Las inyecciones pueden repetirse cada 12-16 semanas o según sea necesario para mantener la respuesta, pero no más frecuentemente que cada 12 semanas. El grado y el patrón de la espasticidad muscular en el momento de re-inyección pueden requerir modificación en la dosis de toxina Dysport y los músculos a inyectar.

Espasticidad de las extremidades inferiores que afecta la articulación del tobillo:

Posología

En ensayos clínicos, las dosis de 1000U y 1500U se dividieron entre los músculos seleccionados. La dosis exacta en las sesiones de tratamiento inicial y secuencial debe adaptarse al individuo en función del tamaño y el número de músculos implicados, la gravedad de la espasticidad, también teniendo en cuenta la debilidad muscular local y la respuesta del paciente al tratamiento previo. Sin embargo, la dosis total no debe exceder de 1500U.

No se debe administrar más de 1 ml en cualquier sitio de inyección.

Músculo	Dosis recomendada de Dysport (U)	Número de sitios de inyección por musculo
Musculo objetivo primario		
Músculo sóleo	300 - 550 U	2 - 4
Gastrocnemio		
Cabeza medial	100 – 450 U	1 - 3
Cabeza lateral	100 – 450 U	1 - 3
Músculos distales		
Tibial posterior	100 – 250 U	1 – 3
Flexor digitorum largo	50 – 200 U	1 – 2
Flexor digitorum brevis	50 – 200 U	1 – 2
Flexor hallucis largo	50 – 200 U	1 – 2
Flexor hallucis brevis	50 – 100 U	1 - 2

El grado y el patrón de espasticidad muscular en el momento de la reinyección pueden requerir alteraciones en la dosis de Dysport y en los músculos a inyectar.

Aunque la localización real de los sitios de inyección puede determinarse por palpación, el uso de una técnica guía para los sitios de inyección, por ejemplo, Electromiografía, estimulación eléctrica o ultrasonido se recomiendan para ayudar a dirigir con precisión los sitios de la inyección.

El tratamiento repetido de Dysport se debe administrar cada 12 a 16 semanas, o más largo según sea necesario, basado en el retorno de los síntomas clínicos, pero no antes de 12 semanas después de la inyección anterior.

Acta No. 20 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Extremidades superiores e inferiores:

Si se requiere tratamiento en las extremidades superiores e inferiores durante la misma sesión de tratamiento, la dosis de Dysport a inyectar en cada extremidad debe adaptarse a la necesidad del individuo de acuerdo con la posología pertinente y sin exceder una dosis total de 1500U.

Pacientes mayores (≥ 65 años): La experiencia clínica no ha identificado diferencias en la respuesta entre los pacientes mayores y los adultos más jóvenes. En general, los pacientes mayores se deben observar para evaluar su tolerabilidad a Dysport, debido a la mayor frecuencia de enfermedades concomitantes y de otras terapias con medicamentos.

Forma de administración

Cuando se trata la espasticidad focal que afecta las extremidades superiores e inferiores en adultos, Dysport se reconstituye con inyección de cloruro de sodio B.P. (0.9 % p/v), para lograr una solución que contenga 100 unidades/ml, 200 unidades/ml o 500 unidades/ml de Dysport.
Dysport debe ser administrada por inyección intramuscular en los músculos como se describe anteriormente.

Espasticidad focal en pacientes pediátricos con parálisis cerebral, de dos años de edad o mayores

Dosis totales máximas de Dysport por sesión de tratamiento y tiempos mínimos antes del retratamiento

Extremidad	Dosis total máxima de Dysport a ser administrada por sesión de tratamiento	Tiempo mínimo antes del retratamiento debe ser considerado
Extremidad inferior único	15 unidades/kg o 1000 unidades*	No antes de las 12 semanas.
Ambas extremidades inferiores	30 unidades/kg o 1000 unidades*	
Extremidad superior único	16 unidades/kg o 640 unidades*	No antes de las 16 semanas.
Ambas extremidades superiores	21 unidades/kg o 840 unidades*	
Extremidades superiores e inferiores	30 unidades/kg o 1000 unidades*	No antes de las 12 - 16 semanas.

* el que sea más bajo

Consulte a continuación la posología completa y el método de administración por indicación de tratamiento.

Deformidad dinámica del pie equino debido a espasticidad focal, en pacientes pediátricos ambulatorios con parálisis cerebral, de dos años de edad o mayores.
Posología

Acta No. 20 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

La dosis en las sesiones de tratamiento inicial y secuencial deben adaptarse a la persona en función del tamaño, el número y la ubicación de los músculos involucrados, la gravedad de la espasticidad, la presencia de debilidad muscular local, la respuesta del paciente al tratamiento previo y/o historial de eventos adversos con toxinas botulínicas. Para iniciar el tratamiento, debe considerarse comenzar con una dosis más baja.

La dosis total máxima de Dysport administrada por sesión de tratamiento no debe exceder 15 unidades/kg para inyecciones unilaterales de miembros inferiores o 30 unidades/kg para inyecciones bilaterales. Además, la dosis total de Dysport por sesión de tratamiento no debe exceder de 1000 unidades o 30 unidades/kg, lo que sea menor. La dosis total administrada debe dividirse entre los músculos espásticos afectados de la(s) extremidad(s) inferior(s). Cuando sea posible, la dosis debe distribuirse en más de 1 sitio de inyección en cualquier músculo.

No debe administrarse más de 0.5 ml de Dysport en cualquier sitio de inyección. Consulte la tabla siguiente para la dosificación recomendada:

Músculo	Rango de Dosis recomendada por musculo por pierna (U/Kg Peso corporal)	Número de sitios de inyección por musculo
Gastrocnemio	5 a 15 U/Kg	Hasta 4
Sóleo	4 a 6 U/Kg	Hasta 2
Tibial posterior	3 a 5 U/Kg	Hasta 2
Dosis total	Hasta 15 U/kg en una sola extremidad inferior o 30 U/kg si ambas extremidades inferiores se inyectan y no exceden 1000 U * Nota: Para el tratamiento concomitante de extremidades superiores e inferiores, la dosis total no debe exceder 30 U/kg o 1000 U *	

Aunque la localización real de los sitios de inyección puede determinarse por palpación, se recomienda el uso de una técnica guía para los sitios de inyección, por ejemplo, Electromiografía, estimulación eléctrica o ultrasonido para dirigirse a los sitios de inyección.

Debe administrarse el tratamiento repetido con Dysport cuando el efecto de una inyección previa haya disminuido, pero no antes de las 12 semanas posteriores a la inyección anterior. La mayoría de los pacientes en los estudios clínicos se retrataron entre las semanas 16 - 22; Sin embargo, algunos pacientes tuvieron una duración de respuesta más larga, es decir, 28 semanas. El grado y el patrón de espasticidad muscular en el momento de la reinyección pueden requerir alteraciones en la dosis de Dysport y los músculos a inyectar.

Se puede esperar una mejoría clínica dentro de las dos semanas posteriores a la inyección.

Forma de administración

Acta No. 20 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cuando se trata la espasticidad asociada con parálisis cerebral pediátrica, reconstituir un vial de Dysport con cloruro de sodio inyectable B.P. (0.9% p/v) y es administrado mediante inyección intramuscular como se detalló anteriormente.

Espasticidad focal de las extremidades superiores en pacientes con parálisis cerebral pediátrica, de dos años de edad o mayores

Posología

La dosificación en las sesiones de tratamiento inicial y secuencial debe adaptarse al individuo en función del tamaño, el número y la ubicación de los músculos involucrados, la gravedad de la espasticidad, la presencia de debilidad muscular local, la respuesta del paciente al tratamiento previo y / o el historial de eventos adversos con toxinas botulínicas. Para iniciar el tratamiento, se debe considerar comenzar con una dosis más baja.

La dosis máxima de Dysport administrada por sesión de tratamiento para inyecciones unilaterales de la extremidad superior no debe exceder de 16 U/kg o 640 U, lo que sea menor. Al inyectar bilateralmente, la dosis máxima de Dysport por sesión de tratamiento no debe exceder 21 U / kg u 840 U, la que sea menor.

La dosis total administrada debe dividirse entre los músculos espásticos afectados de las extremidades superiores. No se deben administrar más de 0,5 ml de Dysport en un solo sitio de inyección. Consulte la tabla a continuación para la dosis recomendada:

Dosificación de Dysport por músculo para la espasticidad pediátrica de la extremidad superior

Acta No. 20 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Musculo	Rango de Dosis Recomendada por musculo de extremidad superior (U/kg Peso corporal)	Numero de sitios de inyección por musculo
Brachialis	3 a 6 U/kg	Hasta 2
Brachioradialis	1.5 a 3 U/kg	1
Biceps brachii	3 a 6 U/kg	Hasta 2
Pronator teres	1 a 2 U/kg	1
Pronator quadratus	0.5 a 1 U/kg	1
Flexor carpi radialis	2 a 4 U/kg	Hasta 2
Flexor carpi ulnaris	1.5 a 3 U/kg	1
Flexor digitorum profundus	1 a 2 U/kg	1
Flexor digitorum superficialis	1.5 a 3 U/kg	Hasta 4
Flexor pollicis longus	1 a 2 U/kg	1
Flexor pollicis brevis/ opponen s pollicis	0.5 a 1 U/kg	1
Adductor pollicis	0.5 a 1 U/kg	1
Pectoralis major	2.5 a 5 U/kg	Hasta 2
Dosis Total	Hasta 16 U / kg o 640 U * en una sola extremidad superior (y no superior a 21 U / kg u 840 U * si se inyectan ambas extremidades superiores) Nota: Para el tratamiento concomitante de miembros superiores e inferiores, la dosis total no debe exceder 30 U / kg o 1000 U * * el que sea más bajo	

Aunque la ubicación real de los sitios de inyección puede determinarse mediante palpación, el uso de la técnica guiada de inyección, por ejemplo, electromiografía, estimulación eléctrica o ultrasonido es recomendada para apuntar a los sitios de inyección.

El tratamiento repetido con Dysport debe administrarse cuando el efecto de una inyección previa haya disminuido, pero no antes de 16 semanas después de la inyección previa. La mayoría de los pacientes en el estudio clínico fueron retirados entre 16 y 28 semanas; sin embargo, algunos pacientes tuvieron una respuesta de mayor duración, es decir, 34 semanas o más. El grado y el patrón de espasticidad muscular en el momento de la reinyección pueden necesitar alteraciones en la dosis de Dysport y en los músculos a inyectar.

Forma de administración

Cuando se trata la espasticidad de la extremidad superior asociada con parálisis cerebral en niños, Dysport se reconstituye con inyección de cloruro de sodio (0,9% p / v) y se administra mediante inyección intramuscular como se detalla anteriormente.



Espasticidad focal de extremidades superiores e inferiores en pacientes con parálisis cerebral pediátrica, de dos años de edad o mayores

Posología

Cuando trate la espasticidad combinada superior e inferior en niños de 2 años o mayores, consulte la sección de posología para las indicaciones individuales anteriores. La dosis de Dysport que se inyectará para el tratamiento concomitante no debe exceder una dosis total por sesión de tratamiento de 30 U / kg o 1000 U, la que sea menor.

El retratamiento de las extremidades superiores e inferiores combinadas debe considerarse no antes de una ventana de 12 a 16 semanas después de la sesión de tratamiento anterior. El tiempo óptimo para el retratamiento debe seleccionarse en función del progreso de los individuos y la respuesta al tratamiento.

Forma de administración

Cuando se trate la espasticidad combinada superior e inferior asociada con parálisis cerebral en niños, consulte la sección de método de administración para las indicaciones individuales anteriores.

Distonía Cervical

Posología

Las dosis recomendadas para tortícolis se aplican a los adultos de todas las edades, siempre y cuando se trate de personas de peso normal, sin evidencia de reducción de la masa muscular del cuello. Una dosis reducida puede ser apropiada en pacientes notablemente bajos de peso o en pacientes mayores, cuya masa muscular puede estar reducida.

La dosis inicial recomendada para el tratamiento de tortícolis espasmódica es de 500 unidades por paciente, administrada como una dosis dividida en los dos o tres músculos más activos del cuello.

- En el caso de tortícolis rotativa, distribuir las 500 unidades administrando 350 unidades en el músculo esplenio capitis, ipsilateral a la dirección de la rotación mentón/cabeza, y 150 unidades en el músculo esternocleidomastoideo, contralateral a la rotación.
- Para laterocolis, distribuir las 500 unidades administrando 350 unidades en el músculo esplenio capitis ipsilateral y 150 unidades en el músculo esternocleidomastoideo ipsilateral. En los casos asociados con elevación del hombro, el músculo trapecio ipsilateral o el elevador de la escapula, pueden también requerir tratamiento de acuerdo a la hipertrofia visible del músculo o a la lectura electromiográfica (EMG). Cuando sea necesario inyectar tres músculos, distribuir las 500 unidades de la siguiente manera: 300 unidades en el esplenio capitis, 100 unidades en el esternocleidomastoideo y 100 unidades en el tercer músculo.
- Para retrocolis, distribuir las 500 unidades administrando 250 unidades en cada uno de los músculos esplenio capitis. Las inyecciones bilaterales en los esplenios pueden incrementar el riesgo de debilidad muscular en el cuello.
- Todas las otras formas de tortícolis dependen en gran medida del conocimiento del especialista y de la EMG para identificar y tratar los músculos más activos. La EMG debe emplearse para el diagnóstico de todas las formas complejas de tortícolis, para una reevaluación después de inyecciones infructuosas en casos no complejos, y para guiar inyecciones en músculos profundos o en el caso de pacientes con sobrepeso cuyos músculos del cuello son difícilmente palpables.

Acta No. 20 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En administraciones posteriores, las dosis se pueden ajustar de acuerdo con la respuesta clínica y a los efectos secundarios observados. Se recomiendan intervalos de dosis de entre 250 y 1000 unidades; sin embargo, las dosis más altas pueden estar acompañadas por un incremento en los efectos secundarios, particularmente disfagia. La máxima dosis administrada no debe exceder de 1000 unidades.

El alivio de los síntomas de tortícolis debe esperarse dentro de la primera semana después de la inyección. Las inyecciones pueden repetirse aproximadamente cada 16 semanas o según se requiera para mantener la respuesta, pero no con una frecuencia menor a 12 semanas.

Niños: No se ha demostrado la seguridad ni la eficacia de Dysport en el tratamiento de tortícolis espasmódica en niños.

Forma de administración

En el tratamiento de tortícolis espasmódica, reconstituir Dysport con cloruro de sodio inyectable B.P. (0.9% p/v) para obtener una solución conteniendo 500 unidades por mL de Dysport.

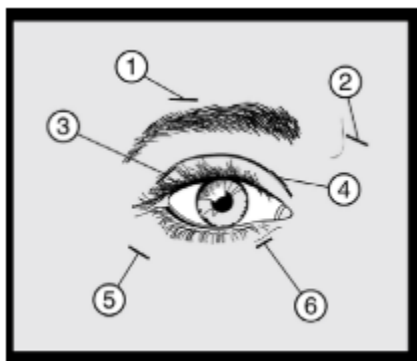
Dysport se administra mediante inyección intramuscular como se indicó anteriormente.

Blefaroespasma y espasmo hemifacial:

Posología

En un ensayo clínico sobre el uso de Dysport para el tratamiento del blefaroespasma esencial benigno, una dosis de 40 unidades por ojo fue significativamente eficaz. Dosis de 80 unidades y 120 unidades por ojo resultaron en una mayor duración del efecto. Sin embargo, la incidencia de eventos adversos locales, específicamente ptosis, fue relacionada con la dosis. En el tratamiento del blefaroespasma y el espasmo hemifacial, la dosis máxima utilizada no debe exceder una dosis total de 120 unidades por ojo.

Se debe hacer una inyección de 10 unidades (0.05 ml) medialmente y 10 unidades (0.05 ml) lateralmente en la unión entre las partes preseptal y orbital de los músculos orbicular superior (3 y 4) y orbicular inferior (5 y 6) de cada ojo. Con el fin de reducir el riesgo de ptosis, se deben evitar las inyecciones cerca del elevador del párpado superior.



Para las inyecciones en el párpado superior, la aguja debe dirigirse lejos de su centro para evitar el músculo elevador. Se adjunta un esquema para facilitar la ejecución de

Acta No. 20 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



dichas inyecciones. El alivio de síntomas puede esperarse al cabo de dos a cuatro días con un efecto máximo al cabo de dos semanas.

Las inyecciones deben repetirse aproximadamente cada doce semanas o según se requiera para prevenir la recurrencia de los síntomas, pero no con una frecuencia menor a 12 semanas.

En las administraciones posteriores, si la respuesta del tratamiento inicial se considera insuficiente, puede ser necesario aumentar la dosis por ojo a:

- 60 unidades: 10 unidades (0.05 mL) medialmente y 20 unidades (0.1 mL) lateralmente;
- 80 unidades: 20 unidades (0.1 mL) medialmente y 20 unidades (0.1 mL) lateralmente; o hasta 120 unidades: 20 unidades (0.1 mL) medialmente y 40 unidades (0.2 mL) lateralmente, por encima y por debajo de cada ojo en la forma descrita anteriormente. Sitios adicionales en el músculo frontal, por encima de las cejas (1 y 2) también se pueden inyectar si los espasmos interfieren con la visión.

En los casos de blefaroespasma unilateral, las inyecciones deben limitarse al ojo afectado. Los pacientes con espasmo hemifacial deben ser tratados de la misma manera que para blefaroespasma unilateral. Las dosis recomendadas son aplicables a adultos de todas las edades, incluyendo ancianos.

Niños: No se ha demostrado la seguridad ni la eficacia de Dysport en el tratamiento de blefaroespasma y espasmo hemifacial en niños.

Forma de administración

Durante el tratamiento de blefaroespasma y espasmo hemifacial, reconstituir el vial de Dysport con cloruro de sodio inyectable BP (0.9% p/v) para obtener una solución conteniendo 200 unidades por mL de Dysport.

Dysport se administra mediante una inyección subcutánea medial y lateralmente en la unión de las partes preseptal y orbital de los músculos orbicular superior e inferior de cada ojo.

Hiperhidrosis Axilar

Posología

La dosis inicial recomendada es de 100 unidades por axila. Si no se alcanza el efecto deseado, es posible administrar hasta 200 unidades por axila para inyecciones subsiguientes. La dosis máxima administrada no debe exceder las 200 unidades por axila.

Debe determinarse previamente el área a inyectar utilizando la prueba de Yodo-almidón. Ambas axilas deben ser lavadas y desinfectadas. A continuación, se administran inyecciones intradérmicas en diez sitios, cada sitio recibe 10 unidades, es decir, para administrar 100 unidades por axila. El efecto máximo debe verse en la segunda semana después de la inyección. En muchos casos, la dosis recomendada proporcionará una supresión adecuada de la secreción de sudor durante aproximadamente 48 semanas. El punto de tiempo para aplicaciones adicionales debe determinarse de manera individual según la necesidad clínica. Las inyecciones no deben repetirse con más frecuencia que cada 12 semanas. Existe alguna evidencia de un efecto acumulativo de dosis repetidas por

Acta No. 20 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



lo que el tiempo de cada tratamiento para un paciente dado debe evaluarse individualmente.

Niños: No se ha demostrado la seguridad ni la eficacia de Dysport en el tratamiento de hiperhidrosis axilar en niños.

Forma de administración

Cuando se trata hiperhidrosis axilar, Dysport se reconstituye con solución de cloruro de sodio B.P. (0.9% p/v) para obtener una solución que contiene 200 unidades por mL de Dysport.

Dysport se administra mediante una inyección intradérmica como se describió anteriormente.

Hiperhidrosis palmar

Posología

Adultos y ancianos: Para hiperhidrosis palmar, la dosis total utilizada es de 120 unidades por palma, distribuida en 6 a 25 puntos de inyección subcutánea distintos, 10 unidades por punto.

Forma de administración

Durante el tratamiento de hiperhidrosis palmar, el producto debe administrarse por medio de una inyección subdérmica, usualmente con una aguja de calibre 26, en las áreas hiperidroticas previamente determinadas. Algunos estudios no utilizan anestésicos, otros utilizan la congelación local de la palma o bloqueos de los nervios medial y ulnar para minimizar el dolor.

Líneas glabellares moderadas a severas y/o líneas cantales laterales

Posología

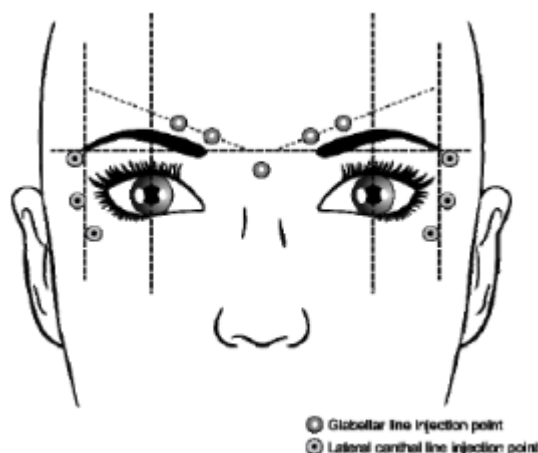
El intervalo de tratamiento depende de la respuesta del paciente después de la evaluación.

El intervalo de tratamiento con Dysport no debe ser más frecuente que cada tres meses.

Eliminar cualquier maquillaje y desinfectar la piel con un antiséptico local.

Las inyecciones intramusculares deben realizarse usando una aguja estéril de calibre 29 - 30.

Los puntos de inyección recomendados para líneas glabellares y líneas cantales laterales son descritos abajo:



Líneas Glabellares:

La dosis recomendada es de 50 unidades (0.25 ml de solución reconstituida) de Dysport para dividirse en 5 puntos de inyección, 10 unidades (0.05 ml de solución reconstituida) se administran por vía intramuscular, perpendicular a la piel, en cada uno de los 5 sitios: 2 inyecciones en cada músculo corrugador y una en el músculo proceras cerca del ángulo nasofrontal como se muestra arriba.

Los puntos de referencia anatómicos pueden ser identificados más fácilmente si son observados y palpados con el ceño fruncido al máximo. Antes de la inyección, coloque el pulgar o el dedo índice firmemente debajo del borde orbital para evitar la extravasación debajo del borde orbital.

La aguja debe estar apuntada hacia arriba y medialmente durante la inyección. Con el fin de reducir el riesgo de ptosis, evitar las inyecciones cerca del músculo levator palpebrae superioris, en particular en pacientes con complejos más grandes del depresor de la frente (depresor supercilii). Las inyecciones en el músculo ondulador deben hacerse en la parte central de ese músculo, al menos 1 cm por encima del borde orbital.

En estudios clínicos se demostró un efecto óptimo, en líneas glabellares, hasta 4 meses después de la inyección. Algunos pacientes seguían respondiendo a los 5 meses.

Líneas cantales laterales:

La dosis recomendada por lado es de 30 unidades (60 unidades para ambos lados, 0.30 ml de solución reconstituida) de Dysport, que se dividirá en 3 sitios de inyección; se deben administrar 10 unidades (0.05 ml de solución reconstituida) por vía intramuscular en cada punto de inyección.

La inyección debe ser lateral (20 - 30° de ángulo) a la piel y muy superficial. Todos los puntos de inyección deben estar en la parte externa del músculo orbicular del ojo y lo suficientemente lejos del borde orbital (aproximadamente 1 - 2 cm) como se muestra arriba.

Los puntos de referencia anatómicos pueden identificarse más fácilmente si se observan y se palpan en la sonrisa máxima. Se debe tener cuidado para evitar inyectar los músculos zigomáticos mayor / menor para evitar la caída lateral de la boca y la sonrisa asimétrica.

Información General

Acta No. 20 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En caso de que el tratamiento falle o el efecto disminuya tras inyecciones repetidas, métodos alternativos de tratamiento deben ser empleados. En caso de que el tratamiento falle después de la primera sesión de tratamiento, las siguientes estrategias pueden ser consideradas:

- Análisis de las causas de la falla, por ejemplo, músculo inyectado incorrecto, técnica de inyección inapropiada, y formación de anticuerpos neutralizantes de la toxina.
- Reevaluación de la relevancia del tratamiento con Dysport.

Se ha evaluado la eficacia y seguridad de las inyecciones repetidas de Dysport en líneas glabellares hasta 24 meses y hasta 8 ciclos repetidos de tratamiento y para líneas cantales laterales hasta 12 meses y hasta 5 ciclos de tratamiento repetidos.

Niños: La seguridad y eficacia de Dysport en el tratamiento de líneas glabellares moderadas a severas y líneas cantales laterales, en individuos menores de 18 años, no ha sido demostrada.

Forma de administración

Para líneas glabellares moderadas a severas o líneas cantales laterales, Dysport se reconstituye con solución de cloruro de sodio inyectable B.P. (0.9% p/v) para obtener una solución conteniendo 200 unidades por mL de Dysport.

Dysport se administra mediante inyección intramuscular como se indicó anteriormente

Nuevas reacciones adversas:

General

Se han reportado los efectos secundarios relacionados con la distribución de la toxina lejos del sitio de administración, tales como sequedad bucal, debilidad muscular exagerada, disfagia, aspiración/neumonía por aspiración, con desenlace fatal en algunos casos muy raros. También se han reportado casos de hipersensibilidad después de su comercialización.

La frecuencia de las reacciones adversas reportadas en los ensayos controlados con placebo después de una sola administración se define como sigue:

Muy frecuentes > 1/10; Frecuentes > 1/100, <1/10; Poco frecuentes > 1/1000, <1/100; Raras > 1/10 000, <1/1000

Las siguientes reacciones adversas se observaron en pacientes tratados para una variedad de indicaciones que incluyen blefaroespasma, espasmo hemifacial, tortícolis y espasticidad asociada con parálisis cerebral o accidente cerebrovascular/TBI e hiperhidrosis axilar:

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacción adversa al medicamento
Trastornos del sistema nervioso	Rara	Amiotrofia neurálgica
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Poco frecuente	Picazón
	Rara	Sarpullido en la piel
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuente	Astenia, fatiga, enfermedad similar a la influenza y reacciones en el lugar de la inyección (por ejemplo, dolor, moretones, prurito, edema)

Frecuencia de las reacciones adversas específicas por indicación

Adicionalmente, se reportaron las siguientes reacciones adversas específicas a las indicaciones individuales:

Espasticidad focal que afecta a las extremidades Superiores

Sistema de clasificación por órganos	Frecuencia	Reacción adversa al medicamento
Trastornos gastrointestinales	Poco frecuente	Disfagia*
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Frecuente	Debilidad muscular, dolor musculoesquelético, dolor en la extremidad

* La frecuencia de disfagia se obtuvo a partir de datos agrupados de estudios abiertos. La disfagia no se observó en los estudios doble ciego en la indicación de miembro superior adulto (AUL).

Espasticidad focal que afecta extremidades inferiores

Sistema de clasificación de órganos	de por	Frecuencia	Reacción adversa al medicamento
Trastornos gastrointestinales		Frecuente	Disfagia
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	y	Frecuente	Debilidad muscular, mialgia
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración		Frecuente	Astenia, fatiga, síndrome gripal, reacciones en el sitio de inyección (dolor, moretones, erupción cutánea, prurito)
Lesiones, envenenamiento y complicaciones de procedimiento	y de	Frecuente	Caidas

Deformidad dinámica del pie equino, en pacientes pediátricos ambulatorios con parálisis cerebral, de dos años de edad o mayores.

Sistema de clasificación de órganos	de por	Frecuencia	Reacción adversa al medicamento
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	y	Frecuente	Mialgia, debilidad muscular
Trastornos renales y urinarios	y	Frecuente	Incontinencia urinaria
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración		Frecuente	Síndrome gripal, reacciones en el sitio de inyección (e.j. dolor, eritema, moretones, etc), alteración de la marcha, fatiga.
		Poco frecuente	Astenia
Lesiones, envenenamiento y complicaciones de procedimiento	y de	Frecuente	Caidas

Espasticidad focal de las extremidades superiores en pacientes pediátricos con parálisis cerebral, de dos años de edad o mayores

Sistema de clasificación por órganos	Frecuencia	Reacción adversa al medicamento
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Frecuente	Debilidad muscular, Dolor en extremidad
	Poco Frecuente	Mialgia
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Frecuente	Enfermedad similar a la influenza, astenia, fatiga, hematomas en el sitio de inyección
	Poco frecuente	Eccema en el sitio de inyección, dolor en el sitio de inyección, erupción en el sitio de inyección, hinchazón en el sitio de inyección
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuente	Erupción

Espasticidad focal de extremidades superiores e inferiores en pacientes pediátricos con parálisis cerebral, de dos años de edad o mayores

Al tratar las extremidades superiores e inferiores concomitantemente con Dysport a una dosis total de hasta 30 U/kg o 1000 U, lo que sea inferior, no hay hallazgos de seguridad además de los esperados al tratar solo los músculos de las extremidades superiores o inferiores.

Distonía Cervical

Sistema de clasificación por órganos	Frecuencia	Reacción adversa al medicamento
Trastornos del sistema nervioso	Frecuente	Dolor de cabeza, mareo, paresia facial
Trastornos oculares	Frecuente	Visión borrosa, agudeza visual reducida
	Poco frecuente	Diplopía, ptosis
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	Frecuente	Disfonía, disnea
	Raro	Aspiración
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuente	Disfagia, boca seca
	Poco frecuente	Nausea
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Muy frecuente	Debilidad muscular
	Frecuente	Dolor de cuello, dolor musculoesquelético, mialgia, dolor en las extremidades, rigidez

Acta No. 20 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

		musculoesquelética
	Poco frecuente	Atrofia muscular, trastornos en la mandíbula

La disfagia aparentemente está relacionada con la dosis y ocurre con mayor frecuencia luego de la inyección en el músculo esternocleidomastoideo. Se requerirá dieta blanda hasta que los síntomas desaparezcan.

Se espera que estos efectos secundarios desaparezcan en dos a cuatro semanas.

Blefaroespasmo y espasmo hemifacial

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacción adversa al medicamento
Trastornos del sistema nervioso	Frecuente	Paresis facial
	Poco frecuente	Parálisis del nervio VII
Trastornos oculares	Muy frecuente	Ptosis
	Frecuente	Diplopía, ojos secos, lagrimeo incrementado
	Raro	Oftalmoplejía
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Frecuente	Edema de párpados
	Raro	Entropión

Los efectos secundarios pueden ocurrir debido a inyecciones profundas o mal aplicadas de Dysport paralizando temporalmente otros grupos de músculos cercanos.

Hiperhidrosis axilar

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacción adversa al medicamento
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Frecuente	Sudoración compensatoria

Hiperhidrosis Palmar

Puede presentarse debilidad de los músculos adyacentes y dolor en el sitio de inyección.

Líneas glabellares moderadas a severas

Sistema de clasificación por órganos	Frecuencia	Reacción adversa al medicamento
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuente	Dolor de cabeza
	Frecuente	Paresia facial temporal (debido a la paresia temporal de los músculos faciales proximales a los sitios de inyección, describe predominantemente la paresia de la frente)
	Poco frecuente	Mareo
Trastornos oculares	Frecuente	Astenopia, ptosis, edema parpebral, aumento de lagrimeo, ojos secos, contracciones musculares (espasmos en los músculos alrededor de los ojos)
	Poco frecuente	Trastornos visuales, visión borrosa, diplopía,
	Raros	Trastornos del movimiento de los ojos
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Poco frecuente	Prurito, rash
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Muy frecuente	Reacciones en el sitio de inyección (ej. Eritema, edema, irritación, rash, prurito, parestesia, dolor, molestias, escozor y contusión)
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuente	Hipersensibilidad

Líneas cantales laterales moderadas a severas

Sistema de clasificación por órganos	Frecuencia	Reacción adversa al medicamento
Trastornos del sistema nervioso	Frecuente	Dolor de cabeza, Paresia facial temporal (paresia temporal de los músculos faciales próximos al sitio de inyección)
Trastornos oculares	Frecuente	Edema parpebral, ptosis parpebral.
	Poco frecuente	Ojo seco
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Frecuente	Reacciones en el sitio de inyección (ej. Hematoma, prurito y edema)

Acta No. 20 de 2021 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reporte de sospecha de reacciones adversas Informar sospechas de reacciones adversas después de la autorización del medicamento es importante. Permite la supervisión continua del balance beneficio/riesgo del medicamento. Si presenta cualquier tipo de evento adverso con el uso de este producto, consulte a su médico tratante y repórtelo a farmacovigilancia@biopasgroup.com o al teléfono +18003491490 o en la página web <http://www.biopasgroup.com/farmacovigilancia/>.

3.8.3. NEURONOX 100 UI

Expediente : 20049559
Radicado : 20181096862 / 20211037665 / 20211155292 / 20211164819
Fecha : 18/08/2021
Interesado : Humax Pharmaceutical S.A

Composición:

Cada vial contiene 100 UI de Toxina Botulínica Tipo A Purificada Del Clostridium Botulinum (Cepa Hall)

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado

Solicitud: El interesado allega a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora anexos al expediente con soportes para confirmar que la solicitud del producto corresponde a expediente completo y solicita concepto frente a su estudio.

Asimismo, el grupo de Registros Sanitarios solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora concepto respecto a si la información clínica presentada en el radicado No. 20181096862 por el cual se solicitó la evaluación farmacológica del producto en referencia, contiene información suficiente para respaldar la ruta de expediente completo o por el contrario dicha información corresponde a la ruta de comparabilidad, teniendo en cuenta los últimos alcances presentados.

CONCEPTO: Revisada la solicitud allegada por el interesado en respuesta a los requerimientos emitidos en el Acta No. 15 de (2020), numeral 3.8.5., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclara que la ruta de evaluación del producto de la referencia corresponde a expediente completo.

3.8.4. NEURONOX 50 UI

Expediente : 20049561
Radicado : 20191020865 / 20211037665 / 20211169087
Fecha : 24/08/2021
Interesado : Humax Pharmaceutical S.A

Composición:

Cada vial contiene 50 UI de Toxina Botulínica Tipo A Purificada Del Clostridium Botulinum (Cepa Hall)

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado

Solicitud: El interesado allega a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora anexos al expediente con

Acta No. 20 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

soportes para confirmar que la solicitud del producto corresponde a expediente completo y solicita concepto frente a su estudio.

Asimismo, el grupo de Registros Sanitarios solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora concepto respecto a si la información clínica presentada en el radicado No. 20191020865 por el cual se solicitó la evaluación farmacológica del producto en referencia, contiene información suficiente para respaldar la ruta de expediente completo o por el contrario dicha información corresponde a la ruta de comparabilidad, teniendo en cuenta los últimos alcances presentados.

CONCEPTO: Revisada la solicitud allegada por el interesado en respuesta a los requerimientos emitidos en el Acta No. 15 de (2020), numeral 3.8.3., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclara que la ruta de evaluación del producto de la referencia corresponde a expediente completo.

3.8.5 RHOGAM

Expediente : 19938618
Radicado : 20191126459 / 20201146750 / 20201153529
Fecha : 09/08/2021
Interesado : Kedrion Biopharma INC.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora, aclarar el concepto emitido en Acta No. 21 de 2020 numeral 3.6.1, a través del cual se aprobó la evaluación farmacológica del producto de la referencia. La aclaración es solicitada en lo que respecta a la composición del medicamento.

CONCEPTO: Revisada la solicitud allegada por el interesado, en respuesta al concepto emitido en el Acta No. 21 de 2020 numeral 3.6.1 la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el apartado de composición que así:

Composición:
Cada jeringa prellenada por 1mL contiene inmunoglobulina humana IgG conteniendo 300 mg (2.500 UI/ml) (como mínimo) de inmunoglobulina anti-D Rho

3.8.6. ANTICORAL POLIVALENTE

Expediente : 20153994
Radicado : 20181231577 / 20191118213
Fecha : 09/08/2021
Interesado : Grupo de Apoyo de las Salas Especializadas de la Comisión Revisora

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido mediante Acta No. 24 del 2020 numeral 3.8.16 y Acta No. 17 del 2019 numeral 3.1.2.3 SEMNNIMB, respecto a la composición del producto, dado que la información del principio activo no es claro para la inclusión en el listado de normas farmacológicas.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto del Acta No. 24 del 2020 numeral 3.8.16 y Acta No. 17 del 2019 numeral 3.1.2.3, señalando la

Acta No. 20 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



composición del medicamento es la siguiente: Cada 10 mL contiene inmunoglobulinas específicas neutralizantes como mínimo de 2 mg del veneno de las especies *Micrurus dumerilii*, *Micrurus mipartitus*, *Micrurus isozonus* y *Micrurus surinamensis*.

3.8.7. KYPROLIS

Expediente : 20087826
Radicado : 20201108305 / 20211000216
Fecha : 21/07/2021
Interesado : Grupo de Apoyo a Salas INVIMA

Composición:
Cada vial contiene 60mg de Carfilzomib

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora, aclarar el concepto emitido en Acta No. 08 de 2021 numeral 3.4.1.1, respecto a emitir pronunciamiento frente a todos los ítems solicitados en la radicación No. 20201108305.

CONCEPTO: Revisada la solicitud allegada por el interesado, en respuesta al concepto emitido en el Acta No. 08 de 2021 numeral 3.4.1.1 la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora remite al interesado al Acta 19 de 2021 SEMNNIMB numeral 3.4.1.4.

3.8.8. RITALINA 10 mg COMPRIMIDOS

Expediente : 227970
Radicado : 20201051481
Fecha : 08/09/2021
Interesado : Grupo de Apoyo a Salas INVIMA

Composición:
Cada tableta contiene 10mg de Clorhidrato de metilfenidato

Forma farmacéutica: Tableta

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora, aclarar el concepto emitido en Acta No. 09 de 2020 numeral 3.4.1.10, respecto a emitir pronunciamiento frente a todos los ítems solicitados en la radicación No. 20201051481.

CONCEPTO: Revisada la solicitud allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclara que los apartados de dosificación/grupo etario, precauciones y advertencia y reacciones adversas se aprueban.

Adicionalmente, la Sala recomienda ajustar la información para prescribir y la declaración sucinta al presente concepto y al emitido en el Acta No. 09 de 2020 numeral 3.4.1.10.

Acta No. 20 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

3.8.9

MAGNION 50 UI
MAGNION 100 UI
MAGNION 200 UI

Expediente : 20057354 / 20151149 / 20062869
Radicado :
20191138221 / 20211130170
20181187735 / 20211128172
20191138221 / 20211130170
Fecha : 05/07/2021
Interesado : Laboratorios Synthesis S.A.S.

Composición:
Cada vial contiene 50 UI de Toxina de Clostridium botulinum tipo A
Cada vial contiene 100 UI de Toxina de Clostridium botulinum tipo A
Cada vial contiene 200 UI de Toxina de Clostridium botulinum tipo A

Forma farmacéutica: Polvo Liofilizado

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora complementar el concepto de aprobación para los productos de la referencia incluyendo la vía de presentación, toda vez que el interesado refiere en las correspondencias remitidas No. 20211128172 / 20211130170 que de acuerdo al desarrollo, evaluación y aprobación por la Sala corresponde a expediente completo.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado en respuesta a los requerimientos emitidos en el Acta No. 12 de (2020), numeral 3.6.19., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora reitera que la via de evaluación para renovación de los productos MAGNION 50 UI, 100 UI y 200 UI es de expediente completo.

Siendo las 16:00 del día 12 de noviembre de 2021, se da por terminada la sesión.

Se firma por los que en ella intervinieron:

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ Miembro SEMNNIMB	KERVIS ASID RODRÍGUEZ V. Miembro SEMNNIMB
MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO Miembro SEMNNIMB	MARIO FRANCISCO GUERRERO Miembro SEMNNIMB
FABIO ANCIZAR ARISTIZÁBAL Miembro SEMNNIMB	JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ Miembro SEMNNIMB

Acta No. 20 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

EDWIN LEONARDO LOPEZ ORTEGA Miembro SEMNNIMB	KENNY CRISTIAN DÍAZ BAYONA Miembro SEMNNIMB
ANDREY FORERO ESPINOSA Miembro SEMNNIMB	HUGO ARMANDO BADILLO ARGUELLES Secretario SEMNNIMB
GUILLERMO JOSÉ PÉREZ BLANCO Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos Presidente SEMNNIMB	

Acta No. 20 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018