



La salud
es de todos

Minsalud

COMISIÓN REVISORA

SALA ESPECIALIZADA DE MOLÉCULAS NUEVAS, NUEVAS INDICACIONES Y MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

ACTA No. 08 DE 2022

SESIÓN ORDINARIA 16, 17, 18, 19 Y 20 DE MAYO DE 2022

ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM
2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR
3. TEMAS A TRATAR
 - 3.1. MOLÉCULAS NUEVAS
 - 3.1.1. Medicamentos de síntesis
 - 3.1.2. Medicamentos biológicos
 - 3.2. MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS COMPETIDORES (Registro Sanitario Nuevo)
 - 3.4. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES
 - 3.4.1. Medicamentos de síntesis
 - 3.4.2. Medicamentos biológicos
 - 3.5. MODIFICACIÓN DE DOSIFICACIÓN DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS
 - 3.6. RENOVACIONES DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

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

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

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La salud
es de todos

Minsalud

Dr. Fabio Ancizar Aristizábal Gutiérrez
Dr. José Gilberto Orozco Díaz
Dr. Kervis Asid Rodríguez Villanueva
Dr. Kenny Cristian Díaz Bayona
Dr. Andrey Forero Espinosa
Dr. Edwin Leonardo Lopez Ortega
Dr. Guillermo José Pérez Blanco

Secretario:
Dr. Hugo Armando Badillo Arguelles

2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR

Acta No. 07 de 2022 SEMNNIMB

3. TEMAS A TRATAR

3.1 MOLÉCULAS NUEVAS

3.1.1 Medicamentos de síntesis

3.1.1.1. IROFIN® DEFERIPRONA 500 MG TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20218402
Radicado : 20211279418
Fecha : 14/12/2021
Interesado : Zonepharma S.A.S.

Composición: Cada tableta contiene Deferiprona

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Irofin en monoterapia está indicado en el tratamiento de la sobrecarga de hierro en pacientes que presentan talasemia mayor cuando el tratamiento quelante actual está contraindicado o es inadecuado. Irofin en combinación con otro quelante está indicado en pacientes con talasemia mayor cuando el tratamiento en monoterapia con cualquier otro quelante del hierro resulta ineficaz, o cuando la prevención o el tratamiento de las consecuencias potencialmente mortales de la sobrecarga de hierro (principalmente sobrecarga cardíaca) justifica la corrección rápida o intensiva.

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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





Tratamiento de la sobrecarga de hierro transfusional causada por la enfermedad de células falciformes (ECF) u otras anemias.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Antecedentes de episodios recurrentes de neutropenia. Antecedentes de agranulocitosis. Embarazo. Lactancia. Debido a que se desconoce el mecanismo por el que la deferiprona provoca neutropenia, los pacientes no deberán tomar medicamentos asociados a la neutropenia o que puedan provocar agranulocitosis.

Precauciones y advertencias:

Neutropenia/agranulocitosis:

Se ha demostrado que la deferiprona causa neutropenia, incluyendo agranulocitosis. El recuento absoluto de neutrófilos (RAN) del paciente debe controlarse cada semana durante el primer año de tratamiento. Para aquellos pacientes cuya administración de deferiprona no se haya interrumpido durante el primer año de tratamiento al no aparecer ninguna disminución en el recuento de neutrófilos, la frecuencia de la monitorización del RAN se puede ampliar al intervalo de transfusión de sangre del paciente (cada 2 a 4 semanas) después de un año de tratamiento con deferiprona. El cambio de la monitorización del RAN de forma semanal a las visitas de la transfusión tras 12 meses de tratamiento con deferiprona debe considerarse de manera individual, según cada paciente, de acuerdo con la evaluación del médico de la comprensión del paciente sobre las medidas de minimización del riesgo necesarias durante el tratamiento. En los ensayos clínicos, la monitorización semanal del recuento de neutrófilos ha sido eficaz para identificar los casos de neutropenia y de agranulocitosis. La agranulocitosis y la neutropenia normalmente se resuelven cuando se interrumpe el tratamiento con deferiprona, pero se han notificado casos mortales de agranulocitosis. Si el paciente desarrolla una infección mientras toma deferiprona, el tratamiento se debe interrumpir inmediatamente y obtener un RAN sin demora. Entonces el recuento de neutrófilos se debe controlar con mayor frecuencia. Debe informarse a los pacientes de que se pongan en contacto con su médico si experimentan algún síntoma propio de infección (como fiebre, dolor de garganta y síntomas pseudogripales). Si el paciente experimenta una infección, hay que interrumpir la administración de deferiprona inmediatamente.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad: las reacciones adversas más comunes notificadas durante la terapia con deferiprona en ensayos clínicos fueron náuseas, vómitos, dolor abdominal y cromaturia, que se notificaron en más del 10% de los pacientes. La reacción adversa más grave notificada en los ensayos clínicos con deferiprona fue agranulocitosis, definida como

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



un recuento absoluto de neutrófilos inferior a $0,5 \times 10^9/l$, que se produjo en aproximadamente el 1% de los pacientes. Se notificaron episodios menos graves de neutropenia en aproximadamente el 5% de los pacientes. Tabla de reacciones adversas
frecuencias de las reacciones adversas: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

CLASIFICACIÓN POR ÓRGANOS	MUY FRECUENTES ($\geq 1/10$)	FRECUENTES ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	FRECUENCIA NO CONOCIDA
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Neutropenia Agranulocitosis	
Trastornos del sistema inmunológico			Reacciones de hipersensibilidad
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Aumento del apetito	
Trastornos del sistema nervioso		Dolor de cabeza	
Trastornos gastrointestinales	Náuseas Dolor abdominal Vómitos	Diarrea	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Exantema Urticaria
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Artralgia	
Trastornos renales y urinarios	Cromaturia		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Cansancio	
Exploraciones complementarias		Incremento de enzimas hepáticas	

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

La reacción adversa más grave notificada en los ensayos clínicos con deferiprona es agranulocitosis (neutrófilos $< 5 \times 10^9/l$), con una incidencia del 1,1% (0,6 casos por 100 años paciente de tratamiento). Los datos procedentes de estudios clínicos agrupados en pacientes con sobrecarga de hierro sistémica muestran que el 63 % de los episodios de agranulocitosis ocurrieron durante los primeros seis meses de tratamiento, el 74 % durante el primer año y el 26 % después de un año de tratamiento. La mediana del tiempo hasta la aparición del primer episodio de agranulocitosis fue de 190 días (con una variación de 22 días a 17,6 años) y la mediana de la duración fue de 10 días en los ensayos clínicos. Se observó un desenlace mortal en el 8,3 % de los episodios de agranulocitosis notificados de ensayos clínicos y la experiencia postcomercialización.

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La incidencia observada de la forma menos grave de neutropenia (neutrófilos $<5 \times 10^9/l$) es del 4,9% (2,5 casos por 100 años- paciente). Esta tasa debe considerarse en el contexto de la incidencia de neutropenia elevada subyacente en los pacientes que presentan talasemia, en concreto en los que tienen hiperesplenismo.

Se han notificado episodios de diarrea, principalmente de carácter leve y transitorio, en pacientes tratados con deferiprona. Los efectos gastrointestinales son más frecuentes al comienzo del tratamiento y en la mayoría de los pacientes desaparecen a las pocas semanas sin dejar el tratamiento. En algunos pacientes, podrá ser beneficioso reducir la dosis de deferiprona y después volverla a subir gradualmente a la dosis previa. Asimismo, se han notificado casos de artropatía, que abarcaron desde dolor leve en una o más articulaciones hasta artritis severa con efusión y discapacidad significativa, en pacientes tratados con deferiprona. Las artropatías de carácter leve son generalmente transitorias.

Se ha notificado un aumento de los niveles de enzimas hepáticas en suero en algunos pacientes que toman deferiprona. En la mayoría de estos pacientes, el aumento fue asintomático y transitorio, y volvió a los niveles basales sin dejar ni disminuir la dosis de deferiprona. Algunos pacientes experimentaron una progresión de la fibrosis asociada con un aumento de la sobrecarga de hierro o de hepatitis C.

Se han asociado a la deferiprona niveles plasmáticos de zinc bajos, en un número pequeño de pacientes. Los niveles se normalizaron con suplementos de zinc por vía oral.

Se han observado trastornos neurológicos (tales como síntomas de afecciones del cerebelo, diplopía, nistagmo lateral, disminución de la actividad psicomotora, movimientos de las manos e hipotonía axial) en niños a los que, voluntariamente, se les ha administrado una dosis 2,5 veces mayor que la dosis recomendada de 100 mg/kg/día durante varios años. Se han notificado episodios de hipotonía, inestabilidad, incapacidad para caminar e hipertensión con incapacidad para mover las extremidades en niños en el entorno de poscomercialización con dosis estándares de deferiprona. Los trastornos neurológicos desaparecieron progresivamente después de interrumpir la administración de deferiprona.

El perfil de seguridad del tratamiento combinado (deferiprona y deferoxamina) observado en ensayos clínicos, durante la experiencia poscomercialización o en la literatura médica publicada fue coherente con el que se caracterizó para el tratamiento en monoterapia.

Los datos de la base de datos de seguridad combinada de ensayos clínicos (1343 pacientes años de exposición a deferiprona en monoterapia y 244 pacientes-años de exposición a deferiprona y deferoxamina) mostraron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$) en la incidencia de reacciones adversas de acuerdo al sistema de clasificación de órganos para "trastornos cardíacos", "trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo" y "trastornos renales y urinarios". Las incidencias de "trastornos musculoesqueléticos y del

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



tejido conjuntivo" y "trastornos renales y urinarios" fueron menores durante el tratamiento combinado en comparación con el tratamiento en monoterapia, mientras que la incidencia de "trastornos cardíacos" fue mayor durante el tratamiento combinado en comparación con el tratamiento en monoterapia. La tasa mayor de "trastornos cardíacos" notificada durante el tratamiento combinado en comparación con el tratamiento en monoterapia se debió posiblemente a la mayor incidencia de trastornos cardíacos preexistentes en pacientes que

recibieron el tratamiento combinado. Está justificado realizar un control cuidadoso de los episodios cardíacos en los pacientes tratados con el tratamiento combinado.

Población pediátrica

Las incidencias de reacciones adversas experimentadas por 18 niños y 97 adultos tratados con el tratamiento combinado no fueron significativamente diferentes entre los dos grupos de edad excepto en la incidencia de artropatía (11,1 % en los niños frente a ninguno en los adultos, $p = 0,02$). La evaluación de la tasa de reacciones por 100 pacientes-años de exposición mostró que solo la tasa de diarrea fue significativamente mayor en los niños (11,1) que en los adultos (2,0, $p = 0,01$).

Sobredosis

No se han presentado informes sobre casos de sobredosis aguda. Sin embargo, se han observado afecciones neurológicas (tales como síntomas en el cerebelo, diplopía, nistagmo lateral, disminución psicomotora, movimiento de las manos e hipotonía axial) en niños a los que, voluntariamente, se les ha administrado una dosis 2,5 veces mayor que la dosis recomendada de 100 mg/kg/día durante varios años. Los síntomas de las afecciones neurológicas disminuyeron progresivamente después de interrumpir la administración de deferiprona.

En caso de sobredosis, es necesario realizar un cuidadoso control clínico del paciente.

Interacciones:

Debido a que se desconoce el mecanismo por el que la deferiprona provoca neutropenia, los pacientes no deberán tomar medicamentos que están asociados a la neutropenia o que puedan provocar agranulocitosis. Como la deferiprona se fija a cationes metálicos, existe un potencial de interacciones entre la deferiprona y los medicamentos de cationes trivalentes, tales como los antiácidos con base de aluminio. Por lo tanto, no se recomienda el uso concomitante de la deferiprona y los antiácidos con base de aluminio. No se ha estudiado formalmente la seguridad del uso concomitante de la deferiprona y la vitamina C. en función de la interacción adversa notificada que puede producirse entre la deferoxamina y la vitamina C, deberá tenerse cuidado cuando se administre deferiprona y vitamina C simultáneamente.

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo: no existen datos suficientes sobre la utilización de la deferiprona en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad en la reproducción. Se desconoce el posible riesgo en los seres humanos. Debe aconsejarse a las mujeres en edad de procrear que eviten el embarazo debido a las propiedades clastógenas y

teratógenas de la especialidad farmacéutica. Debe aconsejarse a estas mujeres que tomen medidas anticonceptivas y debe aconsejarse que dejen de tomar inmediatamente deferiprona si se quedan embarazadas o planean quedarse embarazadas.

Lactancia: no se sabe si deferiprona se excreta en la leche humana. No se han realizado estudios reproductivos prenatales ni posnatales en animales. Deferiprona no debe usarse por madres durante el periodo de lactancia. Si el tratamiento es inevitable, debe detenerse la lactancia.

Fertilidad: no se observaron efectos sobre la fertilidad o desarrollo embrionario temprano en animales.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas no procede.

Vía de administración: Oral

Dosificación y grupo etario:

La terapia con deferiprona deberá iniciarla y mantenerla un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes con talasemia.

Posología

La deferiprona normalmente se administra en dosis de 25 mg/kg de peso corporal, vía oral, tres veces al día con una dosis total diaria de 75 mg/kg de peso corporal. La posología por kilogramo de peso corporal deberá determinarse teniendo en cuenta la posible utilización de medio comprimido en el cálculo final del número de comprimidos. Ver las tablas de dosis más abajo con las dosis recomendadas para pesos corporales en incrementos de 10 kg. Para obtener una dosis de unos 75 mg/kg/día, tome el número de comprimidos que muestra las tablas siguientes, según el peso corporal del paciente. Se enumeran los pesos corporales tipo en incrementos de 10 kg.

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



PESO CORPORAL (KG)	DOSIS DIARIA TOTAL (MG)	DOSIS (MG, TRES VECES/DÍA)	Nº DE COMPRIMIDOS (TRES VECES/DÍA)
20	1500	500	1,0
30	2250	750	1,5
40	3000	1000	2,0
50	3750	1250	2,5
60	4500	1500	3,0
70	5250	1750	3,5
80	6000	2000	4,0
90	6750	2250	4,5

No se recomienda una dosis diaria total superior a 100 mg/kg de peso corporal debido al riesgo potencialmente aumentado de reacciones adversas

Ajuste de la dosis

El efecto de irofin en la disminución del hierro corporal se ve influido directamente por la dosis y el grado de sobrecarga de hierro. Tras iniciar la terapia con irofin, se recomienda que se monitoricen las concentraciones de ferritina en suero, u otros indicadores de la carga de hierro corporal, cada dos a tres meses para evaluar la eficacia a largo plazo del régimen de quelación en el control de la carga de hierro corporal. Deben adaptarse los ajustes de la dosis a la respuesta del paciente individual y los objetivos terapéuticos (mantenimiento o reducción de la carga de hierro corporal). Debe considerarse la interrupción de la terapia con deferiprona si la ferritina en suero desciende por debajo de 500 µg/l.

Ajustes de la dosis cuando se usa con otros quelantes del hierro en pacientes para los que el tratamiento en monoterapia es inadecuado, irofin se puede usar con deferoxamina en la dosis estándar (75 mg/kg/día) pero no debe sobrepasar los 100 mg/kg/día.

En el caso de insuficiencia cardíaca inducida por el hierro, se debe añadir irofin en dosis de 75-100 mg/kg/día al tratamiento con deferoxamina. Se debe consultar la información sobre la deferoxamina.

No se recomienda el uso simultáneo de quelantes del hierro en pacientes cuya ferritina en suero descienda por debajo de 500 µg/l debido al riesgo de eliminación excesiva de hierro.

Población pediátrica

Se dispone de poca información sobre el uso de la deferiprona en niños de 6 a 10 años. No se dispone de información sobre el uso de la deferiprona en niños menores de 6 años.

Insuficiencia renal

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La salud
es de todos

Minsalud

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave. Se desconoce la seguridad y la farmacocinética de irofin en pacientes con nefropatía terminal.

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con alteración de la función hepática leve o moderada. Se desconoce la seguridad y la farmacocinética de irofin en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Condición de venta: venta con formula medica

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. 20211279418
- Información para prescribir allegada mediante radicado No. 20211279418

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora, encuentra que lo allegado corresponde a las publicaciones de tres estudios preclínicos, que no permiten una evaluación suficiente de farmacocinética, farmacodinamia y toxicidad. De información clínica presenta los “pantallazos” de registros de estudios del sitio web clinicaltrials.gov, sin que presente publicaciones o resultados de los mismos, por lo tanto, con base a la información allegada tampoco es posible hacer una evaluación clínica del medicamento. El soporte para la indicación *“Tratamiento de la sobrecarga de hierro transfusional causada por la enfermedad de células falciformes (ECF) u otras anemias”* corresponde al estudio FIRST, del cual no presenta publicaciones o resultados. Por todo lo anterior, la Sala recomienda que debe allegar información preclínica y clínica más completa y organizada que permita evaluar el balance beneficio-riesgo del producto.

3.1.1.2. NERLYNX® NERATINIB 40MG TABLETAS

Expediente : 20200349
Radicado : 20211066742 / 20211245417
Fecha : 19/11/2021
Interesado : Pint Pharma International S.A.

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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





La salud
es de todos

Minsalud

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 40 mg de Neratinib

Forma farmacéutica: Comprimido recubierto

Indicaciones:

NERLYNX en combinación con capecitabina está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama HER2 positivo metastásico o avanzado que han recibido dos o más regímenes previos basados en anti-HER2 en el entorno metastásico

Contraindicaciones:

Ninguna

Precauciones y advertencias:

Diarrea

Durante el tratamiento con NERLYNX se produjeron diarreas y secuelas graves, como deshidratación, hipotensión e insuficiencia renal.

Se informó diarrea en el 83% de los pacientes tratados con NERLYNX más capecitabina en NALA, un ensayo aleatorizado controlado con placebo en el entorno de cáncer de mama metastásico que debió recibir profilaxis antidiarreica en el primer ciclo de 21 días. La mayoría de los pacientes (70%) tuvieron diarrea en el primer ciclo de 21 días de tratamiento, la mediana del tiempo hasta el primer inicio de diarrea de grado ≥ 3 fue de 11 días (rango, 2-728) y la mediana de la duración acumulada de diarrea de grado ≥ 3 fue de 3 días (rango, 1-21). En el brazo de NERLYNX más capecitabina, se produjo diarrea de grado 3 en el 24% de los pacientes.

Se ha demostrado que la profilaxis antidiarreica reduce la incidencia y la severidad de la diarrea. Indique a los pacientes que inicien la profilaxis antidiarreica con loperamida junto con la primera dosis de NERLYNX y que continúen durante los primeros 56 días de tratamiento; después del día 56, ajuste la dosis para lograr 1-2 evacuaciones intestinales por día y no exceda los 16 mg de loperamida por día. Considere agregar otros agentes a la loperamida como está clínicamente indicado.

Alternativamente, también se puede considerar un enfoque de escalamiento de dosis de NERLYNX durante 2 semanas antes de iniciar el régimen de tratamiento recomendado con NERLYNX para el manejo de la diarrea. Para los pacientes que utilizaron el escalamiento de dosis de NERLYNX, la mediana del tiempo hasta la primera aparición de diarrea de Grado ≥ 3 fue de 45 días (rango, 15-132) y la mediana de la duración acumulada de la

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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





La salud
es de todos

Minsalud

diarrea de Grado ≥ 3 fue de 2,5 días (rango, 1-6). La diarrea de grado 3 se produjo en el 13% de los pacientes que utilizaron el aumento de dosis de NERLYNX.

Monitoree a los pacientes para detectar diarrea y trate con antidiarreicos adicionales según sea necesario. Cuando se produzca diarrea severa con deshidratación, administre líquidos y electrolitos según sea necesario, interrumpa NERLYNX y reduzca las dosis posteriores. Realice cultivos de heces según esté clínicamente indicado para excluir causas infecciosas de diarrea de grado 3 o 4, o diarrea de cualquier grado con características complicadas (deshidratación, fiebre, neutropenia).

Hepatotoxicidad

NERLYNX se ha asociado con hepatotoxicidad caracterizada por un aumento de las enzimas hepáticas.

En el estudio NALA, en pacientes tratados con NERLYNX y capecitabina, el 7% experimentó ALT o AST $> 3x$ ULN, el 2% experimentó ALT o AST $> 5x$ ULN, el 7% experimentó una bilirrubina $> 1.5x$ ULN y el 1.3% experimentó una bilirrubina $> 3x$ ULN. La hepatotoxicidad o el aumento de las transaminasas hepáticas condujeron a la suspensión del fármaco en el 0,3% de los pacientes tratados con NERLYNX y con capecitabina.

La bilirrubinatotal, AST, ALT y fosfatasa alcalina deben medirse antes de comenzar el tratamiento con NERLYNX mensualmente durante los primeros 3 meses de tratamiento, luego cada 3 meses mientras esté en tratamiento y según esté clínicamente indicado. Estas pruebas también deben realizarse en pacientes con diarrea de grado 3 o cualquier signo o síntoma de hepatotoxicidad, como empeoramiento de la fatiga, náuseas, vómitos, dolor en el cuadrante superior derecho, fiebre, erupción cutánea o eosinofilia.

Toxicidad embrio-fetal

Según los hallazgos de los estudios en animales y su mecanismo de acción, NERLYNX puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. En estudios de reproducción en animales, la administración de neratinib a conejos hembras preñadas durante la organogénesis causó abortos, muerte embriofetal y anormalidades fetales en los conejos a un área bajo la curva (AUC) materna aproximadamente 0.2 veces el AUC en pacientes que recibieron la dosis recomendada. Informe a las mujeres embarazadas sobre el riesgo potencial para el feto. Aconseje a las mujeres con potencial reproductivo que usen métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y durante al menos 1 mes después de la última dosis.

Reacciones adversas:

Diarrea

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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





Durante el tratamiento con NERLYNX se produjeron diarreas y secuelas graves, como deshidratación, hipotensión e insuficiencia renal.

Se informó diarrea en el 83% de los pacientes tratados con NERLYNX más capecitabina en NALA, un ensayo aleatorizado controlado con placebo en el entorno de cáncer de mama metastásico que debió recibir profilaxis antidiarreica en el primer ciclo de 21 días. La mayoría de los pacientes (70%) tuvieron diarrea en el primer ciclo de 21 días de tratamiento, la mediana del tiempo hasta el primer inicio de diarrea de grado ≥ 3 fue de 11 días (rango, 2-728) y la mediana de la duración acumulada de diarrea de grado ≥ 3 fue de 3 días (rango, 1-21). En el brazo de NERLYNX más capecitabina, se produjo diarrea de grado 3 en el 24% de los pacientes.

Se ha demostrado que la profilaxis antidiarreica reduce la incidencia y la severidad de la diarrea. Indique a los pacientes que inicien la profilaxis antidiarreica con loperamida junto con la primera dosis de NERLYNX y que continúen durante los primeros 56 días de tratamiento; después del día 56, ajuste la dosis para lograr 1-2 evacuaciones intestinales por día y no exceda los 16 mg de loperamida por día. Considere agregar otros agentes a la loperamida como está clínicamente indicado. Alternativamente, también se puede

considerar un enfoque de escalamiento de dosis de NERLYNX durante 2 semanas antes de iniciar el régimen de tratamiento recomendado con NERLYNX para el manejo de la diarrea. Para los pacientes que utilizaron el escalamiento de dosis de NERLYNX, la mediana del tiempo hasta la primera aparición de diarrea de Grado ≥ 3 fue de 45 días (rango, 15-132) y la mediana de la duración acumulada de la diarrea de Grado ≥ 3 fue de 2,5 días (rango, 1-6). La diarrea de grado 3 se produjo en el 13% de los pacientes que utilizaron el aumento de dosis de NERLYNX.

Monitoree a los pacientes para detectar diarrea y trate con antidiarreicos adicionales según sea necesario. Cuando se produzca diarrea severa con deshidratación, administre líquidos y electrolitos según sea necesario, interrumpa NERLYNX y reduzca las dosis posteriores. Realice cultivos de heces según esté clínicamente indicado para excluir causas infecciosas de diarrea de grado 3 o 4, o diarrea de cualquier grado con características complicadas (deshidratación, fiebre, neutropenia).

Hepatotoxicidad

NERLYNX se ha asociado con hepatotoxicidad caracterizada por un aumento de las enzimas hepáticas.

En el estudio NALA, en pacientes tratados con NERLYNX y capecitabina, el 7% experimentó ALT o AST $> 3x$ ULN, el 2% experimentó ALT o AST $> 5x$ ULN, el 7% experimentó una bilirrubina $> 1.5x$ ULN y el 1.3% experimentó una bilirrubina $> 3x$ ULN. La hepatotoxicidad o el aumento de las transaminasas hepáticas condujeron a la suspensión del fármaco en el 0,3% de los pacientes tratados con NERLYNX y con capecitabina.

La bilirrubina total, AST, ALT y fosfatasa alcalina deben medirse antes de comenzar el tratamiento con NERLYNX mensualmente durante los primeros 3 meses de tratamiento,

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

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

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742 2121

www.invima.gov.co





luego cada 3 meses mientras esté en tratamiento y según esté clínicamente indicado. Estas pruebas también deben realizarse en pacientes con diarrea de grado 3 o cualquier signo o síntoma de hepatotoxicidad, como empeoramiento de la fatiga, náuseas, vómitos, dolor en el cuadrante superior derecho, fiebre, erupción cutánea o eosinofilia.

Experiencia en estudios clínicos

Debido a que los estudios clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un medicamento no se pueden comparar directamente con las tasas en los estudios clínicos de otro medicamento y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

ESTUDIO NALA

Los datos que se describen a continuación reflejan los datos de seguridad de NERLYNX más capecitabina en NALA, un estudio aleatorizado, multicéntrico, multinacional, abierto, controlado y activo de cáncer de mama metastásico HER2 + en pacientes, con o sin

metástasis cerebrales, que han recibido dos o más regímenes previos basados en HER2 en el entorno metastásico.

Los pacientes fueron tratados con NERLYNX 240 mg por vía oral una vez al día, Días 1-21 de un ciclo de 21 días en combinación con capecitabina (750 mg/m² administrados por vía oral dos veces al día) Días 1-14 de un ciclo de 21 días o lapatinib 1250 mg por vía oral una vez al día, Días 1-21 de un ciclo de 21 días en combinación con capecitabina (1000 mg/m² administrados por vía oral dos veces al día), Días 1-14 de un ciclo de 21 días hasta la progresión de la enfermedad. La mediana de duración del tratamiento fue de 5,7 meses en el brazo de NERLYNX más capecitabina y de 4,4 meses en el brazo de lapatinib más capecitabina.

La reducción de la dosis de NERLYNX debido a una reacción adversa de cualquier grado ocurrió en el 10% de los pacientes que recibieron NERLYNX más capecitabina. Se informó la interrupción permanente debido a cualquier reacción adversa en el 14% de los pacientes tratados con NERLYNX más capecitabina. Las reacciones adversas más comunes que llevaron a la interrupción fueron vómitos (3.6%), diarrea (2.6%), náuseas (2.6%) y síndrome de eritrodistesia palmo-plantar (2.3%) de pacientes tratados con NERLYNX más capecitabina.

Las reacciones adversas más comunes de cualquier grado ($\geq 5\%$) en el brazo de NERLYNX más capecitabina fueron diarrea, náuseas, vómitos, disminución del apetito, estreñimiento, fatiga/astenia, disminución de peso, mareos, dolor de espalda, artralgia, infección del tracto urinario, infección del tracto respiratorio superior, distensión abdominal, insuficiencia renal

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

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

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742 2121

www.invima.gov.co



y espasmos musculares. Las reacciones adversas de grado 3 o 4 notificadas con mayor frecuencia fueron diarrea, náuseas, vómitos, fatiga y disminución del apetito.

Las reacciones adversas graves $\geq 2\%$ en el brazo de NERLYNX más capecitabina incluyeron diarrea (7%), vómitos (3%), náuseas (2.3%) y daño renal agudo (2.3%).

Reacciones adversas notificadas en $\geq 2\%$ de pacientes tratados con NERLYNX en combinación con capecitabina en NALA

Sistema de clasificación de órganos (Término preferido)	NERLYNX más capecitabina n=303			Lapatinib más capecitabina n=311		
	Todos los grados (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Trastornos gastrointestinales						
Diarrea	83	25	0	66	13	0
Náusea	53	4.3	0	42	2.9	0
Vómito	46	4	0	31	1.9	0
Estreñimiento	31	1	0	13	0	0
Distensión abdominal	8	0.3	0	3.2	0.6	0
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración						
Fatiga/astenia	45	6	0	40	4.5	0
Malestar	4.3	0	0	2.3	0.3	0
Enfermedad similar a la influenza	4	0	0	1.3	0	0
Infecciones e infestaciones						
Infección del tracto urinario	9	0.7	0	4.2	0.6	0
Infección del tracto respiratorio superior	8	0.3	0	4.5	0.3	0
Investigaciones						
Pérdida de peso	20	0.3	0	13	0.6	0
Trastornos del metabolismo y la nutrición						
Disminución del apetito	35	2.6	0	22	2.3	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo						
Dolor de espalda	10	0.3	0	8	0.3	0
Artralgia	10	0	0	6	1	0
Espasmos musculares	5	0	0	1.9	0	0
Trastornos del Sistema nervioso						
Mareo	14	0.3	0	10	0.6	0
Trastornos renales y urinarios						
Insuficiencia renal*	7	2	0.3	1	0	0.3
Disuria	4.6	0	0	1.9	0	0

* La insuficiencia renal incluye lesión renal aguda, aumento de creatinina en sangre, falla e insuficiencias renales.

Manejo de la diarrea

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



ESTUDIO CONTROL

El estudio CONTROL (NCT02400476) fue un estudio multicéntrico, abierto y de múltiples cohortes que evaluó a pacientes con cáncer de mama HER2 positivo en estadio temprano tratados con neratinib 240mg al día durante hasta un año que recibieron profilaxis con loperamida con tratamiento antidiarreico adicional según fuera necesario o un escalamiento de la dosis de NERLYNX con loperamida según fuera necesario. Todos los pacientes en la cohorte de profilaxis recibieron dosis de carga de 4 mg de loperamida, seguidos de 4 mg tres veces al día desde los días 1-14, seguidos de 4 mg dos veces al día

los días 15-56, seguidos de loperamida según sea necesario durante 1 año de tratamiento con neratinib. Todos los pacientes en la cohorte de escalamiento de dosis recibieron NERLYNX 120 mg en la semana 1, seguido de NERLYNX 160 mg en la semana 2, seguido de NERLYNX 240 mg en la semana 3 y en adelante.

En la tabla se resumen las reacciones adversas relacionadas con diarrea para NERLYNX con profilaxis de loperamida y el escalamiento de dosis de NERLYNX.

Diarrea en pacientes tratados con NERLYNX con profilaxis antidiarreica o escalamiento de dosis de NERLYNX

	Profilaxis con loperamida n= 109	Escalamiento de la dosis con NERLYNX n= 60
Duración del tratamiento, meses		
Mediana	11.8	12.0
Rango	0.1, 12.8	0.2, 12.4
Intensidad de la dosis, mg por día		
Mediana	234	230
Rango	46, 240	32, 236
Incidencia de la diarrea, %		
Cualquier grado	78	98
Grado 2	25	45
Grado 3	32	13
Acción tomada, %		
Descontinuación debido a la diarrea	18	3.3

Interacciones:

Efecto de otros medicamentos sobre NERLYNX

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Interacciones medicamentosas que afectan a NERLYNX

Agentes reductores del ácido gástrico	
<i>Impacto clínico</i>	El uso concomitante de NERLYNX con un inhibidor de la bomba de protones (IBP), un antagonista del receptor H2 o un antiácido puede disminuir el AUC de neratinib [vea <i>Farmacología Clínica</i> (12.3)], lo cual puede reducir la actividad de NERLYNX.
<i>Prevención o manejo</i> [Vea <i>Dosis y Administración</i> (2.5)]	Evite el uso concomitante con IBPs
	Tome NERLYNX al menos 2 horas antes o 10 horas después de la dosis del antagonista del receptor H2.
	Separe la dosis de NERLYNX 3 horas después de los antiácidos
Inhibidores potentes de CYP3A4	
<i>Impacto clínico</i>	El uso concomitante de NERLYNX con un inhibidor potente de CYP3A4 aumentó la C_{max} y el AUC de neratinib [vea <i>Farmacología Clínica</i> (12.3)], lo cual puede aumentar el riesgo de toxicidad de NERLYNX
<i>Prevención o manejo</i>	Evite el uso concomitante de NERLYNX con inhibidores potentes de CYP3A4.
Inhibidores duales moderados de CYP3A4 y P-gp	
<i>Impacto clínico</i>	El uso concomitante de NERLYNX con un inhibidor dual moderado de CYP3A4 y P-gp puede aumentar la C_{max} y el AUC de neratinib [vea <i>Farmacología Clínica</i> (12.3)], lo que puede aumentar el riesgo de toxicidad de NERLYNX
<i>Prevención o manejo</i>	Evite el uso concomitante de NERLYNX con otros inhibidores duales moderados de CYP3A4 y P-gp.
Inductores CYP3A4 fuertes o moderados	
<i>Impacto clínico</i>	El uso concomitante de NERLYNX con un inductor potente de CYP3A4 redujo la C_{max} y el AUC de neratinib [vea <i>Farmacología Clínica</i> (12.3)], lo que puede reducir la actividad de NERLYNX.
<i>Prevención o manejo</i>	Evite el uso concomitante de NERLYNX con inductores CYP3A4 fuertes o moderados.

AUC=Área Bajo la Curva; C_{max} =Concentración máxima

Efecto de NERLYNX en otros medicamentos

Ciertos sustratos de glicoproteína P (P-gp)

El uso concomitante de NERLYNX aumentó las concentraciones de un sustrato de la P-gp, lo que puede aumentar el riesgo de reacciones adversas de estos sustratos. Vigile las reacciones adversas de ciertos sustratos de la P-gp para los que cambios mínimos de concentración pueden dar lugar a reacciones adversas graves.

Acta No. 08 de 2022 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

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

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742 2121

www.invima.gov.co





La salud
es de todos

Minsalud

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Profilaxis antidiarreica

Cuando no se realice el escalamiento de dosis, administre la profilaxis antidiarreica durante los primeros 56 días de tratamiento e inicie con la primera dosis de NERLYNX.

Indique a los pacientes que tomen loperamida como se indica en la siguiente Tabla. Ajuste la prescripción de loperamida hasta lograr 1-2 evacuaciones por día.

Profilaxis con Loperamida

Tiempo en Nerlynx	Dosis de loperamida y frecuencia
Semanas 1-2 (días 1-14)	4 mg tres veces al día
Semanas 3-8 (días 15-56)	4 mg dos veces al día
Semana 9-Suspensión de NERLYNX	4 mg según sea necesario, sin exceder los 16 mg por día; dosis de titulación para lograr 1-2 deposiciones por día

Si hay diarrea a pesar de la profilaxis, trate con antidiarreicos, líquidos y electrolitos adicionales según esté clínicamente indicado. Las interrupciones de dosis de NERLYNX y las reducciones de dosis también pueden ser necesarias para controlar la diarrea.

Dosis y esquemas recomendados

La dosis recomendada de NERLYNX es de 240 mg (seis tabletas) administrados por vía oral una vez al día con alimentos en los días 1-21 de un ciclo de 21 días más Capecitabina (750 mg/m² administrados por vía oral dos veces al día) en los días 1-14 de un ciclo de 21 días hasta la progresión de la enfermedad o toxicidades inaceptables.

Escalamiento de dosis

Se puede considerar un escalamiento de dosis de dos semanas para NERLYNX en lugar de comenzar con la dosis diaria de 240 mg para pacientes con cáncer de mama metastásico como se describe en la siguiente tabla.

Esquema de tratamiento y escalamiento de dosis de NERLYNX

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

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

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742 2121

www.invima.gov.co





Tiempo en Nerlynx	Dosis de loperamida y frecuencia
Semanas 1-2 (días 1-14)	4 mg tres veces al día
Semanas 3-8 (días 15-56)	4 mg dos veces al día
Semana 9-Suspensión de NERLYNX	4 mg según sea necesario, sin exceder los 16 mg por día; dosis de titulación para lograr 1-2 deposiciones por día

Si presenta diarrea, trátela con medicamentos antidiarreicos, líquidos y electrolitos según indicación clínica. También se puede requerir la interrupción y la reducción de la dosis de NERLYNX para manejar la diarrea.

Instrucciones para la administración del medicamento

Indique a los pacientes que tomen NERLYNX aproximadamente a la misma hora todos los días. Las tabletas de NERLYNX deben deglutirse enteras (las tabletas no deben masticarse, triturarse o partirse antes de deglutirlas).

Si un paciente omite una dosis, no reemplace la dosis omitida e indique al paciente que reanude NERLYNX con la siguiente dosis diaria programada.

Modificaciones de la dosis por Reacciones Adversas

Se recomienda modificar la dosis de NERLYNX en función de la seguridad y la tolerabilidad individual. El tratamiento de algunas reacciones adversas puede requerir la interrupción de la dosis y/o la reducción de la dosis, como se muestra en las tablas más adelante. Suspenda NERLYNX en pacientes con reacciones adversas que no se recuperen al Grado 0 -1 o al inicio, con toxicidades que den lugar a un retraso del tratamiento > 3 Semanas, o si no puede tolerar 120 mg diarios. Situaciones clínicas adicionales pueden dar lugar a ajustes de dosis según esté clínicamente indicado (por ejemplo, toxicidades intolerables, reacciones adversas persistentes de Grado 2, etc.).

Consulte la información de prescripción de capecitabina para conocer las modificaciones de la dosis de capecitabina.

Modificaciones de dosis de Nerlynx por reacciones adversas

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Nivel de dosis	Dosis de NERLYNX
Dosis inicial recomendada	240 mg al día (seis tabletas de 40 mg)
Primera reducción de dosis	160 mg al día (cuatro tabletas de 40 mg)
Segunda reducción de dosis	120 mg al día (tres tabletas de 40 mg)

Modificaciones recomendadas de la dosis de NERLYNX en combinación con apecitabina por reacciones adversas

Reacción adversa	Gravedad†	Acción/ Modificación de dosis
Diarrea	• Diarrea de grado 1 [aumento de <4 heces por día sobre el valor basal] • Diarrea de Grado 2 [aumento de 4-6 deposiciones por día sobre el valor	• Ajustar el tratamiento antidiarreico • Continuar con las dosis completas de Nerlynx y capecitabina • Modificaciones de la dieta • La ingesta de líquidos de ~ 2 L/día debe mantenerse para evitar la deshidratación.

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



	basal] con duración <5 días • Diarrea de Grado 3 [aumento de ≥ 7 deposiciones por día sobre el valor basal; incontinencia; hospitalización indicada; limita las actividades de autocuidado y de la vida diaria] con duración ≤ 2 días	• Una vez que el evento se resuelva a Grado ≤ 1 o al estado inicial, comience con loperamida 4 mg con cada administración posterior de NERLYNX
	• Diarrea persistente e intolerable de Grado 2 con duración >5 días • Diarrea Grado 3 con duración >2 días • Diarrea Grado 4 (con consecuencias letales; se indica intervención urgente)	• Ajustar el tratamiento antidiarreico • Suspenda Nerlynx y capecitabina hasta la recuperación a Grado ≤ 1 o al estado inicial • modificaciones de la dieta • La ingesta de líquidos de ~ 2 L/día debe mantenerse por vía intravenosa, si es necesario. • Si la recuperación ocurre: - o En ≤ 1 semana después de suspender el tratamiento, reanudar las mismas dosis de NERLYNX y capecitabina - o Entre 1 y 3 semanas después de suspender el tratamiento, reducir la dosis de NERLYNX a 160 mg y mantener la misma dosis de capecitabina • Si el evento ocurre por segunda vez y la dosis de NERLYNX no ha sido disminuida todavía,

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

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

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742 2121

www.invima.gov.co



		reducir la dosis de NERLYNX a 160 mg (mantener la misma dosis de capecitabina). Si ya se ha reducido la dosis de NERLYNX, reducir la dosis de capecitabina a 550 mg/m² administrados dos veces al día (mantener la misma dosis de NERLYNX). • Si se produce un evento posterior, reduzca la dosis de NERLYNX o capecitabina al siguiente nivel de dosis más bajo de forma alternativa (es decir, reducir la capecitabina a 375 mg/m² administrados dos veces al día si NERLYNX se redujo previamente, o reduzca NERLYNX a 120 mg si capecitabina se redujo previamente). • Una vez que el evento se resuelve al grado ≤ 1 o al estado inicial, comience con loperamida
		4 mg con cada administración posterior de NERLYNX
Hepatotoxicidad	• ALT o AST Grado 3 ($> 5\text{-}20\times$ ULN) - O • Bilirrubina Grado 3 ($> 3\text{-}10\times$ ULN)	• Suspenda NERLYNX hasta la recuperación a Grado ≤ 1 • Evalúe causas alternativas. • Reanude NERLYNX en el siguiente nivel de dosis más bajo si la recuperación a Grado ≤ 1 ocurre dentro de 3 semanas. Si la ALT, AST o la bilirrubina de grado 3 se presentan nuevamente a pesar de una reducción de la dosis, suspenda NERLYNX permanentemente.
	• ALT o AST Grado 4 ($> 20\times$ ULN) - O • Bilirrubina Grado 4 ($> 10\times$ ULN)	• Descontinúe NERLYNX de manera permanente • Evalúe causas alternativas
Otros	• Grado 3	• Suspenda NERLYNX hasta la recuperación a Grado ≤ 1 o al estado inicial, dentro de tres semanas de haber interrumpido el tratamiento. Luego reanude NERLYNX al siguiente nivel de dosis más bajo
	• Grado 4	• Decontinúe permanentemente el tratamiento con NERLYNX

ALT= Alanina Aminotransferasa; AST= Aspartato Aminotransferasa; ULN= Límite Superior de lo Normal† Por CTCAE v4.0

^a Dado que la capecitabina se suministra en tabletas de 150mg o 500 mg, se recomienda que la(s) reducción(es) de la dosis de capecitabina se redondee(n) a los 500 mg más

Acta No. 08 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La salud
es de todos

Minsalud

cercanos o al múltiplo de 150 mg para la dosis de dos veces al día. Si la superficie corporal del paciente es $>2,0$, se puede utilizar el estándar de atención del centro de estudio para la dosificación de capecitabina mg/m².

Modificaciones de la dosis para insuficiencia hepática

Reduzca la dosis inicial de NERLYNX a 80 mg en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child Pugh C). No se recomiendan modificaciones de dosis para pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada (Child Pugh A o B).

Modificaciones de la dosis por agentes reductores de ácido gástrico

Inhibidores de la bomba de protones (IBP): evite el uso concomitante con NERLYNX. Antagonistas del receptor H₂: tome NERLYNX al menos 2 horas antes de la siguiente dosis del antagonista del receptor H₂ o 10 horas después del antagonista del receptor H₂. Antiácidos: Separe la dosificación de NERLYNX 3 horas después de los antiácidos.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicações y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021014454 emitido mediante Acta No. 12 de 2021 numeral 3.1.1.7 SEMNNIMB, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto allegado mediante radicado No. 20211245417
- Información para prescribir allegada mediante radicado No 20211245417

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado en respuesta a los requerimientos emitidos en el Acta No. 12 de 2021, numeral 3.1.1.7., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicações y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 40 mg de Neratinib

Forma farmacéutica: Comprimido recubierto

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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





Indicaciones:

NERLYNX en combinación con capecitabina está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama HER2 positivo metastásico o avanzado que han recibido dos o más regímenes previos basados en anti-HER2 en el entorno metastásico

Contraindicaciones:

Ninguna

Precauciones y advertencias:

Diarrea

Durante el tratamiento con NERLYNX se produjeron diarreas y secuelas graves, como deshidratación, hipotensión e insuficiencia renal.

Se informó diarrea en el 83% de los pacientes tratados con NERLYNX más capecitabina en NALA, un ensayo aleatorizado controlado con placebo en el entorno de cáncer de mama metastásico que debió recibir profilaxis antidiarreica en el primer ciclo de 21 días. La mayoría de los pacientes (70%) tuvieron diarrea en el primer ciclo de 21 días de tratamiento, la mediana del tiempo hasta el primer inicio de diarrea de grado ≥ 3 fue de 11 días (rango, 2-728) y la mediana de la duración acumulada de diarrea de grado ≥ 3 fue de 3 días (rango, 1-21). En el brazo de NERLYNX más capecitabina, se produjo diarrea de grado 3 en el 24% de los pacientes.

Se ha demostrado que la profilaxis antidiarreica reduce la incidencia y la severidad de la diarrea. Indique a los pacientes que inicien la profilaxis antidiarreica con loperamida junto con la primera dosis de NERLYNX y que continúen durante los primeros 56 días de tratamiento; después del día 56, ajuste la dosis para lograr 1-2 evacuaciones intestinales por día y no exceda los 16 mg de loperamida por día. Considere agregar otros agentes a la loperamida como está clínicamente indicado.

Alternativamente, también se puede considerar un enfoque de escalamiento de dosis de NERLYNX durante 2 semanas antes de iniciar el régimen de tratamiento recomendado con NERLYNX para el manejo de la diarrea. Para los pacientes que utilizaron el escalamiento de dosis de NERLYNX, la mediana del tiempo hasta la primera aparición de diarrea de Grado ≥ 3 fue de 45 días (rango, 15-132) y la mediana de la duración acumulada de la diarrea de Grado ≥ 3 fue de 2,5 días (rango, 1-6). La diarrea de grado 3 se produjo en el 13% de los pacientes que utilizaron el aumento de dosis de NERLYNX.

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Monitoree a los pacientes para detectar diarrea y trate con antidiarreicos adicionales según sea necesario. Cuando se produzca diarrea severa con deshidratación,

administre líquidos y electrolitos según sea necesario, interrumpa NERLYNX y reduzca las dosis posteriores. Realice cultivos de heces según esté clínicamente indicado para excluir causas infecciosas de diarrea de grado 3 o 4, o diarrea de cualquier grado con características complicadas (deshidratación, fiebre, neutropenia).

Hepatotoxicidad

NERLYNX se ha asociado con hepatotoxicidad caracterizada por un aumento de las enzimas hepáticas.

En el estudio NALA, en pacientes tratados con NERLYNX y capecitabina, el 7% experimentó ALT o AST > 3x ULN, el 2% experimentó ALT o AST > 5x ULN, el 7% experimentó una bilirrubina > 1.5x ULN y el 1.3% experimentó una bilirrubina > 3x ULN. La hepatotoxicidad o el aumento de las transaminasas hepáticas condujeron a la suspensión del fármaco en el 0,3% de los pacientes tratados con NERLYNX y con capecitabina.

La bilirrubinatotal, AST, ALT y fosfatasa alcalina deben medirse antes de comenzar el tratamiento con NERLYNX mensualmente durante los primeros 3 meses de tratamiento, luego cada 3 meses mientras esté en tratamiento y según esté clínicamente indicado. Estas pruebas también deben realizarse en pacientes con diarrea de grado 3 o cualquier signo o síntoma de hepatotoxicidad, como empeoramiento de la fatiga, náuseas, vómitos, dolor en el cuadrante superior derecho, fiebre, erupción cutánea o eosinofilia.

Toxicidad embrio-fetal

Según los hallazgos de los estudios en animales y su mecanismo de acción, NERLYNX puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. En estudios de reproducción en animales, la administración de neratinib a conejos hembras preñadas durante la organogénesis causó abortos, muerte embriofetal y anomalías fetales en los conejos a un área bajo la curva (AUC) materna aproximadamente 0.2 veces el AUC en pacientes que recibieron la dosis recomendada. Informe a las mujeres embarazadas sobre el riesgo potencial para el feto. Aconseje a las mujeres con potencial reproductivo que usen métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y durante al menos 1 mes después de la última dosis.

Reacciones adversas:

Diarrea

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Durante el tratamiento con NERLYNX se produjeron diarreas y secuelas graves, como deshidratación, hipotensión e insuficiencia renal.

Se informó diarrea en el 83% de los pacientes tratados con NERLYNX más capecitabina en NALA, un ensayo aleatorizado controlado con placebo en el entorno

de cáncer de mama metastásico que debió recibir profilaxis antidiarreica en el primer ciclo de 21 días. La mayoría de los pacientes (70%) tuvieron diarrea en el primer ciclo de 21 días de tratamiento, la mediana del tiempo hasta el primer inicio de diarrea de grado ≥ 3 fue de 11 días (rango, 2-728) y la mediana de la duración acumulada de diarrea de grado ≥ 3 fue de 3 días (rango, 1-21). En el brazo de NERLYNX más capecitabina, se produjo diarrea de grado 3 en el 24% de los pacientes.

Se ha demostrado que la profilaxis antidiarreica reduce la incidencia y la severidad de la diarrea. Indique a los pacientes que inicien la profilaxis antidiarreica con loperamida junto con la primera dosis de NERLYNX y que continúen durante los primeros 56 días de tratamiento; después del día 56, ajuste la dosis para lograr 1-2 evacuaciones intestinales por día y no exceda los 16 mg de loperamida por día. Considere agregar otros agentes a la loperamida como está clínicamente indicado. Alternativamente, también se puede considerar un enfoque de escalamiento de dosis de NERLYNX durante 2 semanas antes de iniciar el régimen de tratamiento recomendado con NERLYNX para el manejo de la diarrea. Para los pacientes que utilizaron el escalamiento de dosis de NERLYNX, la mediana del tiempo hasta la primera aparición de diarrea de Grado ≥ 3 fue de 45 días (rango, 15-132) y la mediana de la duración acumulada de la diarrea de Grado ≥ 3 fue de 2,5 días (rango, 1-6). La diarrea de grado 3 se produjo en el 13% de los pacientes que utilizaron el aumento de dosis de NERLYNX.

Monitoree a los pacientes para detectar diarrea y trate con antidiarreicos adicionales según sea necesario. Cuando se produzca diarrea severa con deshidratación, administre líquidos y electrolitos según sea necesario, interrumpa NERLYNX y reduzca las dosis posteriores. Realice cultivos de heces según esté clínicamente indicado para excluir causas infecciosas de diarrea de grado 3 o 4, o diarrea de cualquier grado con características complicadas (deshidratación, fiebre, neutropenia).

Hepatotoxicidad

NERLYNX se ha asociado con hepatotoxicidad caracterizada por un aumento de las enzimas hepáticas.

En el estudio NALA, en pacientes tratados con NERLYNX y capecitabina, el 7% experimentó ALT o AST $> 3x$ ULN, el 2% experimentó ALT o AST $> 5x$ ULN, el 7% experimentó una bilirrubina $> 1.5x$ ULN y el 1.3% experimentó una bilirrubina $> 3x$ ULN. La hepatotoxicidad o el aumento de las transaminasas hepáticas condujeron a

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



la suspensión del fármaco en el 0,3% de los pacientes tratados con NERLYNX y con capecitabina.

La bilirrubina total, AST, ALT y fosfatasa alcalina deben medirse antes de comenzar el tratamiento con NERLYNX mensualmente durante los primeros 3 meses de tratamiento, luego cada 3 meses mientras esté en tratamiento y según esté

clínicamente indicado. Estas pruebas también deben realizarse en pacientes con diarrea de grado 3 o cualquier signo o síntoma de hepatotoxicidad, como empeoramiento de la fatiga, náuseas, vómitos, dolor en el cuadrante superior derecho, fiebre, erupción cutánea o eosinofilia.

Experiencia en estudios clínicos

Debido a que los estudios clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un medicamento no se pueden comparar directamente con las tasas en los estudios clínicos de otro medicamento y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

ESTUDIO NALA

Los datos que se describen a continuación reflejan los datos de seguridad de NERLYNX más capecitabina en NALA, un estudio aleatorizado, multicéntrico, multinacional, abierto, controlado y activo de cáncer de mama metastásico HER2 + en pacientes, con o sin metástasis cerebrales, que han recibido dos o más regímenes previos basados en HER2 en el entorno metastásico.

Los pacientes fueron tratados con NERLYNX 240 mg por vía oral una vez al día, Días 1-21 de un ciclo de 21 días en combinación con capecitabina (750 mg/m² administrados por vía oral dos veces al día) Días 1-14 de un ciclo de 21 días o lapatinib 1250 mg por vía oral una vez al día, Días 1-21 de un ciclo de 21 días en combinación con capecitabina (1000 mg/m² administrados por vía oral dos veces al día), Días 1-14 de un ciclo de 21 días hasta la progresión de la enfermedad. La mediana de duración del tratamiento fue de 5,7 meses en el brazo de NERLYNX más capecitabina y de 4,4 meses en el brazo de lapatinib más capecitabina.

La reducción de la dosis de NERLYNX debido a una reacción adversa de cualquier grado ocurrió en el 10% de los pacientes que recibieron NERLYNX más capecitabina. Se informó la interrupción permanente debido a cualquier reacción adversa en el 14% de los pacientes tratados con NERLYNX más capecitabina. Las reacciones adversas más comunes que llevaron a la interrupción fueron vómitos (3.6%), diarrea (2.6%),

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



náuseas (2.6%) y síndrome de eritrodistesia palmo-plantar (2.3%) de pacientes tratados con NERLYNX más capecitabina.

Las reacciones adversas más comunes de cualquier grado ($\geq 5\%$) en el brazo de NERLYNX más capecitabina fueron diarrea, náuseas, vómitos, disminución del apetito, estreñimiento, fatiga/astenia, disminución de peso, mareos, dolor de espalda, artralgia, infección del tracto urinario, infección del tracto respiratorio superior, distensión abdominal, insuficiencia renal y espasmos musculares. Las reacciones adversas de grado 3 o 4 notificadas con mayor frecuencia fueron diarrea, náuseas, vómitos, fatiga y disminución del apetito.

Las reacciones adversas graves $\geq 2\%$ en el brazo de NERLYNX más capecitabina incluyeron diarrea (7%), vómitos (3%), náuseas (2.3%) y daño renal agudo (2.3%).

Reacciones adversas notificadas en $\geq 2\%$ de pacientes tratados con NERLYNX en combinación con capecitabina en NALA

Sistema de clasificación de órganos (Término preferido)	NERLYNX más capecitabina n=303			Lapatinib más capecitabina n=311		
	Todos los grados (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Trastornos gastrointestinales						
Diarrea	83	25	0	66	13	0
Náusea	53	4.3	0	42	2.9	0
Vómito	46	4	0	31	1.9	0
Estreñimiento	31	1	0	13	0	0
Distensión abdominal	8	0.3	0	3.2	0.6	0
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración						
Fatiga/astenia	45	6	0	40	4.5	0
Malestar	4.3	0	0	2.3	0.3	0
Enfermedad similar a la influenza	4	0	0	1.3	0	0
Infecciones e infestaciones						
Infección del tracto urinario	9	0.7	0	4.2	0.6	0
Infección del tracto respiratorio superior	8	0.3	0	4.5	0.3	0
Investigaciones						
Pérdida de peso	20	0.3	0	13	0.6	0
Trastornos del metabolismo y la nutrición						
Disminución del apetito	35	2.6	0	22	2.3	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo						
Dolor de espalda	10	0.3	0	8	0.3	0

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La salud
es de todos

Minsalud

Artralgia	10	0	0	6	1	0
Espasmos musculares	5	0	0	1.9	0	0
Trastornos del Sistema nervioso						
Mareo	14	0.3	0	10	0.6	0
Trastornos renales y urinarios						
Insuficiencia renal*	7	2	0.3	1	0	0.3
Disuria	4.6	0	0	1.9	0	0

* La insuficiencia renal incluye lesión renal aguda, aumento de creatinina en sangre, falla e insuficiencias renales.

Manejo de la diarrea

ESTUDIO CONTROL

El estudio CONTROL (NCT02400476) fue un estudio multicéntrico, abierto y de múltiples cohortes que evaluó a pacientes con cáncer de mama HER2 positivo en estadio temprano tratados con neratinib 240mg al día durante hasta un año que recibieron profilaxis con loperamida con tratamiento antidiarreico adicional según fuera necesario o un escalamiento de la dosis de NERLYNX con loperamida según fuera necesario. Todos los pacientes en la cohorte de profilaxis recibieron dosis de carga de 4 mg de loperamida, seguidos de 4 mg tres veces al día desde los días 1-14, seguidos de 4 mg dos veces al día los días 15-56, seguidos de loperamida según sea necesario durante 1 año de tratamiento con neratinib. Todos los pacientes en la cohorte de escalamiento de dosis recibieron NERLYNX 120 mg en la semana 1, seguido de NERLYNX 160 mg en la semana 2, seguido de NERLYNX 240 mg en la semana 3 y en adelante.

En la tabla se resumen las reacciones adversas relacionadas con diarrea para NERLYNX con profilaxis de loperamida y el escalamiento de dosis de NERLYNX.

Diarrea en pacientes tratados con NERLYNX con profilaxis antidiarreica o escalamiento de dosis de NERLYNX

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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





La salud
es de todos

Minsalud

	Profilaxis con loperamida n=109	Escalamiento de la dosis con NERLYNX n=60
Duración del tratamiento, meses		
Mediana	11.8	12.0
Rango	0.1, 12.8	0.2, 12.4
Intensidad de la dosis, mg por día		
Mediana	234	230
Rango	46, 240	32, 236
Incidencia de la diarrea, %		
Cualquier grado	78	98
Grado 2	25	45
Grado 3	32	13
Acción tomada, %		
Descontinuación debido a la diarrea	18	3.3

Poblaciones Especiales

Embarazo

Resumen del riesgo

Según los hallazgos de estudios en animales y el mecanismo de acción, NERLYNX puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. No hay datos

disponibles en mujeres embarazadas para informar el riesgo asociado a los medicamentos. En estudios de reproducción en animales, la administración de neratinib a conejos hembras preñadas durante la organogénesis dio como resultado abortos, muerte embrionaria y anomalías fetales en conejos con exposiciones maternas (AUC) aproximadamente 0.2 veces exposiciones en pacientes a la dosis recomendada (vea Datos). Informe a las mujeres embarazadas sobre el riesgo potencial para el feto. Se desconoce el riesgo de fondo de defectos congénitos importantes y aborto involuntario para la población indicada. Sin embargo, el riesgo de fondo de defectos congénitos mayores es del 2% al -4% y de aborto espontáneo es del 15% al 20% de los embarazos clínicamente reconocidos en la población general de los EE. UU.

Datos

Datos en animales

En un estudio de fertilidad y desarrollo embrionario temprano en ratas hembras, se administró neratinib por vía oral durante 15 días antes del apareamiento hasta el día 7 del embarazo, lo que no causó toxicidad embrionaria a dosis de hasta 12 mg/kg/día en presencia de toxicidad materna. Una dosis de 12 mg/kg/día en ratas es

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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





aproximadamente 0,5 veces la dosis máxima recomendada de 240 mg/día en pacientes en mg/m².

En un estudio de desarrollo embriofetal en ratas, los animales preñados recibieron dosis orales de neratinib de hasta 15 mg/kg/día durante el período de organogénesis. No se observaron efectos sobre el desarrollo o la supervivencia del embrión fetal. La toxicidad materna fue evidente a 15 mg/kg/día (aproximadamente 0.6 veces el AUC en pacientes que recibieron la dosis máxima recomendada de 240 mg/día).

En un estudio de desarrollo embriofetal en conejos, los animales preñados recibieron dosis orales de neratinib de hasta 9 mg/kg/día durante el período de organogénesis. La administración de neratinib a dosis ≥ 6 mg/kg/día causó toxicidad materna, abortos y muerte fetalembionaria (aumento de las reabsorciones). La administración de neratinib dio como resultado un aumento en la incidencia de tejido externo grueso fetal (cabeza abovedada), tejido blando (dilatación de los ventrículos cerebrales y comunicación interventricular) y anomalías esqueléticas (fontanelas anteriores deformadas y fontanelas anteriores y/o posteriores agrandadas a ≥ 3 mg/kg/día. El AUC (0-t) a 6 mg/kg/día y 9 mg/kg/día en conejos fue aproximadamente 0.5 y 0.8 veces, respectivamente, el AUC en pacientes que recibieron la dosis máxima recomendada de 240 mg/día.

En un estudio de desarrollo perinatal y posnatal en ratas, la administración oral de neratinib desde el día 7 de gestación hasta el día 20 de lactancia causó toxicidad materna a ≥ 10 mg/kg/día (aproximadamente 0.4 veces la dosis máxima recomendada de 240 mg/día en pacientes sobre una base de mg/m²) que incluye la disminución del peso corporal, el aumento de peso corporal y el consumo de alimentos. Se observaron efectos sobre la memoria a largo plazo en la descendencia masculina a

dosis maternas ≥ 5 mg/kg/día (aproximadamente 0.2 veces la dosis máxima recomendada de 240 mg/día en pacientes en una base de mg/m²).

Lactancia

Resumen del riesgo

No hay datos disponibles sobre la presencia de neratinib o sus metabolitos en la leche humana o sus efectos sobre el lactante o la producción de leche. Debido al potencial de reacciones adversas graves de NERLYNX en los lactantes, aconseje a las mujeres lactantes que no amamenten mientras toman NERLYNX y durante al menos 1 mes después de la última dosis.

Mujeres y hombres con potencial reproductivo

Embarazo

Según estudios en animales, NERLYNX puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. Las mujeres con potencial reproductivo deben hacerse una prueba de embarazo antes de comenzar el tratamiento con NERLYNX.

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Anticoncepción

Mujeres

Según estudios en animales, NERLYNX puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. Aconseje a las mujeres con potencial reproductivo que usen métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con NERLYNX y durante al menos 1 mes después de la última dosis.

Hombres

Con base en los hallazgos en los estudios de reproducción animal, aconseje a los pacientes varones con parejas femeninas con potencial reproductivo que utilicen métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y durante 3 meses después de la última dosis de NERLYNX.

Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de NERLYNX en pacientes pediátricos.

Uso geriátrico

En el estudio NALA, en el brazo NERLYNX más capecitabina; 242 pacientes tenían <65 años, 61 pacientes tenían ≥65 años, de los cuales 12 pacientes tenían 75 años o más. La incidencia de reacciones adversas graves en el grupo de NERLYNX más capecitabina en el grupo de edad ≥65 años fue del 36% y en el grupo de <65 años fue del 34%. Las reacciones adversas graves más frecuentes en el grupo de ≥65 años fueron diarrea (16%), daño renal agudo (8%) y deshidratación (7%). No se observaron diferencias generales en la efectividad entre pacientes ≥65 años y pacientes <65 años.

Insuficiencia hepática

No se recomiendan modificaciones de dosis para pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada (Child Pugh A o B). Los pacientes con insuficiencia hepática grave y preexistente (Child Pugh Clase C) experimentaron una reducción en la depuración de neratinib y un aumento en la C_{máx} y el AUC. Reduzca la dosis de NERLYNX en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Interacciones:

Efecto de otros medicamentos sobre NERLYNX

Interacciones medicamentosas que afectan a NERLYNX

Acta No. 08 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Agentes reductores del ácido gástrico	
<i>Impacto clínico</i>	El uso concomitante de NERLYNX con un inhibidor de la bomba de protones (IBP), un antagonista del receptor H2 o un antiácido puede disminuir el AUC de neratinib [vea <i>Farmacología Clínica</i> (12.3)], lo cual puede reducir la actividad de NERLYNX.
<i>Prevención o manejo</i> [Vea <i>Dosis y Administración</i> (2.5)]	Evite el uso concomitante con IBPs
	Tome NERLYNX al menos 2 horas antes o 10 horas después de la dosis del antagonista del receptor H2.
	Separe la dosis de NERLYNX 3 horas después de los antiácidos
Inhibidores potentes de CYP3A4	
<i>Impacto clínico</i>	El uso concomitante de NERLYNX con un inhibidor potente de CYP3A4 aumentó la C_{max} y el AUC de neratinib [vea <i>Farmacología Clínica</i> (12.3)], lo cual puede aumentar el riesgo de toxicidad de NERLYNX
<i>Prevención o manejo</i>	Evite el uso concomitante de NERLYNX con inhibidores potentes de CYP3A4.
Inhibidores duales moderados de CYP3A4 y P-gp	
<i>Impacto clínico</i>	El uso concomitante de NERLYNX con un inhibidor dual moderado de CYP3A4 y P-gp puede aumentar la C_{max} y el AUC de neratinib [vea <i>Farmacología Clínica</i> (12.3)], lo que puede aumentar el riesgo de toxicidad de NERLYNX
<i>Prevención o manejo</i>	Evite el uso concomitante de NERLYNX con otros inhibidores duales moderados de CYP3A4 y P-gp.
Inductores CYP3A4 fuertes o moderados	
<i>Impacto clínico</i>	El uso concomitante de NERLYNX con un inductor potente de CYP3A4 redujo la C_{max} y el AUC de neratinib [vea <i>Farmacología Clínica</i> (12.3)], lo que puede reducir la actividad de NERLYNX.
<i>Prevención o manejo</i>	Evite el uso concomitante de NERLYNX con inductores CYP3A4 fuertes o moderados.

AUC=Área Bajo la Curva; C_{max} =Concentración máxima

Efecto de NERLYNX en otros medicamentos

Ciertos sustratos de glicoproteína P (P-gp)

El uso concomitante de NERLYNX aumentó las concentraciones de un sustrato de la P-gp, lo que puede aumentar el riesgo de reacciones adversas de estos sustratos. Vigile las reacciones adversas de ciertos sustratos de la P-gp para los que cambios mínimos de concentración pueden dar lugar a reacciones adversas graves.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Acta No. 08 de 2022 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Profilaxis antidiarreica

Cuando no se realice el escalamiento de dosis, administre la profilaxis antidiarreica durante los primeros 56 días de tratamiento e inicie con la primera dosis de NERLYNX.

Indique a los pacientes que tomen loperamida como se indica en la siguiente Tabla. Ajuste la prescripción de loperamida hasta lograr 1-2 evacuaciones por día.

Profilaxis con Loperamida

Tiempo en Nerlynx	Dosis de loperamida y frecuencia
Semanas 1-2 (días 1-14)	4 mg tres veces al día
Semanas 3-8 (días 15-56)	4 mg dos veces al día
Semana 9-Suspensión de NERLYNX	4 mg según sea necesario, sin exceder los 16 mg por día; dosis de titulación para lograr 1-2 deposiciones por día

Si hay diarrea a pesar de la profilaxis, trate con antidiarreicos, líquidos y electrolitos adicionales según esté clínicamente indicado. Las interrupciones de dosis de NERLYNX y las reducciones de dosis también pueden ser necesarias para controlar la diarrea.

Dosis y esquemas recomendados

La dosis recomendada de NERLYNX es de 240 mg (seis tabletas) administrados por vía oral una vez al día con alimentos en los días 1-21 de un ciclo de 21 días más Capecitabina (750 mg/m² administrados por vía oral dos veces al día) en los días 1-14 de un ciclo de 21 días hasta la progresión de la enfermedad o toxicidades inaceptables.

Escalamiento de dosis

Se puede considerar un escalamiento de dosis de dos semanas para NERLYNX en lugar de comenzar con la dosis diaria de 240 mg para pacientes con cáncer de mama metastásico como se describe en la siguiente tabla.

Esquema de tratamiento y escalamiento de dosis de NERLYNX

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Tiempo en Nerlynx	Dosis de loperamida y frecuencia
Semanas 1-2 (días 1-14)	4 mg tres veces al día
Semanas 3-8 (días 15-56)	4 mg dos veces al día
Semana 9-Suspensión de NERLYNX	4 mg según sea necesario, sin exceder los 16 mg por día; dosis de titulación para lograr 1-2 deposiciones por día

Si presenta diarrea, trátela con medicamentos antidiarreicos, líquidos y electrolitos según indicación clínica. También se puede requerir la interrupción y la reducción de la dosis de NERLYNX para manejar la diarrea.

Instrucciones para la administración del medicamento

Indique a los pacientes que tomen NERLYNX aproximadamente a la misma hora todos los días. Las tabletas de NERLYNX deben deglutirse enteras (las tabletas no deben masticarse, triturarse o partirse antes de deglutirlas).

Si un paciente omite una dosis, no reemplace la dosis omitida e indique al paciente que reanude NERLYNX con la siguiente dosis diaria programada.

Modificaciones de la dosis por Reacciones Adversas

Se recomienda modificar la dosis de NERLYNX en función de la seguridad y la tolerabilidad individual. El tratamiento de algunas reacciones adversas puede requerir la interrupción de la dosis y/o la reducción de la dosis, como se muestra en las tablas más adelante. Suspenda NERLYNX en pacientes con reacciones adversas que no se recuperen al Grado 0 -1 o al inicio, con toxicidades que den lugar a un retraso del tratamiento > 3 Semanas, o si no puede tolerar 120 mg diarios. Situaciones clínicas adicionales pueden dar lugar a ajustes de dosis según esté clínicamente indicado (por ejemplo, toxicidades intolerables, reacciones adversas persistentes de Grado 2, etc.).

Consulte la información de prescripción de capecitabina para conocer las modificaciones de la dosis de capecitabina.

Modificaciones de dosis de Nerlynx por reacciones adversas

Nivel de dosis	Dosis de NERLYNX
Dosis inicial recomendada	240 mg al día (seis tabletas de 40 mg)
Primera reducción de dosis	160 mg al día (cuatro tabletas de 40 mg)
Segunda reducción de dosis	120 mg al día (tres tabletas de 40 mg)

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Modificaciones recomendadas de la dosis de NERLYNX en combinación con capecitabina por reacciones adversas

Reacción adversa	Gravedad†	Acción/ Modificación de dosis
Diarrea	• Diarrea de grado 1 [aumento de <4 heces por día sobre el valor basal] • Diarrea de Grado 2 [aumento de 4-6 deposiciones por día sobre el valor	• Ajustar el tratamiento antidiarreico • Continuar con las dosis completas de Nerlynx y capecitabina • Modificaciones de la dieta • La ingesta de líquidos de ~ 2 L/día debe mantenerse para evitar la deshidratación.

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



	basal] con duración <5 días • Diarrea de Grado 3 [aumento de ≥ 7 deposiciones por día sobre el valor basal; incontinencia; hospitalización indicada; limita las actividades de autocuidado y de la vida diaria] con duración ≤ 2 días	• Una vez que el evento se resuelva a Grado ≤ 1 o al estado inicial, comience con loperamida 4 mg con cada administración posterior de NERLYNX
	• Diarrea persistente e intolerable de Grado 2 con duración >5 días • Diarrea Grado 3 con duración >2 días • Diarrea Grado 4 (con consecuencias letales; se indica intervención urgente)	• Ajustar el tratamiento antidiarreico • Suspenda Nerlynx y capecitabina hasta la recuperación a Grado ≤ 1 o al estado inicial • modificaciones de la dieta • La ingesta de líquidos de ~ 2 L/día debe mantenerse por vía intravenosa, si es necesario. • Si la recuperación ocurre: - o En ≤ 1 semana después de suspender el tratamiento, reanudar las mismas dosis de NERLYNX y capecitabina - o Entre 1 y 3 semanas después de suspender el tratamiento, reducir la dosis de NERLYNX a 160 mg y mantener la misma dosis de capecitabina • Si el evento ocurre por segunda vez y la dosis de NERLYNX no ha sido disminuida todavía,

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

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

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742 2121

www.invima.gov.co



		reducir la dosis de NERLYNX a 160 mg (mantener la misma dosis de capecitabina). Si ya se ha reducido la dosis de NERLYNX, reducir la dosis de capecitabina a 550 mg/m² administrados dos veces al día (mantener la misma dosis de NERLYNX). • Si se produce un evento posterior, reduzca la dosis de NERLYNX o capecitabina al siguiente nivel de dosis más bajo de forma alternativa (es decir, reducir la capecitabina a 375 mg/m² administrados dos veces al día si NERLYNX se redujo previamente, o reduzca NERLYNX a 120 mg si capecitabina se redujo previamente). • Una vez que el evento se resuelve al grado ≤ 1 o al estado inicial, comience con loperamida
		4 mg con cada administración posterior de NERLYNX
Hepatotoxicidad	• ALT o AST Grado 3 ($> 5\text{-}20\times$ ULN) - O • Bilirrubina Grado 3 ($> 3\text{-}10\times$ ULN)	• Suspenda NERLYNX hasta la recuperación a Grado ≤ 1 • Evalúe causas alternativas. • Reanude NERLYNX en el siguiente nivel de dosis más bajo si la recuperación a Grado ≤ 1 ocurre dentro de 3 semanas. Si la ALT, AST o la bilirrubina de grado 3 se presentan nuevamente a pesar de una reducción de la dosis, suspenda NERLYNX permanentemente.
	• ALT o AST Grado 4 ($> 20\times$ ULN) - O • Bilirrubina Grado 4 ($> 10\times$ ULN)	• Descontinúe NERLYNX de manera permanente • Evalúe causas alternativas
Otros	• Grado 3	• Suspenda NERLYNX hasta la recuperación a Grado ≤ 1 o al estado inicial, dentro de tres semanas de haber interrumpido el tratamiento. Luego reanude NERLYNX al siguiente nivel de dosis más bajo
	• Grado 4	• Decontinúe permanentemente el tratamiento con NERLYNX

ALT= Alanina Aminotransferasa; AST= Aspartato Aminotransferasa; ULN= Límite Superior de lo Normal† Por CTCAE v4.0

^a Dado que la capecitabina se suministra en tabletas de 150mg o 500 mg, se recomienda que la(s) reducción(es) de la dosis de capecitabina se redondee(n) a los

Acta No. 08 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La salud
es de todos

Minsalud

500 mg más cercanos o al múltiplo de 150 mg para la dosis de dos veces al día. Si la superficie corporal del paciente es $>2,0$, se puede utilizar el estándar de atención del centro de estudio para la dosificación de capecitabina mg/m².

Modificaciones de la dosis para insuficiencia hepática

Reduzca la dosis inicial de NERLYNX a 80 mg en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child Pugh C). No se recomiendan modificaciones de dosis para pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada (Child Pugh A o B).

Modificaciones de la dosis por agentes reductores de ácido gástrico

Inhibidores de la bomba de protones (IBP): evite el uso concomitante con NERLYNX. Antagonistas del receptor H₂: tome NERLYNX al menos 2 horas antes de la siguiente dosis del antagonista del receptor H₂ o 10 horas después del antagonista del receptor H₂. Antiácidos: Separe la dosificación de NERLYNX 3 horas después de los antiácidos.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 6.0.0.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto y la información para prescribir allegados mediante radicado No 20211245417.

En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 0.9 del producto NERLYNX 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 no recomienda aprobar la protección de la información no divulgada para el producto de la referencia a la luz del Decreto 2085 de 2002, teniendo en cuenta que el principio activo Neratinib hace parte del grupo de inhibidores de tirosina quinasa tales como Lapatinib, con el cual se comparó en el estudio clínico pivotal, comercializado en Colombia desde hace varios años, con similar mecanismo de acción y perfil terapéutico (al cual se le venció la protección en 16 de noviembre de 2012). La Sala señala que el producto de la referencia tiene diferencias estructurales con respecto a Lapatinib, cuyas consecuencias son fundamentalmente de carácter farmacocinético, lo que a la luz del Decreto 2085, artículo 4 numeral b, no da mérito

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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





La salud
es de todos

Minsalud

para recomendar declaración de nueva entidad química y conferir protección de datos.

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

3.1.1.3. ISTARIL® 15 mg / 92 mg CAPSULAS DE LIBERACION CONTROLADA

Expediente : 20216346
Radicado : 20211246620
Fecha : 22/11/2021
Interesado : Tecnofarma Colombia SAS.

Composición:

- Cada capsula dura de liberación controlada contiene 15 mg de Fentermina Clorhidrato, 92 mg de Topiramato.

Forma farmacéutica: Cápsulas duras de liberación controlada

Indicaciones:

Fentermina – Topiramato está indicado como un auxiliar de una dieta reducida en calorías con aumento de la actividad física para el manejo crónico del peso en pacientes adultos con un índice de masa corporal (IMC) inicial de 30 kg/m² o más (obesidad), o 27 kg/m² o más (sobrepeso) en presencia de al menos una Comorbilidad relacionada con el peso tal como hipertensión, diabetes mellitus tipo 2, o dislipidemia.

Contraindicaciones:

Fentermina – Topiramato está contraindicado en las siguientes condiciones:

Embarazo.

Glaucoma.

Hipertiroidismo.

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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





Durante o dentro de los 14 días siguientes a la administración de inhibidores de la monoamina oxidasa.

Hipersensibilidad o idiosincrasia conocida a las aminas simpaticomiméticas.

Precauciones y advertencias:

Toxicidad fetal:

Fentermina – Topiramato puede causar daños fetales. Los datos de los registros de embarazos y los estudios de epidemiología indican que un feto expuesto a topiramato, un componente de Fentermina – Topiramato, en el primer trimestre de embarazo tiene un riesgo aumentado de hendiduras orales (labio hendido con o sin paladar hendido). Si se utiliza Fentermina – Topiramato durante el embarazo o si una paciente queda embarazada mientras toma Fentermina – Topiramato, el tratamiento debe discontinuarse inmediatamente, y la paciente debe ser notificada del peligro potencial para el feto. Las mujeres con potencial reproductivo deben contar con una prueba de embarazo negativa antes de empezar a tomar Fentermina – Topiramato y mensualmente en adelante durante la terapia con Fentermina – Topiramato. Las mujeres con potencial reproductivo deben utilizar un método de anticoncepción efectivo durante la terapia con Fentermina – Topiramato.

Aumento de la frecuencia cardíaca:

Fentermina – Topiramato puede causar un aumento en la frecuencia cardíaca en reposo.

Un porcentaje mayor de adultos con sobrepeso y obesos tratados con Fentermina – Topiramato experimentó aumentos en la frecuencia cardíaca desde el valor de referencia en más de 5, 10, 15 y 20 latidos por minuto en comparación con los adultos con sobrepeso y obesos tratados con placebo.

La importancia clínica de una elevación de la frecuencia cardíaca con el tratamiento con Fentermina – Topiramato no está clara, especialmente para pacientes con enfermedades cardíacas y cerebrovasculares (como pacientes con antecedentes de infarto de miocardio o accidente cerebrovascular en los 6 meses anteriores, arritmias potencialmente mortales o insuficiencia cardíaca congestiva).

La medición regular de la frecuencia cardíaca en reposo es recomendada para todos los pacientes que tomen Fentermina – Topiramato, especialmente para los pacientes con enfermedades cardíacas o cerebrovasculares o cuando inician o aumentan la dosis. Fentermina – Topiramato no se ha estudiado en pacientes con enfermedades cardíacas o cardiovasculares recientes o inestables y, por lo tanto, su uso no es recomendado.

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Los pacientes deben informar al médico tratante de la aparición de palpitaciones o sensaciones de aceleración de la frecuencia cardíaca en reposo durante el tratamiento con Fentermina – Topiramato. Para los pacientes que experimentan un aumento sostenido de la frecuencia cardíaca en reposo mientras toman Fentermina – Topiramato, debe reducirse la dosis o discontinuarse el uso de Fentermina – Topiramato.

Comportamiento e ideas suicidas:

Los fármacos antiepilépticos (FAE), que incluyen topiramato, un componente de Fentermina – Topiramato, aumentan el riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas en pacientes que toman estos fármacos por cualquier indicación. Los pacientes tratados con Fentermina – Topiramato deben monitorearse por la emergencia o empeoramiento de la depresión, pensamientos o comportamientos suicidas, y/o cualquier cambio inusual en el humor o comportamiento. Debe discontinuarse el uso de Fentermina – Topiramato en pacientes que experimenten pensamientos o comportamientos suicidas.

Evitar el uso de Fentermina – Topiramato en pacientes con antecedentes de intentos suicidios o ideas suicidas activas.

Los análisis agrupados de 199 estudios clínicos controlados con placebo (monoterapia y terapia adyuvante, duración media del tratamiento 12 semanas) de 11 FAE diferentes en varias indicaciones mostraron que los pacientes aleatorizados a uno de los FAE tenían aproximadamente el doble de riesgo (riesgo relativo ajustado 1,8, 95% Intervalo de confianza [IC] 1,2, 2,7) de pensamiento o comportamiento suicida en comparación con los pacientes asignados al azar a placebo. La tasa de incidencia estimada de conducta o ideación suicida entre 27.863 pacientes tratados con FAE fue del 0,43%, en comparación con el 0,24% entre 16.029 pacientes tratados con placebo, lo que representa un aumento de aproximadamente un caso de pensamiento o conducta suicida por cada 530 pacientes tratados. Hubo cuatro suicidios en pacientes tratados con FAE en los ensayos y ninguno en pacientes tratados con placebo, pero el número es demasiado pequeño para permitir una conclusión sobre el efecto de los FAE sobre el suicidio.

El riesgo aumentado de comportamientos o ideas suicidas con FAE se observó tan pronto como transcurrida 1 semana del inicio del tratamiento y persistió durante el tratamiento evaluado. Dado que la mayoría de los ensayos incluidos en el análisis no se extendían más allá de las 24 semanas, el riesgo de comportamientos o ideas suicidas más allá de las 24 semanas no pudo evaluarse.

El riesgo de comportamientos o ideas suicidas fue generalmente consistente entre los fármacos en los datos analizados. El hallazgo de riesgos aumentados con FAE de mecanismos de acción variables y a lo largo de un rango de indicaciones sugiere que el riesgo se aplica a todos los FAE utilizados para cualquier indicación. El riesgo no varía sustancialmente por la edad (5 a 100 años) en los ensayos clínicos analizados.

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Miopía aguda y glaucoma de ángulo cerrado secundario:

Se ha informado un síndrome que consiste en miopía aguda asociada con el glaucoma de ángulo cerrado secundario en pacientes tratados con topiramato, un componente de Fentermina – Topiramato. Los síntomas incluyen el comienzo agudo de la reducción de la agudeza visual y/o dolor ocular. Los hallazgos oftalmológicos pueden incluir miopía, ahuecamiento de la cámara anterior, hiperemia ocular (enrojecimiento), y aumento de la presión intraocular. Puede estar o no presente midriasis. Este síndrome puede asociarse con efusión supraciliar que da lugar a un desplazamiento anterior de la lente y el iris, con glaucoma de ángulo cerrado secundario. Los síntomas típicamente se producen dentro de 1 mes de iniciado el tratamiento con topiramato, pero pueden producirse en cualquier momento durante la terapia. El tratamiento principal para revertir los síntomas es la discontinuación inmediata del uso de Fentermina – Topiramato. La presión intraocular elevada de cualquier etiología, si no se trata, puede derivar en eventos adversos graves que incluyen la pérdida permanente de la visión.

Trastornos del humor y el sueño:

Fentermina – Topiramato puede causar trastornos del humor, que incluyen depresión, y ansiedad, como así también insomnio. Los pacientes con antecedentes de depresión pueden encontrarse con un riesgo aumentado de depresión recurrente u otros trastornos del humor mientras toman Fentermina – Topiramato. La mayoría de estos trastornos del humor y el sueño se resuelven en forma espontánea, o se resuelven tras la discontinuación de la dosificación.

Para síntomas clínicamente significativos o persistentes, considerar la reducción de la dosis o el retiro de Fentermina – Topiramato. Si los pacientes tienen síntomas de ideas o comportamientos suicidas, discontinuar el uso de Fentermina – Topiramato.

Déficit cognitivo:

Fentermina – Topiramato puede causar déficit cognitivo (por ejemplo, deficiencia de la concentración/atención, dificultades con la memoria, y problemas con el habla o el idioma, en particular dificultades para encontrar palabras). La titulación rápida o las dosis iniciales elevadas de Fentermina – Topiramato pueden estar asociadas con tasas elevadas de eventos cognitivos tales como dificultades en la atención, memoria e idioma, y dificultades para encontrar palabras.

Dado que Fentermina – Topiramato tiene el potencial de afectar la función cognitiva, debe advertirse a los pacientes sobre la operación de maquinarias peligrosas, que incluyen automóviles, hasta que estén razonablemente seguros de que la terapia de Fentermina – Topiramato no los afecta en forma adversa. Si la disfunción cognitiva persiste, considerar

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

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

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742 2121

www.invima.gov.co





la reducción de la dosis o el retiro de Fentermina – Topiramato para síntomas moderados a graves, fastidiosos, o aquéllos que no se resuelvan con la reducción de la dosis.

Acidosis metabólica:

Se ha informado la acidosis metabólica hiperclorémica, sin diferencia aniónica (reducción del bicarbonato en suero bajo el rango de referencia normal en ausencia de alcalosis respiratoria crónica), en pacientes tratados con Fentermina – Topiramato.

Condiciones o terapias que predisponen a la acidosis (es decir, enfermedad renal, trastornos respiratorios severos, estados epilépticos, diarrea, cirugía o dieta cetogénica) puede ser aditivas a los efectos reductores del bicarbonato de topiramato. El uso concomitante de Fentermina – Topiramato y un inhibidor de la anhidrasa carbónica (por ejemplo, zonisamida, acetazolamida, o diclorfenamida) puede aumentar la gravedad de la acidosis metabólica y también puede aumentar el riesgo de formación de litiasis renal.

Por lo tanto, si se administra Fentermina – Topiramato en forma concomitante con otro inhibidor de la anhidrasa carbónica a un paciente con una condición que predispone a la acidosis metabólica, el paciente debe monitorearse por la aparición o empeoramiento de la acidosis metabólica.

Algunas manifestaciones de acidosis metabólica aguda o crónica pueden incluir hiperventilación, síntomas no específicos tales como fatiga y anorexia, o secuelas más graves que incluyen arritmias cardíacas o estupor. La acidosis metabólica crónica, no tratada, puede aumentar el riesgo de nefrolitiasis o nefrocalcinosis, y también puede dar lugar a osteomalacia (denominada raquitismo en pacientes pediátricos) y/u osteoporosis con un riesgo aumentado de fracturas. El efecto de Fentermina – Topiramato sobre el crecimiento y las secuelas relacionada con los huesos no se ha investigado en forma sistemática en ensayos controlados con placebo a largo plazo.

Se recomienda el control de electrolitos que incluyen bicarbonato en suero antes de comenzar y durante el tratamiento con Fentermina – Topiramato. En los ensayos clínicos de Fentermina – Topiramato, la reducción de picos en el bicarbonato en suero se produjo en la semana 4, y en la mayoría de los individuos se observó una corrección del bicarbonato en la semana 56, sin ningún cambio en el fármaco de estudio. Sin embargo, si se desarrolla una acidosis metabólica persistente mientras se toma Fentermina – Topiramato, reducir la dosis o discontinuar el uso de Fentermina – Topiramato.

Aumento de la creatinina:

Fentermina – Topiramato puede causar un aumento en la creatinina sérica. Se observaron aumentos en los picos de creatinina sérica luego de 4 a 8 semanas de tratamiento. En promedio, la creatinina sérica se redujo gradualmente, pero se mantuvo elevada sobre los valores de referencia. Las elevaciones en la creatinina sérica a menudo significan una

Acta No. 08 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



reducción de la función renal, pero la causa para los cambios asociados con Fentermina – Topiramato en la creatinina sérica no se ha establecido en forma definitiva.

Por lo tanto, se recomienda la medición de creatinina sérica al comenzar y durante el tratamiento con Fentermina – Topiramato. Si se producen elevaciones persistentes en la creatinina mientras se toma Fentermina – Topiramato, reducir la dosis o discontinuar su uso (ver reacciones adversas).

Riesgo potencial de hipoglucemia en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en tratamiento antidiabético:

La pérdida de peso puede aumentar el riesgo de hipoglucemia en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 tratados con insulina y/o secretagogos de insulina (por ejemplo, sulfonilureas). Fentermina – Topiramato no se ha estudiado en combinación con insulina. Se recomienda la medición de niveles de glucosa en sangre antes de comenzar y durante el tratamiento con Fentermina – Topiramato en pacientes con diabetes tipo 2. Deben considerarse reducciones en la dosis de la medicación antidiabética que no es dependiente de glucosa para mitigar el riesgo de hipoglucemia. Si un paciente desarrolla hipoglucemia luego de comenzar a tomar Fentermina – Topiramato, deben llevarse a cabo cambios adecuados en la dosificación de los fármacos antidiabéticos.

Riesgo potencial de hipotensión en pacientes tratados con medicamentos antihipertensivos:

En pacientes hipertensos bajo tratamiento con medicamentos antihipertensivos, la pérdida de peso puede aumentar el riesgo de hipotensión, y los síntomas asociados que incluyen mareos, aturdimiento, y síncope.

Se recomienda la medición de la presión sanguínea antes de comenzar y durante el tratamiento con Fentermina – Topiramato en pacientes que están siendo tratados por hipertensión. Si un paciente desarrolla síntomas asociados con una presión sanguínea baja luego de comenzar el tratamiento con Fentermina – Topiramato, deben llevarse a cabo cambios adecuados en la dosificación de los fármacos antihipertensivos.

Depresión del SNC con el uso concomitante de depresores del SNC que incluyen alcohol:

El uso concomitante de alcohol o fármacos depresores del sistema nervioso central (SNC) (por ejemplo, barbitúricos, benzodiacepinas, y medicamentos para conciliar el sueño) con Fentermina o topiramato puede potenciar la depresión del SNC u otros efectos centralmente mediados de estos agentes, tales como mareos, reacciones adversas cognitivas, sopor, aturdimiento, alteración de la coordinación y somnolencia.

Por lo tanto, evitar el uso concomitante de alcohol con Fentermina – Topiramato.

Convulsiones potenciales con el retiro abrupto de Fentermina – Topiramato:

Acta No. 08 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



El retiro abrupto de topiramato, un componente de Fentermina – Topiramato, se ha asociado con convulsiones en individuos sin antecedentes de convulsiones o epilepsia. En situaciones donde se requiera la terminación inmediata del tratamiento con Fentermina – Topiramato, se recomienda un control adecuado. Los pacientes que discontinúen el uso de 15 mg/92 mg de Fentermina – Topiramato deben hacerlo gradualmente de acuerdo con lo recomendado para reducir la posibilidad de precipitar una convulsión. Pacientes con insuficiencia renal:

Fentermina y topiramato, los componentes de Fentermina – Topiramato, son evacuados por excreción renal. Por lo tanto, la exposición a Fentermina y topiramato es mayor en pacientes con insuficiencia renal moderada (clearance de creatinina mayor o igual que 30 y menor que 50 ml/min) o grave (clearance de creatinina menor que 30 ml/min). Ajustar la dosis de Fentermina – Topiramato para ambas poblaciones de pacientes.

Fentermina – Topiramato no se ha estudiado en pacientes con enfermedades renales en instancias finales de diálisis. Evitar el uso de Fentermina – Topiramato en esta población de pacientes.

Pacientes con insuficiencia hepática:

En pacientes con insuficiencia hepática leve (clasificación Child-Pugh 5-6) o moderada (clasificación Child-Pugh 7-9), la exposición a fentermina fue mayor en comparación con voluntarios sanos. Ajustar la dosis de Fentermina – Topiramato para pacientes con insuficiencia hepática moderada.

Fentermina – Topiramato no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave (clasificación Child-Pugh 10-15). Evitar el uso de Fentermina – Topiramato en esta población de pacientes.

Litiasis renal:

El uso de Fentermina – Topiramato se ha asociado con litiasis renal. Topiramato, un componente de Fentermina – Topiramato, inhibe la actividad de anhidrasa carbónica y promueve la formación de cálculos renales por la reducción de la excreción urinaria de citrato y el aumento del pH de la orina.

Evitar el uso de Fentermina – Topiramato con otros fármacos que inhiban la anhidrasa carbónica (por ejemplo, zonisamida, acetazolamida o metazolamida).

El uso de topiramato por pacientes en una dieta cetogénica también puede dar lugar a un ambiente fisiológico que aumente la probabilidad de la formación de cálculos renales.

El aumento de la ingesta de líquidos para aumentar la diuresis puede reducir la concentración de las sustancias involucradas en la formación de cálculos renales.

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Oligohidrosis e hipertermia:

La oligohidrosis (reducción de la sudoración), que con poca frecuencia da lugar a la hospitalización, se ha reportado en asociación con el uso de topiramato, un componente de Fentermina – Topiramato. La reducción de la sudoración y una elevación de la temperatura corporal sobre el valor normal caracterizan estos casos. Algunos de los casos se han informado luego de la exposición a temperaturas ambientales elevadas.

Debe advertirse a los pacientes tratados con Fentermina – Topiramato que monitoreen la reducción de la sudoración y el aumento de la temperatura corporal durante la actividad física, especialmente cuando la temperatura sea elevada. Debe actuar con precaución cuando se prescriba Fentermina – Topiramato con otros fármacos que predispongan a los pacientes a trastornos relacionados con altas temperaturas; estos fármacos incluyen, pero no se limitan a otros inhibidores de la anhidrasa carbónica y fármacos con actividad anticolinérgica.

Hipocalcemia:

Fentermina – Topiramato puede aumentar el riesgo de hipocalcemia a través de la inhibición de la actividad de la anhidrasa carbónica. Además, cuando se utilice Fentermina – Topiramato en conjunción con diuréticos no ahorradores de potasio tales como furosemida (diuréticos de asa) o hidroclorotiazida (diuréticos tiazídicos) esto puede potenciar aún más la pérdida de potasio. Cuando se prescriba Fentermina – Topiramato, los pacientes deben ser monitoreados para detectar hipocalcemia.

Monitoreo: pruebas de laboratorio:

Fentermina – Topiramato se asoció con cambios en varios análisis de laboratorio en estudios aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo.

Debe obtenerse un perfil químico sanguíneo que incluya bicarbonato, creatinina, potasio, y glucosa como valor de referencia y periódicamente durante el tratamiento.

Reacciones adversas:

Reacciones adversas importantes:

- Toxicidad fetal.
- Aumento de la frecuencia cardíaca.
- Comportamiento e ideas suicidas.
- Glaucoma agudo de ángulo cerrado.
- Trastornos del humor y del sueño.
- Déficit cognitivo.
- Acidosis metabólica.

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La salud
es de todos

Minsalud

Reacciones adversas frecuentes: Las reacciones adversas producidas a una tasa mayor o igual que 5% y a una tasa de al menos 1,5 veces el placebo en estudios clínicos con Fentermina – Topiramato incluyen: parestesia, mareos, disgeusia, insomnio, constipación y boca seca.

Las reacciones adversas informadas el 2% o más de los pacientes tratados con Fentermina – Topiramato y con mayor frecuencia que en el grupo de placebo se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2: Reacciones adversas informadas el 2% o más de los pacientes tratados con Fentermina – Topiramato.

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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





La salud
es de todos

Minsalud

Trastornos del Sistema Nervioso

Parestesia
Cefalea
Mareos
Disgeusia
Hipoestesia
Trastornos de atención

Trastornos psiquiátricos

Insomnio
Depresión
Ansiedad

Trastornos gastrointestinales

Constipación
Boca Seca
Náuseas
Diarrea
Dispepsia
Enfermedad por reflujo gastroesofágico
Parestesia Oral

Trastornos generales y del sitio de administración

Fatiga
Irritabilidad
Sed
Molestias en el pecho

Trastornos oculares

Visión borrosa
Dolor ocular
Ojo seco

Trastornos cardíacos

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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





Palpitaciones
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>
Erupciones Alopecia
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>
Hipocalcemia Disminución del apetito
<i>Trastornos del sistema reproductivo y las mamas</i>
Dismenorrea
<i>Infecciones e infestaciones</i>
Infección del tracto respiratorio superior Nasofaringitis Sinusitis Bronquitis Gripe Infección del tracto urinario Gastroenteritis
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo</i>
Dolor de espalda Dolor en las extremidades Espasmos musculares Dolor musculoesquelético Dolor de Cuello
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>
Tos Congestión sinusal Dolor faringo-laríngeo Congestión nasal
<i>Lesiones, envenenamientos y complicaciones del procedimiento</i>
Dolor del procedimiento

Parestesia/Disgeusia:

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Los reportes de parestesia se caracterizaron por hormigueo en manos, pies o cara, la disgeusia fue caracterizada por sabor metálico. La mayoría de estos eventos ocurrieron por primera vez dentro de las primeras 12 semanas de terapia con medicamentos; sin embargo, en algunos pacientes, los eventos se informaron más tarde en el curso de los tratamientos.

Trastornos del estado de ánimo y del sueño:

Las reacciones adversas relacionadas con trastornos del estado de ánimo y del sueño se caracterizaron por: insomnio, ansiedad, depresión / problemas del estado de ánimo.

La mayoría de estos eventos ocurrieron por primera vez dentro de las primeras 12 semanas de terapia con medicamentos; sin embargo, en algunos pacientes, los eventos se informaron más tarde en el curso de los tratamientos.

La aparición de eventos relacionados con la depresión fue más frecuente en pacientes con antecedentes de depresión.

Trastornos cognitivos:

Estas reacciones adversas se caracterizaron principalmente por problemas de atención / concentración, memoria y lenguaje (búsqueda de palabras). Estos eventos generalmente comenzaron dentro de las primeras 4 semanas de tratamiento, tuvieron una duración promedio de aproximadamente 28 días o menos y fueron reversibles al suspender el tratamiento; sin embargo, los pacientes individuales experimentaron eventos más tarde y de mayor duración en el tratamiento.

Anormalidades de laboratorio:

Se detectaron disminuciones persistentes del bicarbonato sérico por debajo del rango normal (niveles de menos de 21 mEq/l en 2 visitas consecutivas o en la visita final). Generalmente, las disminuciones en los niveles de bicarbonato sérico fueron leves (promedio 1-3 mEq/l) y ocurrieron al principio del tratamiento (visita de 4 semanas); sin embargo, ocurrieron disminuciones graves y disminuciones más adelante durante el tratamiento.

Se detectaron valores bajos persistentes de potasio sérico (menos de 3,5 mEq/l en 2 visitas consecutivas o en la visita final). De los sujetos que experimentaron niveles bajos persistentes de potasio sérico, el 88% estaban recibiendo tratamiento con un diurético no ahorrador de potasio.

Hubo aumentos de creatinina mayores o iguales a 0,3 mg/dl relacionados con la dosis desde el valor inicial, con un pico entre la semana 4 a la 8, que disminuyeron, pero se mantuvieron elevados sobre el valor inicial durante 1 año de tratamiento.

Las reacciones adversas más frecuentes que llevaron a la interrupción del tratamiento

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3: Reacciones adversas mayores o iguales al 1% que llevaron a la discontinuación del tratamiento (ensayos clínicos de 1 año).

Reacción adversa que llevó a la discontinuación del tratamiento
Visión borrosa
Cefalea
Irritabilidad
Mareos
Parestesia
Insomnio
Depresión
Ansiedad

Experiencia posterior a la comercialización:

Las siguientes reacciones adversas se han informado durante el uso posterior a la aprobación de fentermina y topiramato, y con la combinación Fentermina – Topiramato. Dado que estas reacciones se informan voluntariamente a partir de una población con un tamaño incierto, no siempre es posible estimar en forma confiable su frecuencia ni establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Fentermina – Topiramato:

Trastornos psiquiátricos:

- Ideación suicida, comportamiento suicida.

Trastornos oftalmológicos:

- Glaucoma agudo de ángulo cerrado.
- Aumento de la presión intraocular.

Fentermina:

Trastornos inmunológicos:

- Urticaria.

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Trastornos cardiovasculares:

- Elevación de la presión sanguínea, eventos isquémicos.

Trastornos del sistema nervioso central:

- Euforia, psicosis, temblores.

Trastornos reproductivos:

- Cambios en la libido, impotencia.

Topiramato:

Trastornos dermatológicos:

- Reacciones bullosas de la piel (que incluyen eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica), pénfigo.

Trastornos gastrointestinales:

- Pancreatitis.

Trastornos hepáticos:

- Insuficiencia hepática (que incluyen fatalidades), hepatitis.

Trastornos metabólicos:

- Hiperamonemia.
- Hipotermia.

Trastornos oftalmológicos:

- Maculopatía.

Interacciones:

Inhibidores de la monoamina oxidasa:

El uso de fentermina está contraindicado durante o dentro de los 14 días posteriores a la administración de inhibidores de la monoamina oxidasa debido al riesgo de una crisis hipertensiva.

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Anticonceptivos orales:

La coadministración de dosis múltiples de 15 mg/92 mg de Fentermina – Topiramato una vez al día con una dosis única de anticonceptivo oral que contiene 35 µg de etinil estradiol (componente estrogénico) y 1 mg de noretindrona (componente progestágeno), en voluntarios sanos a excepción de la obesidad, redujo la exposición de etinil estradiol en 16% y aumentó la exposición de noretindrona en 22%.

Aunque este estudio no abordó específicamente el impacto de la interacción sobre la eficacia anticonceptiva, no se prevé un aumento del riesgo de embarazo. El determinante principal de la eficacia anticonceptiva es el componente de progestina del anticonceptivo oral combinado, por lo que no se esperaría que una mayor exposición a la progestina sea perjudicial.

Sin embargo, el sangrado irregular (spotting) puede ocurrir con mayor frecuencia debido tanto al aumento de la exposición a la progestina como a la menor exposición al estrógeno, que tiende a estabilizar el endometrio. Se debe informar a los pacientes que no suspendan su anticonceptivo oral combinado si se produce spotting, pero que notifiquen a su médico si el spotting les preocupa.

Depresores del SNC incluyendo alcohol:

No se han llevado a cabo estudios de interacción con Fentermina – Topiramato y alcohol u otros fármacos depresores del SNC. El uso concomitante de alcohol o fármacos depresores del SNC (por ejemplo, barbitúricos, benzodiacepinas, y medicamentos para el sueño) con fentermina o topiramato pueden potenciar depresiones del SNC tales como mareos o reacciones adversas cognitivas, u otros efectos centrales mediados por estos agentes. Por lo tanto, si se utiliza Fentermina – Topiramato con alcohol u otros depresores del SNC, debe aconsejarse al paciente respecto de un riesgo aumentado posible de depresión del SNC o efectos adversos.

Diuréticos no ahorradores de potasio:

El uso concomitante de Fentermina – Topiramato con diuréticos no ahorradores de potasio puede potenciar la acción de pérdida de potasio de estos diuréticos. Se ha demostrado que la administración concomitante de hidroclorotiazida sola con topiramato solo aumenta la Cmax y el AUC de topiramato en un 27% y 29%, respectivamente.

Cuando se prescriba Fentermina – Topiramato en presencia de medicamentos no ahorradores de potasio, se debe monitorizar a los pacientes para detectar hipopotasemia.

Fármacos antiepilépticos:

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La administración concomitante de fenitoína o carbamazepina con topiramato en pacientes con epilepsia redujo las concentraciones plasmáticas de topiramato en un 48% y 40%, respectivamente, en comparación con topiramato administrado solo.

La administración concomitante de ácido valproico y topiramato se ha asociado con hiperamonemia con y sin encefalopatía. La administración concomitante de topiramato con ácido valproico en pacientes también se ha asociado con hipotermia (con y sin hiperamonemia). Puede ser prudente examinar el amoníaco en sangre en pacientes en los que se ha informado la aparición de hipotermia o encefalopatía.

FAE coadministrado	Concentración del FAE	Concentración topiramato
Fenitoína	NC o 25% de incremento ^a	Disminución del 48%
Carbamazepina (CBZ)	NC	Disminución del 40%
CBZ epóxido ^b	NC	NE
Ácido valproico	NC disminución del 11%	Disminución del 14%
Fenobarbital	NC	NE
Primidona	NC	NE
Lamotrigina	NC con dosis de topiramato de 400 mg/día	Disminución del 13%

a La concentración en plasma aumento 25% en algunos pacientes, generalmente en los que recibían un régimen de una dosis dos veces al día de fenitoína

b no se administró, pero es el metabolismo activo de carbamazepina NC = cambio en las concentraciones plasmáticas menor al 10% NE = no evaluado

Inhibidores de la anhidrasa carbónica:

El uso concomitante de topiramato, un componente de Fentermina – Topiramato, con cualquier otro inhibidor de la anhidrasa carbónica (por ejemplo, zonisamida, cetazolamida, o diclorfenamida) puede aumentar la gravedad de la acidosis metabólica y también puede aumentar el riesgo de la formación de cálculos renales. Se debe evitar el uso de Fentermina – Topiramato con otros fármacos que inhiban la anhidrasa carbónica.

Pioglitazona:

Se observó una disminución en la exposición de pioglitazona y sus metabolitos activos con el uso concomitante de pioglitazona y topiramato en un ensayo clínico. Se desconoce la relevancia clínica de estas observaciones; sin embargo, cuando se agrega Fentermina – Topiramato a la terapia con pioglitazona o viceversa se debe prestar especial atención a la monitorización de rutina de los pacientes para un control adecuado de su enfermedad diabética.

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La salud
es de todos

Minsalud

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Dosificación y administración general:

Se debe determinar el Índice de Masa Corporal (IMC) del paciente. El IMC se calcula por la división del peso (en kilogramos) por la altura (en metros) al cuadrado. Se proporciona un gráfico de conversión de IMC (Tabla 1) con base en la altura [pulgadas (in) o centímetros (cm)] y el peso [libras (lb) o kilogramos (kg)].

Tabla 1: Gráfico de Conversión de IMC.

Peso	(lb)	125	130	135	140	145	150	155	160	165	170	175	180	185	190	195	200	205	210	215	220	225
	(kg)	56,8	59,1	61,4	63,6	65,9	68,2	70,5	72,7	75,0	77,3	79,5	81,8	84,1	86,4	88,6	90,9	93,2	95,5	97,7	100,0	102,3
Alt.																						
(in)	(cm)																					

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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





58	147. 3	26	27	28	29	30	31	32	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47
59	149. 9	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	43	44	45	46
60	152. 4	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44
61	154. 9	24	25	26	27	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43
62	157. 5	23	24	25	26	27	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	38	39	40	41
63	160. 0	22	23	24	25	26	27	28	28	29	30	31	32	33	34	35	36	36	37	38	39	40
64	162. 6	22	22	23	24	25	26	27	28	28	29	30	31	32	33	34	34	35	36	37	38	39
65	165. 1	21	22	23	23	24	25	26	27	28	28	29	30	31	32	33	33	34	35	36	37	38
66	167. 6	20	21	22	23	23	24	25	26	27	27	28	29	30	31	32	32	33	34	35	36	36
67	170. 2	20	20	21	22	23	24	24	25	26	27	27	28	29	30	31	31	32	33	34	35	35
68	172. 7	19	20	21	21	22	23	24	24	25	26	27	27	28	29	30	30	31	32	33	34	34
69	175. 3	18	19	20	21	21	22	23	24	24	25	26	27	27	28	29	30	30	31	32	33	33
70	177. 8	18	19	19	20	21	22	22	23	24	24	25	26	27	27	28	29	29	30	31	32	32
71	180. 3	17	18	19	20	20	21	22	22	23	24	24	25	26	27	27	28	29	29	30	31	31
72	182. 9	17	18	18	19	20	20	21	22	22	23	24	24	25	26	27	27	28	29	29	30	31
73	185. 4	17	17	18	19	19	20	20	21	22	22	23	24	24	25	26	26	27	28	28	29	30
74	188. 0	16	17	17	18	19	19	20	21	21	22	23	23	24	24	25	26	26	27	28	28	29
75	190. 5	16	16	17	18	18	19	19	20	21	21	22	23	23	24	24	25	26	26	27	28	28
76	193. 0	15	16	16	17	18	18	19	20	20	21	21	22	23	23	24	24	25	26	26	27	27

En adultos con un IMC inicial de 30 kg/m² o más o 27 kg/m² o más cuando están acompañados por comorbilidades relacionadas con el peso tales como hipertensión, diabetes mellitus tipo 2, o dislipidemia, prescribir Fentermina – Topiramato de la siguiente manera:

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

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

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742 2121

www.invima.gov.co





- Tomar Fentermina – Topiramato una vez al día por la mañana con o sin ingesta de alimentos. Evitar la dosificación de Fentermina – Topiramato por las noches debido a la posibilidad de insomnio.
- Comenzar el tratamiento con 3,75 mg/23 mg de Fentermina – Topiramato (3,75 mg de fentermina/23 mg de topiramato de liberación extendida) al día durante 14 días; luego de 14 días aumentar a la dosis recomendada de 7,5 mg/46 mg de Fentermina – Topiramato (7,5 mg de fentermina/46 mg de topiramato de liberación extendida) una vez al día.
- Evaluar la pérdida del peso luego de 12 semanas de tratamiento con 7,5 mg/46 mg de Fentermina – Topiramato.

-Si un paciente no ha perdido al menos 3% del valor de referencia del peso corporal con 7,5 mg/46 mg de Fentermina – Topiramato, discontinuar el uso de Fentermina – Topiramato o escalar la dosis, dado que es improbable que el paciente logre y sostenga una pérdida de peso clínicamente significativa con la dosis de 7,5 mg/46 mg de Fentermina – Topiramato.

-Para aumentar la dosis: Aumentar a 11,25 mg/69 mg de Fentermina – Topiramato (11,25 mg de fentermina/69 mg de topiramato de liberación extendida) al día durante 14 días; seguido por la dosificación de 15 mg/92 mg de Fentermina – Topiramato (15 mg de fentermina/92 mg de topiramato de liberación extendida) al día.

- Evaluar la pérdida del peso luego del aumento de la dosis a 15 mg/92 mg de Fentermina – Topiramato tras 12 semanas de tratamiento adicional.
- Si un paciente no ha perdido al menos 5% del valor de referencia del peso corporal con 15 mg/92 mg de Fentermina – Topiramato, discontinuar el uso de Fentermina – Topiramato según lo impartido, dado que es improbable que el paciente logre y sostenga una pérdida de peso clínicamente significativa con el tratamiento continuado.

Discontinuación del uso de Fentermina – Topiramato:

Discontinuar el uso de 15 mg/92 mg de Fentermina – Topiramato gradualmente por la ingesta de una dosis día por medio durante al menos 1 semana antes de detener el tratamiento completamente, debido a la posibilidad de precipitar convulsiones, aún en pacientes sin historia de convulsiones o epilepsia.

Dosificación en pacientes con insuficiencia renal:

En pacientes con insuficiencia renal moderada (clearance de creatinina mayor o igual que 30 y menor que 50 ml/min) o grave (clearance de creatinina menor que 30 ml/min) la dosificación no debe exceder 7,5 mg/46 mg de Fentermina – Topiramato una vez al día. La insuficiencia renal se determina por el cálculo de clearance de creatinina por el uso de la ecuación Cockcroft-Gault con el peso corporal real.

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La salud
es de todos

Minsalud

Dosificación en pacientes con insuficiencia hepática:

En pacientes con insuficiencia hepática moderada (clasificación Child-Pugh 7-9), la dosificación no debe exceder 7,5 mg/46 mg de Fentermina – Topiramato una vez al día.

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
- Información para prescribir allegado mediante radicado 20211246620

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que existe un balance desfavorable sobre la eficacia-seguridad de la asociación propuesta en la indicación *“Fentermina – Topiramato está indicado como un auxiliar de una dieta reducida en calorías con aumento de la actividad física para el manejo crónico del peso en pacientes adultos con un índice de masa corporal (IMC) inicial de 30 kg/m² o más (obesidad), o 27 kg/m² o más (sobrepeso) en presencia de al menos una comorbilidad relacionada con el peso tal como hipertensión, diabetes mellitus tipo 2, o dislipidemia”*, principalmente por la limitada eficacia a largo plazo y los conocidos eventos adversos a nivel cardiovascular (arritmias y riesgo cardiovascular) y de orden psiquiátrico (riesgo de abuso, alteración de la memoria, atención, desórdenes de sueño, ansiedad, ideación suicida) es decir, que el beneficio que aporta la asociación no supera los riesgos que conlleva. La Sala solicita al interesado que allegue información clínica que controvierta esta argumentación. Adicionalmente, la Sala le recuerda al interesado que los preparados farmacéuticos de liberación controlada deben soportarse con estudios farmacocinéticos o de eficacia propios, cuando son diferentes al producto innovador.

3.1.1.4. REXULTI®BREXPIRAZOL 0.5 MG TABLETAS RECUBIERTAS CON PELÍCULA

Expediente : 20216955
Radicado : 20211251647
Fecha : 26/11/2021
Interesado : Lundbeck Colombia SAS

Composición:

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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





La salud
es de todos

Minsalud

- Cada tableta recubierta contiene 0.5 mg de Brexpiprazol

Forma farmacéutica: Tabletas recubiertas con Película

Indicaciones:

Brexpiprazol está indicado en pacientes adultos para:

Administrar como tratamiento adyuvante a los antidepresivos para el tratamiento del Trastorno depresivo mayor (TDM)

Tratamiento de la esquizofrenia

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes. Las reacciones de hipersensibilidad han incluido erupción, angioedema, hinchazón facial, anafilaxia y urticaria.

Precauciones y advertencias:

Aumento de la mortalidad en pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con la demencia

Los pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con la demencia tratados con fármacos antipsicóticos tienen un mayor riesgo de muerte en comparación con el placebo. Los análisis de 17 ensayos controlados con placebo (duración de 10 semanas) en pacientes que tomaban fármacos antipsicóticos atípicos (incluyendo risperidona, aripiprazol, olanzapina y quetiapina), revelaron un riesgo de muerte en pacientes tratados con fármacos de entre 1,6 y 1,7 veces el riesgo de muerte en pacientes tratados con placebo. En el transcurso de una prueba controlada típica de 10 semanas, la tasa de muerte en pacientes tratados con medicamentos fue de aproximadamente 4.5%, en comparación con una tasa de aproximadamente 2.6% en el grupo de placebo. El brexpiprazol no está aprobado para el tratamiento de la psicosis relacionada con la demencia.

Reacciones adversas cerebrovasculares

En las pruebas controladas con placebo con algunos fármacos antipsicóticos en pacientes de edad avanzada con demencia, hubo una mayor incidencia de reacciones adversas cerebrovasculares (accidentes cerebrovasculares y ataques isquémicos transitorios), incluyendo las muertes, en comparación con los pacientes tratados con placebo.

Riesgo suicida

La posibilidad de un intento de suicidio es inherente a las enfermedades psíquicas y al trastorno depresivo mayor (TDM). Al igual que con otros productos de esta clase, se han reportado ideas e intentos de suicidio relacionados con el uso de brexpiprazol. La estrecha supervisión y el manejo clínico adecuado de los pacientes de alto riesgo deben acompañar la terapia farmacológica.

Síndrome neuroléptico maligno (SNM)

Acta No. 08 de 2022 SEMNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

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

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742 2121

www.invima.gov.co





Se ha informado de un complejo de síntomas potencialmente mortales a veces denominado síndrome neuroléptico maligno (SNM) en asociación con la administración de fármacos antipsicóticos, incluyendo el brexpiprazol. Las manifestaciones clínicas del SNM son hiperpirexia, rigidez muscular, alteración del estado mental y evidencia de inestabilidad autonómica (pulso o presión arterial irregular, taquicardia, diaforesis y disritmia cardíaca). Los signos adicionales pueden incluir creatina fosfoquinasa elevada, mioglobinuria (rabdomiólisis) e insuficiencia renal aguda. Si un paciente desarrolla señales y síntomas indicativos de SNM, o presenta fiebre alta inexplicable sin manifestaciones clínicas adicionales de SNM, todos los fármacos antipsicóticos, incluyendo el brexpiprazol, deben ser suspendidos. Si un paciente requiere tratamiento con medicamentos antipsicóticos después de la recuperación del SNM, se debe considerar cuidadosamente la posible reintroducción de la terapia farmacológica.

Discinesia tardía

Se puede desarrollar un síndrome de movimientos potencialmente irreversibles, involuntarios y discinéticos en pacientes tratados con fármacos antipsicóticos. Aunque la prevalencia del síndrome parece ser más alta entre los ancianos, especialmente las mujeres de edad avanzada, es imposible confiar en las estimaciones de prevalencia para predecir, al inicio del tratamiento antipsicótico, qué pacientes son propensos a desarrollar el síndrome. Si aparecen signos y síntomas de discinesia tardía en un paciente que está en tratamiento con brexpiprazol, se debe considerar la reducción o interrupción de la dosis. Estos síntomas pueden deteriorarse temporalmente o incluso pueden surgir después de la interrupción del tratamiento.

Parámetros metabólicos

Hiperglicemia y diabetes mellitus

Se ha notificado Hiperglicemia, en algunos casos extrema y asociada a cetoacidosis o coma hiperosmolar o muerte, en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos. Los pacientes tratados con cualquier agente antipsicótico deben ser observados para detectar signos y síntomas de Hiperglicemia (como polidipsia, poliuria, polifagia y debilidad). La glucosa plasmática en ayunas debe evaluarse antes o poco después del inicio del tratamiento antipsicótico. Durante el tratamiento a largo plazo, los niveles de glucosa plasmática deben ser controlados regularmente para detectar un empeoramiento del control de la glucosa. Los pacientes con diabetes mellitus o con factores de riesgo de diabetes mellitus (por ejemplo, obesidad, antecedentes familiares de diabetes) deben ser monitoreados regularmente para detectar un empeoramiento del control de la glucosa.

Aumento de peso y dislipidemia

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Los fármacos antipsicóticos han sido asociados con cambios metabólicos, incluyendo el aumento de peso y la dislipidemia. Se recomienda la monitorización clínica del peso y del perfil lipídico en ayunas al inicio y durante el tratamiento.

Hipotensión ortostática y síncope

Las reacciones adversas relacionadas con la hipotensión ortostática pueden incluir mareos, aturdimiento y taquicardia y han sido observadas durante el uso de antipsicóticos, incluyendo el uso de brexpiprazol.

En general, estos riesgos son mayores al comienzo del tratamiento y durante el aumento de la dosis. Los pacientes con mayor riesgo de estas reacciones adversas o con mayor riesgo de desarrollar complicaciones por hipotensión incluyen aquellos con deshidratación, hipovolemia, tratamiento con medicamentos antihipertensivos, antecedentes de enfermedad cardiovascular (por ejemplo, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, isquemia o anomalías de conducción), antecedentes de enfermedad cerebrovascular, así como pacientes que no han sido antipsicóticos. En tales pacientes, se debe considerar el uso de una dosis inicial más baja y una titulación más lenta, y controlar los signos vitales ortostáticos.

Convulsiones

Al igual que con otros fármacos antipsicóticos, el brexpiprazol debe ser usado con precaución en pacientes con antecedentes de convulsiones o con afecciones que potencialmente reduzcan el umbral de convulsiones. Se han notificado convulsiones durante el uso de brexpiprazol. Las afecciones que reducen el umbral de convulsiones pueden ser más prevalentes en pacientes de 65 años o más.

Regulación de la temperatura corporal

Se ha atribuido la interrupción de la capacidad del cuerpo para reducir la temperatura corporal central a los agentes antipsicóticos. Se recomienda el cuidado adecuado al prescribir brexpiprazol para pacientes que experimentarán afecciones que pueden contribuir a una elevación de la temperatura corporal central, por ejemplo, hacer ejercicio extenuante, exposición al calor extremo, recibir medicamentos concomitantes con actividad anticolinérgica o estar sujeto a deshidratación.

Disfagia

Se han asociado la dismotilidad y aspiraciones esofágicas con el uso de fármacos antipsicóticos. La neumonía por aspiración es una causa común de morbilidad y mortalidad en pacientes de edad avanzada, en particular aquellos con demencia avanzada de Alzheimer. El Brexpiprazol y otros fármacos antipsicóticos deben ser utilizados con precaución en pacientes con riesgo de neumonía por aspiración

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

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

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742 2121

www.invima.gov.co



Trastornos del control de impulsos/comportamientos compulsivos

No son usuales las observaciones posteriores a la comercialización relacionados con trastornos del control de impulsos, incluyendo la adicción a las apuestas, en pacientes tratados con brexpiprazol y otros antipsicóticos con actividad agonista parcial en los receptores de dopamina. Los pacientes con antecedentes de trastornos del control de impulsos pueden estar en mayor riesgo y deben ser monitoreados cuidadosamente. Debido a que los pacientes pueden no reconocer estos comportamientos como anormales, es importante que los profesionales de la salud pregunten a los pacientes o a sus guardianes específicamente sobre el desarrollo de trastornos nuevos o mayores de control de impulsos u otros comportamientos compulsivos mientras reciben tratamiento con brexpiprazol. Cabe señalar que los síntomas de control de impulsos pueden estar asociados con el trastorno subyacente. Los comportamientos compulsivos pueden resultar en daño al paciente y a otros si no son reconocidos.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Al igual que con otros antipsicóticos que tienen el potencial de afectar el juicio, el pensamiento o las habilidades motoras, se debe advertir a los pacientes sobre el manejo de maquinaria peligrosa, incluyendo los vehículos de motor, hasta que estén seguros de que la terapia con brexpiprazol no los afecta negativamente.

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática

Los pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave (puntuación de Child-Pugh ≥ 7) generalmente tienen una mayor exposición al brexpiprazol que los pacientes con función hepática normal; por lo tanto, la dosis máxima recomendada es de 2 mg una vez al día para pacientes con TDM, y 3 mg una vez al día para pacientes con esquizofrenia. En sujetos con diversos grados de insuficiencia hepática (Clases A, B y C de Child-Pugh), el AUC de brexpiprazol oral (dosis única de 2 mg), en comparación con los sujetos sanos emparejados, aumentó un 24% en la insuficiencia hepática leve, un 60% en la insuficiencia hepática moderada y no cambió en la insuficiencia hepática grave.

Insuficiencia renal

Los pacientes con insuficiencia renal (CLcr < 60 ml/minuto) tienen una mayor exposición al brexpiprazol que los pacientes con función renal normal; por lo tanto, la dosis máxima recomendada es de 2 mg una vez al día para pacientes con TDM, y 3 mg una vez al día para pacientes con esquizofrenia. En sujetos con insuficiencia renal grave (CLcr < 30 ml/min), el AUC de brexpiprazol oral (dosis única de 2 mg) en comparación con los sujetos sanos aumentó en un 68%, mientras que su Cmax no se modificó.

Embarazo y lactancia

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



No se ha establecido el uso seguro de brexpiprazol durante el embarazo o la lactancia; por lo tanto, el uso de brexpiprazol en el embarazo, en madres lactantes o en mujeres en edad fértil requiere que los beneficios del tratamiento sean ponderados frente a los posibles riesgos para la madre y el niño.

Los neonatos expuestos a fármacos antipsicóticos durante el tercer trimestre del embarazo están en riesgo de síntomas extrapiramidales y/o de abstinencia después del parto. Se han encontrado informes de agitación, hipertensión, hipotensión, temblor, somnolencia, dificultad respiratoria y trastorno de la alimentación en estos neonatos. Estas complicaciones han variado en gravedad; mientras que en algunos casos los síntomas han sido autolimitados, en otros casos los neonatos han requerido apoyo de la unidad de cuidados intensivos y hospitalización prolongada.

Se desconoce el efecto del brexpiprazol sobre el trabajo de parto y el parto en humanos. El parto en ratas no se vio afectado por el brexpiprazol.

Brexpiprazol se excretó en la leche de ratas durante la lactancia. No se sabe si el brexpiprazol o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Debido a la posibilidad de reacciones adversas graves en lactantes, se debe tomar la decisión de interrumpir la lactancia o suspender el medicamento teniendo en cuenta el riesgo de interrupción del medicamento para la madre.

Uso pediátrico

La seguridad y la eficacia en pacientes menores de 18 años aún no ha sido evaluada sistémicamente.

Uso geriátrico

Los estudios clínicos de brexpiprazol no incluyeron un número suficiente de sujetos de 65 años o más para determinar si responden de manera diferente a los sujetos más jóvenes. En ensayos a largo plazo, no se identificaron nuevos problemas de seguridad en pacientes de 65 años de edad o mayores con TDM (N = 132) tratados con 1-3 mg de REXULTI como tratamiento complementario a la terapia antidepresiva continua durante 26 semanas. En general, la selección de dosis para un paciente de edad avanzada debe ser cautelosa, generalmente comenzando en el extremo inferior del rango de dosificación, reflejando la mayor frecuencia de disminución de la función hepática, renal o cardíaca, y de enfermedad concomitante u otra terapia farmacológica.

Sobre la base de los resultados de un ensayo de seguridad, tolerabilidad y farmacocinética (PK), la administración oral una vez al día de brexpiprazol (hasta 3 mg/día durante 14 días) como terapia adjunta en el tratamiento de sujetos de edad avanzada (70 a 85 años, N = 11) con TDM fue comparable a la de los sujetos de menor edad con TDM.

Los pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con la demencia tratados con fármacos antipsicóticos tienen un mayor riesgo de muerte en comparación con el placebo.

Otras poblaciones especiales

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La salud
es de todos

Minsalud

No se requiere ningún ajuste de dosis de brexpiprazol debido al género, la raza o el tabaquismo de un paciente

Reacciones adversas:

Datos de Pruebas clínicas

Datos de pruebas clínicas para el trastorno depresivo mayor

La Tabla muestra la incidencia de reacciones adversas que ocurrieron en al menos el 2% de los pacientes tratados con 1-3 mg de brexpiprazol + ADT en el grupo tratado y que fueron observados con mayor frecuencia que el placebo.

Tabla. Reacciones adversas notificadas en $\geq 2\%$ de los pacientes tratados con brexpiprazol y que ocurrieron con mayor incidencia que los pacientes tratados con placebo en las pruebas clínicas a corto plazo, controladas con placebo, con terapia adyuvante de TDM.

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

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

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742 2121

www.invima.gov.co





La salud
es de todos

Minsalud

Trastornos oculares	
<i>Frecuentes (≥1% y <10%)</i>	Visión borrosa
Trastornos gastrointestinales	
<i>Frecuentes (≥1% y <10%)</i>	Estreñimiento, Boca seca
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	
<i>Frecuentes (≥1% y <10%)</i>	Fatiga
Infecciones y contagios	
<i>Frecuentes (≥1% y <10%)</i>	Nasofaringitis
Investigaciones	
<i>Frecuentes (≥1% y <10%)</i>	Aumento de peso
Trastornos del metabolismo y la nutrición	
<i>Frecuentes (≥1% y <10%)</i>	Aumento del apetito
Trastornos del sistema nervioso	
<i>Frecuentes (≥1% y <10%)</i>	Acatisia, Mareos, Somnolencia, Temblor
Trastornos psiquiátricos	
<i>Frecuentes (≥1% y <10%)</i>	Ansiedad, Insomnio, Inquietud

Pruebas clínicas incluidas (fecha límite de CSR completada el 31 de agosto de 2016): 331-08-211, 331-09-222, 331-10-227, 331-10-228, 331-12-282 y 331-13-214

Las reacciones adversas que ocurrieron en <2% y la diferencia entre brexpiprazol y placebo ≥0,5% a corto plazo, en las pruebas clínicas de terapia adyuvante de TDM controladas con placebo, incluyeron palpitaciones, blefaroespasmo, dolor de muelas, hipersecreción salival, infección del tracto urinario, aumento de la prolactina en sangre, disminución del cortisol en sangre, aumento del aspartato aminotransferasa, espasmos musculares, tensión, sudores nocturnos e hipertensión.

Reacciones adversas seleccionadas

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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





Síntomas extrapiramidales

En los tres estudios de TDM de dosis fija, controlados con placebo de 6 semanas y uno de dosis flexible de 6 semanas, controlados con placebo para pacientes tratados con brexpiprazol, la incidencia de eventos relacionados con EPS informados, excluyendo los eventos de acatisia, fue del 5% frente al 3% para los pacientes tratados con placebo. La incidencia de eventos de acatisia en los pacientes tratados con brexpiprazol fue del 8% frente al 3% en los pacientes tratados con placebo.

Aumento de peso

En el estudio TDM controlado con placebo a largo plazo, el cambio medio en el peso corporal desde el inicio en la semana 24 fue de 2,2 kg (N = 349) para el brexpiprazol y 0,8 kg (N = 380) para el placebo. La proporción de pacientes con un aumento $\geq$ del 7% en el peso corporal fue del 19% (84/440) en el grupo de brexpiprazol y del 8,3% (36/436) en el grupo de placebo y con una disminución del $\geq$ del 7% en el peso corporal fue del 1,4% (6/441) en el grupo de brexpiprazol y del 4,1% (18/436) en placebo. El aumento de peso condujo a la interrupción en el 0,7% y el 0,2% de los pacientes en los grupos de brexpiprazol y placebo, respectivamente.

En los estudios abiertos a largo plazo de TDM, el cambio medio en el peso corporal desde el inicio hasta la última visita fue de 2,6 kg (N = 2232). La proporción de pacientes con un aumento del $\geq 7\%$ en el peso corporal en la última visita fue del 22,12% (494/2232) y la proporción de pacientes con una disminución del $\geq 7\%$ en el peso corporal fue del 3,2% (72/2232). A las 52 semanas, la proporción de pacientes con un aumento del $\geq 7\%$ en el peso corporal fue del 28,2% (286/1013) y la proporción de pacientes con una disminución del $\geq 7\%$ en el peso corporal fue del 3,7% (37/1013). El aumento de peso condujo a la interrupción de la medicación del estudio para el 3,8% (84/2240) de los pacientes.

Hallazgos de química clínica

Glucosa en ayunas

A largo plazo, en el estudio de TDM controlado con placebo, el 7,1% de los pacientes en el grupo de brexpiprazol y el 3,4% de los pacientes en el grupo de placebo tuvieron cambios en la glucosa en ayunas, de oscilaron de normal o deteriorado a alto. El cambio medio de la glucosa en ayunas desde el inicio hasta la última visita fue de 1,74 mg/dL y 0,21 mg/dL para el brexpiprazol y el placebo, respectivamente.

En los estudios abiertos de TDM abiertos a largo plazo, el 5,22% de los pacientes con glucosa en ayunas experimentaron un cambio de normal a alto mientras tomaban brexpiprazol, el 24,35% de los sujetos con glucosa en ayunas experimentaron cambios de límite a alto. Combinados, el 9,06% de los pacientes con glucosa en ayunas normal o límite experimentaron cambios a alto en ayunas durante los estudios de TDM a largo plazo. El cambio medio desde el inicio hasta la última visita en los ensayos abiertos a largo plazo fue de 3,53 [2,00] mg/dL.

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Lípidos en ayunas

A largo plazo, los cambios en la media del estudio controlado con placebo desde el inicio y los cambios en los lípidos están relacionados en la siguiente tabla.

Lípidos en ayunas	Cambio medio desde el inicio (mg/dL)		Turno (%) Normal a alto: colesterol total, LDL, triglicéridos Normal a bajo: HDL	
	Brexipirazol	Placebo	Brexipirazol	Placebo
LDL	3.14	0.77	4.8	3.1
HDL	-2.43	-0.74	9	7.3
Colesterol total	3.84	0.87	13.5	9.6
Triglicéridos	13.57	6.59	15.5	12.7

En los estudios abiertos a largo plazo, se informaron cambios en el colesterol en ayunas de normal a alto en 8.65% (colesterol total), 3.20% (colesterol LDL) y cambios de normal a bajo en 13.30% (colesterol HDL) de pacientes que tomaron brexipirazol. De los pacientes con triglicéridos normales, el 17,26% experimentó cambios a alto y el 0,22% experimentó cambios a muy alto.

Combinados, el 0,61% de los pacientes con triglicéridos en ayunas normales o limítrofes experimentaron cambios a triglicéridos en ayunas muy altos durante los estudios de TDM a largo plazo. Los cambios medio desde el inicio para el colesterol HDL en ayunas, el colesterol LDL en ayunas, el colesterol en ayunas y los triglicéridos en ayunas hasta la última visita en las pruebas abiertas a largo plazo fueron de -2,13 [-2,00] mg/dL, 1,36 [1,00] mg/dL, 0,05 [0,00] mg/dL y 11,46 [8,00] mg/dL, respectivamente.

Datos de pruebas clínicas para la esquizofrenia

La Tabla muestra la incidencia de reacciones adversas que ocurrieron en al menos el 2% de los pacientes tratados con 2-4 mg del grupo tratado con brexipirazol y observados con mayor frecuencia que el placebo.

Tabla. Reacciones adversas notificadas en $\geq 2\%$ de los pacientes tratados con brexipirazol y que ocurrieron con mayor incidencia que los pacientes tratados con placebo en las pruebas clínicas de esquizofrenia controladas con placebo a corto plazo



La salud
es de todos

Minsalud

Trastornos gastrointestinales	
Frecuentes ($\geq 1\%$ y $< 10\%$)	Diarrea , Náuseas
Investigaciones	
Frecuentes ($\geq 1\%$ y $< 10\%$)	Aumento de peso, Aumento de la creatina fosfoquinasa en sangre
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	
Frecuentes ($\geq 1\%$ y $< 10\%$)	Dolor de espalda
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes ($\geq 1\%$ y $< 10\%$)	Acatisia, Mareos, Temblor

Pruebas clínicas incluidas (fecha límite de CSR completada el 31 de agosto de 2016): 331-07-203, 331- 10-230, 331-10-231, 331-10-002 y 14644A

En las reacciones adversas ocurridas en $< 2\%$ y la diferencia entre brexpiprazol y placebo $\geq 0,5\%$ a corto plazo, las pruebas clínicas de esquizofrenia controladas con placebo incluyeron dolor abdominal superior, caries dental, flatulencia, dolor, aumento de la presión arterial, aumento de los triglicéridos en la sangre, dolor en las extremidades, mialgia, sedación, tos y erupción cutánea.

Síntomas extrapiramidales

En los estudios de esquizofrenia de dosis fija controlados con placebo de 6 semanas para pacientes tratados con brexpiprazol de 2 a 4 mg, la incidencia de eventos relacionados con EPS informados, excluyendo los eventos de acatisia, fue del 12% frente al 10% para los pacientes tratados con placebo. La incidencia de eventos de acatisia para los pacientes tratados con brexpiprazol fue del 6% frente al 5% para los pacientes tratados con placebo.

Aumento de peso

En los estudios abiertos de esquizofrenia a largo plazo, el cambio medio en el peso corporal desde el inicio hasta la última visita fue de 1,0 kg (N = 1468). La proporción de pacientes con un aumento del $\geq 7\%$ en el peso corporal en cualquier visita fue del 17,9% (226/1257) y con una disminución del $\geq 7\%$ en el peso corporal en cualquier visita fue del 8,2% 104/1257). El aumento de peso condujo a la interrupción de la medicación del estudio en el 0,4% (5/1265) de los pacientes.

Hallazgos de química clínica

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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





Glucosa en ayunas

En los estudios de esquizofrenia abiertos a largo plazo, el 7% de los pacientes con glucosa en ayunas normal experimentaron un cambio de normal a alto mientras tomaban brexpiprazol, el 17% de los sujetos con glucosa en ayunas límite experimentaron cambios de límite a alto. Combinados, el 9% de los pacientes con glucosa en ayunas normal o límite experimentaron cambios a alto en ayunas durante los estudios de esquizofrenia a largo plazo. El cambio medio desde el inicio de la glucosa en ayunas hasta la última visita en las pruebas abiertas a largo plazo fue de 2,35 [2,00] mg/dL.

Lípidos en ayunas

En los estudios abiertos a largo plazo, se informaron cambios en el colesterol en ayunas basal de normal a alto en el 6% (colesterol total), el 3% (colesterol LDL), y los cambios de normal a bajo rondaron el 20% (colesterol HDL) de los pacientes que tomaban brexpiprazol. De los pacientes con triglicéridos normales, el 14% experimentó cambios a alto y el 0,3% experimentó cambios a muy alto. Combinados, el 0,5% de los pacientes con triglicéridos en ayunas normales o limítrofes experimentaron cambios a triglicéridos en ayunas muy altos durante los estudios de esquizofrenia a largo plazo. Los cambios medio desde el inicio para el colesterol HDL en ayunas, el colesterol LDL en ayunas, el colesterol en ayunas y los triglicéridos en ayunas hasta la última visita en las pruebas abiertas a largo plazo fueron de 0,89 [1,00] mg/dL, -0,97 [-1,00] mg/dL, 0,05 [0,00] mg/dL y -0,40 [-2,00] mg/dL, respectivamente.

Hallazgos adicionales observados en las Pruebas clínicas de esquizofrenia

Las reacciones adversas notificadas en una fase de mantenimiento de 52 semanas de una prueba de retiro aleatorizada controlada con placebo en adultos con esquizofrenia fueron comparables con los resultados reportados de dosis fija a corto plazo para la esquizofrenia.

Experiencia post-comercialización

Se ha notificado la siguiente reacción adversa durante el período posterior a la comercialización con brexpiprazol. Se desconoce la frecuencia de la reacción adversa notificada.

Trastornos del sistema nervioso: Síndrome neuroléptico maligno

Interacciones:

El brexpiprazol es metabolizado predominantemente por CYP3A4 y CYP2D6. Sobre la base de los resultados de las pruebas de interacción farmacológica, la dosificación debe ser



ajustada a la mitad de la dosis recomendada para los pacientes administrados con inhibidores potentes de CYP2D6 o CYP3A4.

Sobre la base de las estimaciones del análisis de PK poblacional, se espera que los EC de CYP2D6 que reciben inhibidores de CYP3A4 y CYP2D6 o los PD de CYP2D6 que reciben inhibidores fuertes de CYP3A4 tengan un aumento de aproximadamente 4-5 veces en las concentraciones de brexpiprazol; posteriormente, la dosis de brexpiprazol debe estar acompañada de una reducción de su dosis a 1/4 de la dosis recomendada en estas situaciones.

Si el brexpiprazol se usa concomitantemente con un inductor fuerte de CYP3A4 (es decir, rifampicina), es necesario aumentar la dosis de brexpiprazol al doble y ajustarla aún más en función de la respuesta clínica.

Medicamentos

Posibilidad de que otros medicamentos afecten a BREXPIRAZOLE:

Quinidina y otros inhibidores fuertes de CYP2D6

La administración de una dosis oral única de 2 mg de brexpiprazol con quinidina (324 mg/día durante 7 días), un potente inhibidor del CYP2D6, aumentó el AUC de brexpiprazol en un 94%.

Ketoconazol y otros inhibidores fuertes del CYP3A4

La coadministración de ketoconazol (200 mg dos veces al día durante 7 días), un potente inhibidor del CYP3A4, con una dosis oral única de 2 mg de brexpiprazol aumentó el AUC de brexpiprazol en un 97%.

Ticlopidina y otros inhibidores del CYP2B6

La coadministración de una dosis oral única de 2 mg de brexpiprazol con ticlopidina (250 mg dos veces al día durante 7 días), un potente inhibidor del CYP2B6, no tuvo ningún efecto sobre el brexpiprazol.

Rifampicina y otros inductores del CYP3A4

La coadministración de rifampicina (600 mg dos veces al día durante 12 días), un potente inductor del CYP3A4, con una dosis oral única de 4 mg de brexpiprazol dio lugar a una disminución aproximada del 31% y del 73% en el Cmax y el AUC de brexpiprazol.

Modificadores del pH del ácido gástrico



La coadministración de omeprazol (40 mg una vez al día, 5 días), un inhibidor de la bomba de protones (IBP) ampliamente utilizado, con una dosis oral única de brexpiprazol (4 mg) no produjo ningún efecto sobre la absorción de brexpiprazol. Tampoco se espera que otros modificadores del pH del ácido gástrico (IBP, antagonistas de los receptores H2, etc.) afecten la absorción de brexpiprazol.

Posibilidad de que BREXPIRAZOLE afecte a otros medicamentos

Según los resultados de estudios in vitro, es poco probable que el brexpiprazol cause interacciones farmacocinéticas clínicamente importantes con fármacos metabolizados por las enzimas del citocromo P450. Los estudios clínicos muestran que el brexpiprazol oral (2 mg/día, 5 días) no tuvo ningún efecto sobre el metabolismo del dextrometorfano (un sustrato del CYP2D6), la lovastatina (un sustrato del CYP3A4) o el bupropión (un sustrato del CYP2B6). El brexpiprazol no afecta la absorción de fármacos que son sustratos del transportador bcrp (rosuvastatina) y del transportador pgP (fexofenadina).

Viveres

La ingesta de alimentos no tiene ningún efecto sobre la farmacocinética del brexpiprazol.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Trastorno depresivo mayor

La dosis inicial recomendada para brexpiprazol como tratamiento adyuvante es de 0,5 mg o 1 mg una vez al día. La titulación de la dosis a 1 mg/día y hasta la dosis objetivo de 2 mg/día debe ocurrir a intervalos de hasta 1 semana en función de la respuesta clínica y la tolerabilidad del paciente. La dosis máxima recomendada es de 3 mg/día. Se debe reevaluar periódicamente para determinar la necesidad continua y la dosis adecuada para el tratamiento.

No se ha establecido la eficacia a largo plazo del brexpiprazol como tratamiento adyuvante en el TDM.

Esquizofrenia

La dosis inicial recomendada para el brexpiprazol en el tratamiento de pacientes con esquizofrenia es de 1 mg una vez al día en los días 1 a 4. El rango de dosis objetivo recomendado es de 2 mg a 4 mg una vez al día. Valore a 2 mg una vez al día en el día 5 hasta el día 7, luego a 4 mg en el día 8 en función de la respuesta clínica y la tolerabilidad del paciente. La dosis diaria máxima recomendada es de 4 mg.

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Tratamiento de mantenimiento: El rango de dosis de mantenimiento recomendado es de 2 mg/día a 4 mg/día. Se debe reevaluar periódicamente para determinar la necesidad continua de tratamiento.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto e IPP allegado mediante radicado 20211251647

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que:

1. Para la indicación del tratamiento de la esquizofrenia, no hay suficiente evidencia para concluir sobre el balance beneficio-riesgo toda vez que los resultados de los estudios no son consistentes:

- Los estudios presentados no tuvieron comparador activo ni suficiente tiempo de seguimiento para evaluar la respuesta adecuada de la enfermedad teniendo en cuenta la cronicidad de la misma.
- En el estudio 14644A, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas versus placebo en el desenlace primario cambio en el puntaje de la escala PANSS.
- En el estudio 331-10-232 en las fases de tamizaje y conversión se reduce notoriamente el número de pacientes seleccionando aquellos que respondieron a brexpiprazol, lo que puede sobreestimar el tamaño del efecto y subestimar los efectos nocivos por el retiro de los no respondedores lo que puede estar asociado a eventos adversos o falta de eficacia.

Por lo anterior, la Sala considera que el interesado debe allegar para esta indicación estudios clínicos fase III adicionales con mayor tiempo de seguimiento y comparador activo dadas las alternativas disponibles en el mercado.

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



2. Para la indicación “tratamiento adyuvante a los antidepresivos para el tratamiento del Trastorno depresivo mayor (TDM)”, no hay suficiente evidencia para concluir sobre el balance riesgo beneficio, toda vez que:

- Teniendo en cuenta que el medicamento fue utilizado en adyuvancia en la depresión mayor asociada o no a otras manifestaciones psiquiátricas secundarias, no existe claridad con respecto a si la adyuvancia del medicamento está dirigida a la enfermedad de base (depresión mayor) o a las manifestaciones asociadas, por lo que no se encuentra una justificación clara para la indicación propuesta.

La Sala considera que el interesado debe allegar, para esta indicación, estudios clínicos adicionales que permitan establecer con mayor claridad la relevancia de la adyuvancia y realizados con mayor tiempo de seguimiento, toda vez que los estudios POLARIS y PYXIS tuvieron una fase B de evaluación de solo 6 semanas.

Adicionalmente, para las dos indicaciones la Sala solicita explicar la inconsistencia en los resultados entre los estudios dado que teniendo diseños similares el tamaño del efecto con dosis mayores es menor que con dosis más bajas.

Igualmente, la Sala considera que el interesado debe sustentar la relevancia clínica del tamaño del efecto de los resultados de los estudios presentados en las dos indicaciones solicitadas.

Así mismo, la Sala no recomienda la protección de la información no divulgada para el producto de la referencia a la luz del Decreto 2085 de 2002, teniendo en cuenta que el principio activo brexpiprazol es similar tanto en su estructura química y mecanismo de acción, así como su perfil terapéutico, al principio activo aripiprazol, ya comercializado en Colombia. Esto acorde a lo establecido en el literal b del Artículo 4 del Decreto 2085 de 2002 que dice: “Cuando la nueva entidad química cuyo registro sanitario se solicita es similar a otra que haya sido autorizada y comercializada en Colombia y haya expirado el período de protección del artículo tercero.”

3.1.2. Medicamentos biológicos

3.1.2.1. VYEPTI® EPTINEZUMAB 100 MG/ML CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN

Expediente : 20214436
Radicado : 20211227305
Fecha : 27/10/2021
Interesado : Lundbeck Colombia SAS

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La salud
es de todos

Minsalud

Composición:

Cada ml contiene 100 mg de Eptinezumab

Forma farmacéutica: Solución concentrada para Infusión

Indicaciones:

Eptinezumab está indicado para el tratamiento preventivo de la migraña en adultos

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes

Precauciones y advertencias:

Trazabilidad

Para mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, se debe registrar, claramente, el nombre y el número de lote del producto administrado.

Riesgo cardiovascular

Los pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular (por ejemplo, hipertensión, cardiopatía isquémica) fueron excluidos de los estudios clínicos (ver sección Propiedades Farmacológicas). No hay datos de seguridad disponibles en estos pacientes.

Hipersensibilidad grave

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad graves, incluidas reacciones anafilácticas, que pueden desarrollarse a los pocos minutos de la perfusión. La mayoría de las reacciones de hipersensibilidad se produjeron durante la perfusión y no fueron graves. (ver sección reacciones adversas) Si se produce una reacción de hipersensibilidad grave, la administración de VYEPTI debe interrumpirse inmediatamente e iniciarse la terapia adecuada.

Embarazo

Existen datos limitados del uso de eptinezumab en mujeres embarazadas. Los estudios en animales con eptinezumab no indican efectos nocivos directos o indirectos con respecto a la toxicidad reproductiva (véase la sección Datos preclínicos de seguridad). Se sabe que la IgG humana cruza la barrera placentaria; por lo tanto, eptinezumab puede pasar de la madre al feto en desarrollo.

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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





VYEPTI no debe ser utilizado por mujeres embarazadas a menos que el beneficio esperado para la madre justifique el riesgo potencial para el feto.

Lactancia materna

No hay datos sobre la presencia de eptinezumab en la leche humana, ni de los efectos sobre el lactante o los efectos sobre la producción de leche. Se sabe que la IgG humana se excreta en la leche materna; por lo tanto, eptinezumab puede pasar de la madre al bebé lactante. Los beneficios para el desarrollo y la salud de la lactancia materna deben considerarse junto con la necesidad clínica de VYEPTI para la madre y cualquier efecto potencial sobre el bebé lactante.

Fertilidad

No se ha evaluado el efecto de eptinezumab sobre la fertilidad humana. Los estudios en animales con eptinezumab no mostraron ningún impacto en la fertilidad femenina y masculina.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Se espera que eptinezumab tenga una influencia nula o insignificante en la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad Un total de más de 2000 pacientes (más de 1,600 pacientes-año) han sido tratados con VYEPTI® en los estudios clínicos. De éstos, aproximadamente 1,500 pacientes estuvieron expuestos a 100 mg o 300 mg. En todas las dosis, 1,872 pacientes estuvieron expuestos durante al menos 24 semanas (dos dosis), 991 pacientes estuvieron expuestos durante 48 semanas (cuatro dosis) y 101 pacientes estuvieron expuestos hasta dos años (ocho dosis). En los estudios clínicos controlados con placebo (PROMISE 1 y PROMISE 2), 1372 pacientes recibieron al menos una dosis de VYEPTI® (incluidos 579 pacientes que recibieron al menos una dosis de VYEPTI® de 100 mg y 574 pacientes que recibieron al menos una dosis de VYEPTI® de 300 mg), y 588 pacientes recibieron placebo.

Las reacciones adversas más comunes en los estudios clínicos controlados con placebo (PROMISE 1 y PROMISE 2) para el tratamiento preventivo de la migraña fueron nasofaringitis e hipersensibilidad (ver más abajo). La mayoría de las reacciones de hipersensibilidad ocurrieron durante la infusión y no fueron graves

Los eventos adversos relacionados con el sitio de infusión ocurrieron con poca frecuencia y en proporciones similares en pacientes que recibieron eptinezumab y que recibieron

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



placebo (< 2%) sin relación aparente con la dosis de eptinezumab. El evento adverso relacionado con el sitio de infusión más frecuente fue la extravasación del sitio de infusión, que ocurrió en < 1% de los pacientes que recibieron eptinezumab y de los pacientes que recibieron placebo en PROMISE 1 y PROMISE 2.

Lista tabulada de reacciones adversas

La tabla que se presenta a continuación se ajusta a la clasificación de órganos y sistemas del Diccionario Médico para Actividades Regulatorias (MedDRA). Las frecuencias se han evaluado de acuerdo con la siguiente convención: Muy comunes ($\geq 1/10$); comunes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco comunes ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$); raros ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$); muy raros ($< 1/10,000$).

**Tabla 1: Lista de Reacciones Adversas en Estudio
Clínicos y reportes post-comercialización**

Clase de órganos y sistemas	Término preferente de la reacción adversa	Categoría de frecuencia
Infecciones e infestaciones	Nasofaringitis	Común
Trastornos del sistema inmunitario	Reacciones de hipersensibilidad	Común
	Reacción anafiláctica ¹	Raro

1 En los estudios PROMISE 1 y PROMISE 2 no se reportó este efecto, pero se informó en otros estudios y en el entorno posterior a la comercialización.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Nasofaringitis

Aproximadamente el 8% de los pacientes tratados con 300 mg, el 6% de los pacientes tratados con 100 mg y el 6% de los pacientes que recibieron placebo en los estudios PROMISE 1 y PROMISE 2, experimentaron nasofaringitis. La nasofaringitis fue más frecuente después de la primera dosis de eptinezumab en cualquier dosis. La incidencia disminuyó con las dosis subsiguientes y se mantuvo regularmente estable a partir de entonces.

Reacciones de hipersensibilidad

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Se han notificado reacciones graves de hipersensibilidad, incluidas reacciones anafilácticas, que pueden desarrollarse en los minutos siguientes a la infusión (véase la sección 4.4). Las reacciones anafilácticas reportadas han incluido síntomas de hipotensión y dificultad respiratoria, y han llevado a la interrupción de VYEPTI®. Otras reacciones de hipersensibilidad, que incluyen al angioedema, urticaria, rubor, erupción y prurito, se reportaron en aproximadamente el 4% de los pacientes tratados con 300 mg, el 3% de los pacientes tratados con 100 mg y el 1% de los pacientes que recibieron placebo en los estudios PROMISE 1 y PROMISE 2.

Inmunogenicidad

En los estudios clínicos pivotaes controlados con placebo, PROMISE 1 y PROMISE 2, la incidencia de anticuerpos anti-eptinezumab en ambos estudios fue del 18% (105/579) y del 20% (115/574) en pacientes que recibieron 100 mg y 300 mg cada 12 semanas, respectivamente. En ambos estudios, la incidencia de anticuerpos anti-eptinezumab alcanzó su punto máximo en la semana 24 y posteriormente mostraron una disminución constante incluso después de la administración posterior cada 12 semanas. La incidencia de anticuerpos con potencial de neutralización en ambos estudios fue del 8.3% (48/579) y del 6.1% (35/574) en los grupos de tratamiento de 100 mg y 300 mg, respectivamente.

El estudio PREVAIL, un estudio de dosis repetidas, abierto, a largo plazo, realizado en 128 pacientes con migraña crónica, consistió en una fase de tratamiento primario y una fase de tratamiento secundario, en las que se administraron hasta ocho infusiones IV de VYEPTI® de 300 mg durante un período de 84 semanas (una infusión cada 12 semanas). En total, 119 pacientes completaron la fase de tratamiento primario (4 infusiones, desde el inicio hasta las 48 semanas) y 101 pacientes completaron la fase de tratamiento secundario (8 infusiones; desde el inicio hasta las 96 semanas). Los anticuerpos antifármaco (ADA) se desarrollaron en el 18% (23/128) de los pacientes, con una incidencia general de anticuerpos con potencial neutralizante del 7% (9/128). El 5.3% de los pacientes eran ADA positivos en la semana 48, el 4% eran ADA positivos en la semana 72 y todos los pacientes, excepto un paciente perdido durante el seguimiento, fueron ADA negativos en la semana 104 (última evaluación del estudio). No hubo pruebas de impacto del desarrollo de anticuerpos anti-eptinezumab sobre la eficacia o seguridad en los estudios clínicos.

Interacciones:

Eptinezumab no es metabolizado por las enzimas del citocromo P450. Por lo tanto, las interacciones de eptinezumab con medicamentos concomitantes que son sustratos, inductores o inhibidores de las enzimas del citocromo P450 se consideran poco probables.

En sujetos sanos, la administración conjunta de una dosis única de 300 mg de eptinezumab administrado como infusión intravenosa (durante un período de 1 horas $\pm$ 15 minutos) con

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La salud
es de todos

Minsalud

una dosis única de 6 mg de sumatriptán administrado por vía subcutánea, no alteró la farmacocinética de eptinezumab o sumatriptán.

No se han estudiado las interacciones con otros medicamentos

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Al igual que otros tratamientos de infusión, el tratamiento con eptinezumab debe ser iniciado y supervisado por un profesional de la salud.

Posología

La dosis recomendada es de 100 mg administrados por infusión intravenosa cada 12 semanas. Algunos pacientes pueden beneficiarse de una dosis de 300 mg administrados por infusión intravenosa cada 12 semanas.

Poblaciones especiales

Ancianos (65 años de edad y mayores) No obstante que en un estudio se incluyeron a pacientes de hasta de 75 años, el programa de estudio clínico de VYEPTI® no incluyó un número suficiente de pacientes de 65 años o más para determinar si responden de forma diferente a los pacientes más jóvenes. No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada, ya que la farmacocinética de VYEPTI® no se ve afectada por la edad.

Insuficiencia renal/hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática o renal.

Población pediátrica

Aún no se ha establecido la seguridad y eficacia del eptinezumab en niños menores de 18 años. Actualmente no hay datos disponibles.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicações 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. 20211227305
- Información para prescribir allegada mediante radicado No. 20211227305

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

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

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742 2121

www.invima.gov.co





La salud
es de todos

Minsalud

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe aclarar:

- Si los pacientes que participaron en los ensayos clínicos PROMISE 1 y 2 eran refractarios o no a la terapia convencional profiláctica de la migraña.
- Si hay estudios de extensión de los ensayos clínicos PROMISE 1 y 2 o si hay otros estudios que evalúen la eficacia a más largo plazo.
- Cual fue la justificación para no haber utilizado comparador activo en los estudios allegados, puesto que existen medicamentos con eficacia demostrada.

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

3.1.2.2. DOVIQEV® ENFORTUMAB VEDOTINA 30 MG POLVO LIOFILIZADO ESTÉRIL.

Expediente : 20215692
Radicado : 20211240073
Fecha : 12/11/2021
Interesado : Seagen INC

Composición:

Cada vial contiene 30 mg de Enfortumab vedotina

Forma farmacéutica: Polvo Liofilizado Estéril

Indicaciones:

DOVIQEV está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer urotelial localmente avanzado o metastásico (CUM) que:

- Hayan recibido previamente un receptor de muerte programada 1 (PD-1) o un inhibidor del ligando de muerte programado 1 (PD-L1), y quimioterapia con platino
- Son inelegibles para recibir quimioterapia con cisplatino y hayan recibido previamente una o más líneas de tratamiento.

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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





Contraindicaciones:

DOVIQEV está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a enfortumab vedotin o a alguno de los excipientes presentes en su formulación.

Precauciones y advertencias:

Reacciones cutáneas

Las reacciones cutáneas son eventos previstos en el objetivo, ya que la nectina-4 se expresa en piel. Ocurrieron reacciones adversas cutáneas severas, incluidos casos mortales de síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) o necrólisis epidérmica tóxica (NET) en pacientes tratados con DOVIQEV. SSJ y NET ocurrieron principalmente durante el primer ciclo de tratamiento, pero pueden ocurrir después.

Se informaron reacciones cutáneas en 55% de los 680 pacientes tratados con DOVIQEV en estudios clínicos. El veintitrés por ciento (23%) de los pacientes presentó erupción maculopapular y el 33% presentó prurito. Ocurrieron reacciones cutáneas de grado 3 – 4 en el 13% de los pacientes, que incluyeron erupción maculopapular, erupción eritematosa, erupción o erupción medicamentosa. En los estudios clínicos, la mediana de tiempo hasta la aparición de reacciones cutáneas graves fue de 0,6 meses (intervalo: 0,1 a 6,4 meses). Entre los pacientes que presentaron una reacción cutánea que provocó la interrupción de la dosis y luego reiniciaron DOVIQEV (n = 59), el 24% de los pacientes que reiniciaron la administración con la misma dosis y el 16% de los pacientes que reiniciaron la administración con una dosis reducida presentaron reacciones cutáneas graves recurrentes. Las reacciones cutáneas provocaron la suspensión permanente de DOVIQEV en el 2,6% de los pacientes [consultar Reacciones Adversas].

Vigilar estrechamente a los pacientes durante todo el tratamiento para detectar reacciones cutáneas. Según esté clínicamente indicado, considerar antihistamínicos y corticoesteroides tópicos.

Suspender DOVIQEV y considerar una consulta con especialistas para las reacciones cutáneas graves (grado 3) o la sospecha de síndrome de Stevens-Johnsons o necrólisis epidérmica tóxica.

Suspender DOVIQEV en forma permanente en pacientes con síndrome de Stevens-Johnsons o necrólisis epidérmica tóxica confirmados; o en caso de reacciones cutáneas de grado 4 o de grado 3 recurrentes [consultar Posología y Modo de Administración].

Hiperglucemia

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Ocurrieron hiperglucemia y cetoacidosis diabética (CAD), incluso eventos mortales, en pacientes con y sin diabetes mellitus preexistente tratados con DOVIQEV.

Los pacientes con hemoglobina de base de A1C $\geq 8\%$ fueron excluidos de los estudios clínicos. En estudios clínicos, 14% de los 680 pacientes tratados con DOVIQEV desarrolló hiperglucemia; 7% de los pacientes desarrolló hiperglucemia de grado 3-4. La incidencia de hiperglucemia de grado 3 - 4 aumentó consistentemente en los pacientes con mayor índice de masa corporal y en los pacientes con una mayor A1C de base. El cinco por ciento (5%) de los pacientes requirieron el inicio de la terapia con insulina para el tratamiento de la hiperglucemia. El tiempo medio hasta el inicio de la hiperglucemia fue de 0,6 meses (intervalo: 0,1 a 20,3 meses). La hiperglucemia provocó a la interrupción de DOVIQEV en el 0,6% de los pacientes.

Controlar de cerca los niveles de glucemia en los pacientes con diabetes mellitus o hiperglucemia, o con riesgo de desarrollarlas.

Suspender DOVIQEV si la glucemia está elevada (>250 mg/dL).

Neuropatía periférica

La neuropatía periférica, ocurrió en 52% de los 680 pacientes tratados con DOVIQEV en estudios clínicos incluyendo el 39% con neuropatía sensorial, el 7% con debilidad muscular y el 6% con neuropatía motora; 4% de ellos experimentaron reacciones graves de grado 3 - 4. La neuropatía periférica ocurrió en pacientes tratados con DOVIQEV con o sin neuropatía periférica preexistente. La mediana de tiempo hasta la aparición de neuropatía periférica de grado ≥ 2 fue de 4,6 meses (intervalo: 0,1 a 15,8 meses). La neuropatía llevó a la suspensión del tratamiento en 5% de los pacientes [consultar Reacciones Adversas].

Controlar a los pacientes para detectar síntomas de neuropatía periférica nueva o que empeore y considerar la interrupción o reducción de la dosis de DOVIQEV cuando ocurra neuropatía periférica. Suspender el uso de DOVIQEV de forma permanente en pacientes que desarrollen neuropatía periférica de grado >3 [consultar Posología y Modo de Administración].

Trastornos oculares

Se informaron trastornos oculares en 40% de los 384 pacientes tratados con DOVIQEV en estudios clínicos en los que se realizaron exámenes oftalmológicos programados. La mayoría de estos eventos incluyeron eventos asociados con ojos secos, como queratitis, visión borrosa, aumento del lagrimeo, conjuntivitis, deficiencia de células madre del limbo y queratopatía.

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Los síntomas de ojo seco se produjeron en el 34% de los pacientes y la visión borrosa, en el 13% de los pacientes durante el tratamiento con DOVIQEV. La mediana de tiempo hasta la aparición de un trastorno ocular sintomático fue de 1,6 meses (intervalo: 0 a 19,1 meses). Controlar a los pacientes para detectar trastornos oculares. Considerar las lágrimas artificiales como tratamiento preventivo para los ojos secos y realizar una evaluación oftalmológica si se presentan síntomas oculares o si estos no se resolvieron. Considerar un tratamiento con esteroides tópicos oftálmicos, si así se indica después de un examen oftalmológico. Considerar la interrupción o reducción de la dosis de DOVIQEV en caso de trastornos oculares sintomáticos.

Extravasación en el lugar de la infusión

Se observaron reacciones secundarias cutáneas y del tejido blando a la extravasación después de la administración de DOVIQEV. De los 680 pacientes, 1,6% experimentaron reacciones cutáneas y de tejidos blandos (incluido un 0,3% que experimentó reacciones de grado 3 – 4). Las reacciones pueden ser tardías. El eritema, la hinchazón, el aumento de la temperatura y el dolor empeoraron hasta 2-7 días tras la extravasación y se resolvieron dentro de las 1 - 4 semanas del pico. Dos pacientes (0,3%) desarrollaron reacciones de extravasación con celulitis, ampollas/vesículas o exfoliación secundarias. Garantizar un acceso venoso adecuado antes de iniciar la administración de DOVIQEV y controlar la posible extravasación durante la administración. Si se produce una extravasación, detener la infusión y controlar las reacciones adversas.

Uso en poblaciones específicas

Embarazo

Resumen de riesgos

Según el mecanismo de acción y los hallazgos en animales, DOVIQEV puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada [consultar Mecanismo de Acción]. No se cuenta con datos de estudios realizados en seres humanos sobre el uso de DOVIQEV en mujeres embarazadas que permitan informar sobre un riesgo asociado al medicamento. En un estudio de reproducción animal, la administración de enfortumab vedotina a ratas preñadas durante la organogénesis causó toxicidad materna, mortalidad embrionofetal, malformaciones estructurales y anomalías esqueléticas con exposiciones maternas aproximadamente similares a las exposiciones con la dosis recomendada para seres humanos de 1,25 mg/kg (consultar Datos). Informar a los pacientes sobre el riesgo potencial para el feto.

Se desconoce el riesgo subyacente de defectos de nacimiento importantes y aborto espontáneo en la población indicada.

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Datos

Datos de estudios en animales

En un estudio piloto de desarrollo embrionario en ratas, la administración de enfortumab vedotina el día 6 y 13 de gestación durante el período de organogénesis resultó en la pérdida de toda la camada en todas las ratas preñadas con la dosis materna tóxica de 5 mg/kg (aproximadamente 3 veces la exposición con la dosis humana recomendada). Una dosis de 2 mg/kg (aproximadamente similar a la exposición a la dosis humana recomendada) causó toxicidad materna, mortalidad embrionaria y malformaciones estructurales que incluían gastrosquisis, malrotación de las extremidades posteriores, ausencia de pata delantera, posición anómala de los órganos internos y arco cervical fusionado. Además, se observaron alteraciones esqueléticas (esternones asimétricos, fusionados, osificados de manera incompleta y deformados, arco cervical deformado y osificación unilateral de los centros torácicos) y una disminución del peso fetal.

Lactancia

Resumen de riesgos

No hay datos sobre la presencia de enfortumab vedotina en la leche humana, los efectos en el lactante o los efectos en la producción de leche. Debido a la posibilidad de reacciones adversas graves en lactantes, se debe aconsejar a las mujeres en período de lactancia que no amamenten durante el tratamiento con DOVIQEV y durante al menos 6 meses después de la última dosis.

Mujeres y hombres con potencial reproductivo

Pruebas de embarazo

Verificar el estado de embarazo en las mujeres con potencial reproductivo en los 7 días antes de comenzar el tratamiento con DOVIQEV.

Anticoncepción

Mujeres

DOVIQEV puede causar daño fetal si se lo administra a una mujer embarazada. Recomendar a las mujeres con potencial reproductivo usar anticoncepción eficaz durante el tratamiento con DOVIQEV y por 6 meses después de la última dosis.

Hombres

Acta No. 08 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Recomendar a los pacientes hombres que tengan parejas mujeres con potencial reproductivo usar anticoncepción eficaz durante el tratamiento con DOVIQEV y durante 4 meses después de la última dosis.

Infertilidad

Hombres

Según los resultados obtenidos de estudios realizados en animales, DOVIQEV puede perjudicar la fertilidad de los hombres.

Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de DOVIQEV en pacientes pediátricos.

Uso geriátrico

De los 680 pacientes tratados con DOVIQEV en estudios clínicos, 440 (65%) tenían 65 años o más y 168 (25%) tenían 75 años o más. No se observaron diferencias generales en cuanto a la seguridad o la eficacia entre estos pacientes y los pacientes más jóvenes.

Deterioro hepático

DOVIQEV solo se ha evaluado en una cantidad limitada de pacientes con deterioro hepático moderado ($n=3$) y no se ha evaluado en pacientes con deterioro hepático grave. No es necesario ajustar la dosis inicial cuando se administra DOVIQEV a pacientes con deterioro hepático leve (bilirrubina total de 1 a $1,5 \times \text{ULN}$ y cualquier valor de AST $< \text{ULN}$, o bilirrubina total $\leq \text{ULN}$ y AST $> \text{ULN}$).

Deterioro renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con deterioro renal leve (clearance de creatinina (CrCL) $>60-90 \text{ mL/min}$), moderado (CrCL $30-60 \text{ mL/min}$) o grave (CrCL $<30 \text{ mL/min}$) [consultar Farmacocinética].

Reacciones adversas:

Las siguientes reacciones adversas serias se describen en otras secciones del etiquetado:

- Reacciones cutáneas
- Hiperglucemia
- Neuropatía periférica
- Trastornos oculares
- Extravasación en el lugar de la infusión

Acta No. 08 de 2022 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy diversas, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

La población de seguridad agrupada que se describe en la sección Advertencias y Precauciones reflejan la exposición a DOVIQEV como agente único en dosis de 1,25 mg/kg en 680 pacientes en los ensayos EV-301, EV-201, EV-101 y EV-102. Los trastornos oculares son reflejo de 384 pacientes de los estudios EV-201, EV-101 y EV-102. Entre los 680 pacientes que recibieron DOVIQEV, el 36% estuvo expuesto durante >6 meses y el 9% estuvo expuesto durante ≥12 meses. En esta población agrupada, las reacciones adversas más frecuentes (>20%) fueron: erupción, aumento del aspartato aminotransferasa, fatiga, neuropatía periférica, alopecia, disminución del apetito, diarrea, náuseas, prurito, disgeusia, aumento de la alanina aminotransferasa, anemia, disminución del peso y piel seca. Además, en los ensayos clínicos también ocurrieron sensación de ardor en la piel, dermatitis alérgica, penfigoide y erupción maculovesicular.

Los datos descriptos en las siguientes secciones reflejan la exposición a DOVIQEV en un estudio abierto y aleatorizado (EV-301) y en la cohorte 1 y la cohorte 2 de un estudio abierto, de grupo único y de 2 cohortes (EV-201). Los pacientes recibieron DOVIQEV en dosis de 1,25 mg/kg en los días 1, 8 y 15 de un ciclo de 28 días hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de una toxicidad inaceptable.

Cáncer urotelial metastásico o localmente avanzado con tratamiento previo

EV-301

La seguridad de DOVIQEV se evaluó en el estudio EV-301, en pacientes con cáncer urotelial localmente avanzado o metastásico (n=296) que recibieron al menos una dosis de DOVIQEV 1,25 mg/kg y habían recibido tratamiento previo con un inhibidor de PD-1 o de PD-L1 y quimioterapia basada en platino. [consultar Estudios Clínicos]. No se realizaron exámenes oftalmológicos de rutina en el estudio EV-301. La mediana de la duración de la exposición a DOVIQEV fue de 5 meses (intervalo: 0,5 a 19,4 meses).

Ocurrieron reacciones adversas serias en el 47% de los pacientes tratados con DOVIQEV.

Las reacciones adversas que causaron la suspensión permanente ocurrieron en el 17% de los pacientes; las reacciones adversas más frecuentes (≥2%) que causó la interrupción permanente fueron neuropatía periférica (5%) y erupción cutánea (4%).

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Las reacciones adversas que causaron la interrupción de la dosis se presentaron en el 61% de los pacientes; las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 4\%$), que llevan a la interrupción de la dosis fueron neuropatía periférica (23%), erupción cutánea (11%) y fatiga (9%).

Las reacciones adversas que causaron la reducción de la dosis ocurrieron en el 34% de los pacientes; entre ellas, las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 2\%$) fueron neuropatía periférica (10%), erupción (8%), disminución del apetito (3%) y fatiga (3%).

La Tabla 7 resume las reacciones adversas más comunes ($\geq 15\%$) informadas en pacientes del estudio EV-301.

Tabla 7. Reacciones adversas informadas en $\geq 15\%$ (todos los grados) de los pacientes tratados con DOVIQEV y con una diferencia de $\geq 5\%$ en comparación con la quimioterapia en el estudio EV-301



Reacción adversa	DOVIQEV n=296		Quimioterapia n=291	
	Todos los grados %	Grado 3-4	Todos los grados %	Grado 3-4
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Erupción ¹	54	14	20	0,3
Alopecia	47	0	38	0
Prurito	34	2	7	0
Piel seca	17	0	4	0
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración				
Fatiga	50	9	40	7
Trastornos del sistema nervioso				
Neuropatía periférica ²	50	5	34	3
Disgeusia	26	0	8	0
Trastornos del metabolismo y de la nutrición				
Apetito disminuido	41	5	27	2
Trastornos gastrointestinales				
Náuseas	30	1	25	2
Diarrea	35	4	23	2
Trastornos de los tejidos musculoesquelético y conectivo				
Trastornos oculares				
Ojo seco	24	0,7	6	0,3
Trastornos del sistema sanguíneo y linfático				
Anemia	20	6	30	12
Infecciones e infestaciones				
Trastornos vasculares				
Exploraciones complementarias				
Peso disminuido	16	0,3	7	0

1 Incluye: ampolla, ampolla con sangre, conjuntivitis, dermatitis, dermatitis ampollosa, erupción medicamentosa, eczema, eritema, eritema multiforme, erupción exfoliativa, intertrigo, síndrome de eritrodisestesia palmoplantar, erupción, erupción eritematosa, erupción macular, erupción maculopapular, erupción papular, erupción prurítica, erupción vesicular, irritación de la piel, exfoliación de la piel, estomatitis.

2 Incluye: sensación de ardor, polineuropatía desmielinizante, disestesia, hipoestesia, debilidad muscular, neuralgia, neuropatía periférica, neurotoxicidad, parestesia, neuropatía motora periférica, neuropatía sensorimotora periférica, parálisis del nervio peroneo, neuropatía sensorial periférica, alteración de la marcha, polineuropatía, pérdida sensorial.

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Otras reacciones adversas clínicamente relevantes (<15%) incluyen: vómitos (14%), aspartato aminotransferasa elevada (12%), hiperglucemia (10%), alanino aminotransferasa elevada (9%), neumonitis (3%) y extravasación en el lugar de la infusión (0,7%).

Tabla 8. Anomalías de laboratorio seleccionadas, informadas en el $\geq 15\%$ (grado 2-4) o $\geq 5\%$ (grado 3-4) de los pacientes tratados con DOVIQEV en el estudio EV-301

Anomalia de laboratorio	DOVIQEV ¹		Quimioterapia ¹	
	Grado 2-4 %	Grado 3-4 %	Grado 2-4 %	Grado 3-4 %
Hematología				
Disminución de los linfocitos	41	14	34	18
Disminución de la hemoglobina	28	4	42	14
Disminución de los neutrófilos	27	12	25	17
Bioquímica				
Disminución del fosfato	39	8	24	6
Aumento de la glucosa (sin ayuno)	33	9	27	6
Aumento de la creatinina	18	2	13	0
Disminución del potasio	16	2	7	3
Aumento de la lipasa	13	8	7	4
Disminución del sodio	8	8	5	5

1El denominador empleado para calcular la tasa varió de 262 a 287 según el número de pacientes con un valor de base y, al menos, un valor posterior al tratamiento.

Otras reacciones adversas clínicamente relevantes (<15%) incluyen: vómitos (14%), aspartato aminotransferasa elevada (12%), hiperglucemia (10%), alanino aminotransferasa elevada (9%), y extravasación en el lugar de la infusión (0,7%).

Estudio EV-201, cohorte 1

La seguridad de DOVIQEV se evaluó en la cohorte 1 del estudio EV-201 en pacientes (n = 125) con cáncer urotelial localmente avanzado o metastásico que habían recibido tratamiento previo con un inhibidor de PD-1 o PD-L1 y quimioterapia basada en platino. Los



pacientes recibieron DOVIQEV en dosis de 1,25 mg/kg los días 1, 8 y 15 de un ciclo de 28 días hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de una toxicidad inaceptable.

La mediana de la duración de la exposición a DOVIQEV fue de 4,6 meses (intervalo: 0,5 a 15,6 meses).

Ocurrieron reacciones adversas serias en el 46% de los pacientes tratados con DOVIQEV.

Ocurrieron reacciones adversas que llevaron a la suspensión permanente en el 16% de los pacientes; la reacción adversa más frecuente que llevó a la suspensión fue neuropatía periférica (6%).

Ocurrieron reacciones adversas que llevaron a la interrupción de la dosis en el 64% de los pacientes; las reacciones adversas más frecuentes que llevaron a la interrupción de la dosis fueron neuropatía periférica (18%), erupción (9%) y fatiga (6%).

Ocurrieron reacciones adversas que llevaron a la reducción de la dosis en el 34% de los pacientes; las reacciones adversas más frecuentes que llevaron a la reducción de la dosis fueron neuropatía periférica (12%), erupción (6%) y fatiga (4%).

En la Tabla 9, se resumen las reacciones adversas de todos los grados y de grado 3-4 que se informaron en pacientes en la cohorte 1 del estudio EV-201

Tabla 9. Reacciones adversas informadas en el $\geq 15\%$ (todos los grados) o $\geq 5\%$ (grado 3-4) de los pacientes tratados con DOVIQEV® en la cohorte 1 del estudio EV-201



Reacción adversa	DOVIQEV n = 125	
	Todos los grados %	Grado 3-4 %
De cualquier tipo	100	73
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
Fatiga	56	6
Trastornos del sistema nervioso		
Neuropatía periférica ¹	56	4
Disgeusia	42	0
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		
Disminución del apetito	52	2
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Erupción ²	52	13
Alopecia	50	0
Piel seca	26	0
Prurito	26	2
Trastornos gastrointestinales		
Náuseas	45	3
Diarrea	42	6
Vómitos	18	2
Trastornos oculares		
Ojo seco	40	0

1Incluye: hipoestesia, alteración de la marcha, debilidad muscular, neuralgia, parestesia, neuropatía motora periférica, neuropatía sensorial periférica y neuropatía sensorimotora periférica.

2Incluye: dermatitis ampollosa, dermatitis de contacto, dermatitis exfoliativa, erupción medicamentosa, eritema, eritema multiforme, erupción exfoliativa, síndrome de eritrodisestesia palmoplantar, erupción, erupción eritematosa, erupción generalizada, erupción macular, erupción maculopapular, erupción papular, erupción pustular, erupción prurítica, erupción vesicular, exfoliación cutánea y dermatitis de estasis.

Las reacciones adversas clínicamente relevantes (<15%) incluyeron extravasación en el lugar de la infusión (2%).

Estudio EV-201, cohorte 2

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La seguridad de DOVIQEV se evaluó en la cohorte 2 del estudio EV-201 en pacientes con cáncer urotelial localmente avanzado o metastásico ($n = 89$) que recibieron al menos una dosis de DOVIQEV 1,25 mg/kg y habían recibido tratamiento previo con un inhibidor de PD-1 o de PD-L1 y que no podían recibir quimioterapia basada en cisplatino. La mediana de duración de la exposición fue de 5,98 meses (intervalo: 0,3 a 24,6 meses). Se presentaron reacciones adversas serias en el 39% de los pacientes tratados con DOVIQEV.

Ocurrieron reacciones adversas que llevaron a la suspensión permanente en el 20% de los pacientes; la reacción adversa más frecuente ($\geq 2\%$) que llevó a la suspensión fue neuropatía periférica (7%).

Ocurrieron reacciones adversas que llevaron a la interrupción de la dosis en el 60% de los pacientes; las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 3\%$) que llevaron a la interrupción de la dosis fueron neuropatía periférica (19%), erupción (9%), fatiga (8%), diarrea (5%), aumento de la aspartato aminotransferasa (3%) e hiperglucemia (3%).

Ocurrieron reacciones adversas que llevaron a la reducción de la dosis en el 49% de los pacientes; las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 3\%$) que llevaron a la reducción de la dosis fueron neuropatía periférica (19%), erupción (11%) y fatiga (7%).

La Tabla 11 resume las reacciones adversas de todos los grados y de grados 3-4 informadas en los pacientes de la cohorte 2 del estudio EV-201.

Tabla 11. Reacciones adversas informadas en $\geq 15\%$ (todos los grados) o $\geq 5\%$ (grados 3-4) de los pacientes tratados con DOVIQEV en la cohorte 2 del estudio EV-201



Reacción adversa	DOVIQEV n=89	
	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Erupción ¹	66	17
Alopecia	53	0
Piel seca	19	1
Prurito	35	3
Trastornos del sistema nervioso		
Disgeusia	29	0
Neuropatía periférica ²	58	8
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
Anemia	38	11
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
Fatiga	48	11
Trastornos gastrointestinales		
Náuseas	30	1
Diarrea	36	8
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		
Apetito disminuido	40	6
Hiperglucemia	16	9
Trastornos oculares		
Ojo seco	30	0
Exploraciones complementarias		
Disminución de peso	35	1

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



1Incluye: ampolla, conjuntivitis, dermatitis ampollosa, dermatitis exfoliativa generalizada, eczema, eritema, eritema multiforme, intertrigo, síndrome de eritrodisestesia palmoplantar, erupción, erupción eritematosa, erupción macular, erupción maculopapular, erupción papular, erupción vesicular, exfoliación cutánea, estomatitis.

2Incluye: polineuropatía desmielinizante, alteración de la marcha, hipoestesia, disfunción motora, atrofia muscular, debilidad muscular, parestesia, neuropatía motora periférica, neuropatía sensorimotora periférica, parálisis del nervio peroneo, neuropatía sensorial periférica.

Otras reacciones adversas clínicamente significativas (<15%) incluyen: vómitos (13%), aspartato aminotransferasa elevada (12%), aumento de la lipasa (11%), aumento de la alanina aminotransferasa (10%), neumonitis (4%) y extravasación en el lugar de la infusión (1%).

Experiencia de farmacovigilancia

Las siguientes reacciones adversas se identificaron durante el uso de DOVIQEV posterior a la aprobación. Dado que estas reacciones se informan de manera voluntaria en una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar con seguridad la frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al medicamento.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: necrólisis epidérmica, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica, y exantema intertriginoso y flexural simétrico relacionado con el fármaco.

Trastornos de los sistemas linfático y sanguíneo. Neutropenia, neutropenia febril, y disminución del recuento de neutrófilos.

Inmunogenicidad

Como sucede con todas las proteínas terapéuticas, existe un potencial de inmunogenicidad. La detección de la formación de anticuerpos depende, en gran medida, de la sensibilidad y la especificidad del ensayo. Asimismo, la incidencia observada de la positividad de los anticuerpos (incluidos los anticuerpos neutralizantes) en un ensayo puede verse influida por varios factores, como la metodología del ensayo, el manejo de las muestras, el momento en que se toma la muestra, los medicamentos concomitantes y si existe una enfermedad subyacente. Por estos motivos, la comparación de la incidencia de los anticuerpos en los estudios que se describen a continuación con la incidencia de los anticuerpos en otros estudios u otros productos de enfortumab vedotina puede ser engañosa.

Después de la administración de una dosis de DOVIQEV 1,25 mg/kg; 16/590 (2,7%) pacientes tuvieron un resultado positivo de anticuerpos antiterapéuticos (ATA) contra enfortumab vedotina en uno o más momentos posteriores al inicio. Debido a la cantidad limitada de pacientes con anticuerpos contra enfortumab vedotina, no pueden extraerse

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

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

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742 2121

www.invima.gov.co



conclusiones con respecto a un potencial efecto de inmunogenicidad sobre la eficacia, la seguridad o la farmacocinética.

Interacciones:

Efectos de otros fármacos sobre DOVIQEV

Inhibidores potentes del CYP3A4

El uso concomitante con un inhibidor potente del CYP3A4 podría aumentar la exposición a la MMAE no conjugada [consultar Farmacocinética]. Controlar de cerca a los pacientes para detectar signos de toxicidad cuando DOVIQEV se administre de forma concomitante con inhibidores potentes del CYP3A4.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Dosis recomendada

La dosis recomendada de DOVIQEV es 1,25 mg/kg (hasta un máximo de 125 mg para los pacientes de ≥ 100 kg) administrada en una infusión endovenosa durante 30 minutos en los días 1, 8 y 15 de un ciclo de 28 días hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de una toxicidad inaceptable.

Modificaciones de la dosis

Tabla 5. Modificaciones de la dosis

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

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

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742 2121

www.invima.gov.co



Reacción adversa	Gravedad*	Modificación de la dosis*
Reacciones cutáneas <i>[consultar recuadro de advertencia, Advertencias y Precauciones]</i>	Sospecha de síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) o necrólisis epidérmica tóxica (NET).	Suspender inmediatamente, consultar a un especialista para confirmar el diagnóstico. Si no es un SSJ/NET, consulte reacciones cutáneas de grado 3.
	Síndrome de Stevens-Johnson o necrólisis epidérmica tóxica confirmados; reacciones cutáneas de grado 4 o de grado 3 recurrentes	Suspender el uso en forma permanente.
	Reacciones cutáneas grado 3 (grave)	Suspender hasta grado ≤ 1 , luego retomar el tratamiento con el mismo nivel de dosis, o considerar reducir la dosis a un nivel de dosis menos
Hiperglucemia <i>[consultar Advertencias y Precauciones]</i>	Glucemia >250 mg/dL	Suspender hasta que la glucemia elevada haya mejorado hasta ≤ 250 mg/dL, y luego reiniciar el tratamiento con el mismo nivel de dosis.
Neuropatía periférica <i>[consultar Advertencias y Precauciones]</i>	Grado 2	Suspender hasta el grado ≤ 1 y luego reiniciar el tratamiento con el mismo nivel de dosis (si es la primera ocurrencia). En caso de recurrencia, suspender hasta el grado ≤ 1 y luego reiniciar el tratamiento a un nivel de dosis menos.

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



	Grado ≥ 3	Suspender el uso en forma permanente.
--	----------------	---------------------------------------

*El grado 1 es leve, el grado 2 es moderado, el grado 3 es grave y el grado 4 es potencialmente mortal.

Tabla 6. Pauta recomendada para la reducción de la dosis

	Nivel de dosis
Dosis inicial	1,25 mg/kg hasta 125 mg
Primera reducción de la dosis	1,0 mg/kg hasta 100 mg
Segunda reducción de la dosis	0,75 mg/kg hasta 75 mg
Tercera reducción de la dosis	0,5 mg/kg hasta 50 mg

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 allegado mediante radicado No. 20211240073
- Información para prescribir allegada mediante radicado No. 20211240073

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.

3.1.2.3. ANTIVENENO LONOMIC POLIVALENTE

Expediente : 20195639
Radicado : 20201256122 / 20211249503
Fecha : 24/11/2021
Interesado : Instituto Nacional De Salud

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Composición:

Cada 10 mL de antiveneno, neutralizan como mínimo: 3,5 mg de veneno de orugas del género *Lonomia casanarensis* y *Lonomia orientoandensis*, conocidas comúnmente como churruscos, orugas venenosas, gusano, copo, quemador, pringador o hipa.

Forma farmacéutica: Solución inyectable.

Indicaciones:

El antiveneno lonómico polivalente está indicado para el tratamiento del envenenamiento causado por contacto con orugas (*Lepidópteros*) del género *Lonomia* (*L. casanarensis* y *L. orientoandensis*) conocidas comúnmente como churruscos, orugas venenosas, gusano, copo, quemador, pringador a hipa.

Contraindicaciones:

Pacientes con antecedentes alérgicos o de sensibilidad a los sueros heterólogos de origen equino, deben estar bajo estricta observación médica durante la administración del suero antilonómico polivalente.

Precauciones y advertencias:

El antiveneno lonómico debe ser aplicado en infusión intravenosa.

- Debe administrarse solamente cuando el accidente fue ocasionado por orugas del género *Lonomia*,
- No está indicado en accidentes ocasionados por otros animales ponzoñosos.
- Verificar que el contenido del vial sea translúcido y libre de material extraño.
- Conservar a temperaturas entre 2 y 8 °C,
- Manténgase fuera del alcance de los niños,

Reacciones adversas:

Dado que el Antiveneno Lonómico Polivalente del INS, es de origen heterólogo (equino), puede ocasionar las siguientes reacciones adversas tipo A:

a. Reacciones tempranas

Las reacciones tempranas pueden ser desde leves (rubor cutáneo, urticaria, prurito, erupción cutánea, dolor abdominal, diarrea, náusea, vómito, fiebre, escalofrío), moderadas (edema angioneurótico), hasta muy graves, incluyendo tos, disnea, broncoespasmo, estridor e hipotensión o choque, razón por la cual se reitera su uso bajo supervisión médica estricta.

Acta No. 08 de 2022 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Las reacciones son de frecuencia e intensidad variable y pueden ocurrir durante la infusión del antiveneno o las primeras 24 horas después de su aplicación. Se presentan como reacción anafiláctica o anafilactoide; pueden ser graves y requerir tratamiento médico de urgencia (adrenalina, corticosteroides, antihistamínicos, reanimación cardiopulmonar) y vigilancia médica estricta durante su administración; luego, cada hora por 6 horas, y finalmente, cada 6 horas hasta ajustar 24 h.

Como prevención, debe solicitarse información al paciente, o los familiares, sobre antecedentes alérgicos de naturaleza diversa y al uso previo de sueros heterólogos (antiofídico, antitetánico, antirrábico, antiescorpiónico), si la respuesta es afirmativa, se debe considerar la pre-medicación con antihistamínicos y corticosteroides la vigilancia estricta es mandatoria, así como también disponer de los medicamentos mencionados y de equipo de reanimación cardiopulmonar.

b. Reacciones tardías

En general son benignas y ocurren entre 3 y 25 días posteriores a la administración del antiveneno. Se caracterizan por fiebre, urticaria, artralgias, proteinuria, neuropatía, adenomegalia y raramente compromiso renal. Esta es la reacción conocida como “enfermedad del suero” y se sugiere que sea tratada con analgésicos, antihistamínicos y corticosteroides.

Interacciones:

Ninguna medicación concomitante constituye contraindicación para el uso del antiveneno lonómico polivalente; sin embargo, los medicamentos en uso por parte del paciente deben ser informados al médico tratante.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Tratamiento sintomático

El manejo del paciente se centra en tratamiento de soporte de acuerdo a las manifestaciones que presente el paciente. Entre las medidas generales para cualquier tipo de accidente lonómico, se encuentra:

- 1) Lavado del área afectada con agua fría.
- 2) Infiltración local con anestésico tipo lidocaína sin epinefrina.
- 3) Uso de compresas frías locales.
- 4) Elevación del miembro afectado.
- 5) Aplicación de Corticosteroides tópicos (hidrocortisona - dexametasona).
- 6) Uso de Antihistamínicos orales (difenhidramina- hidroxicina)

Tratamiento específico

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La salud
es de todos

Minsalud

El médico tratante debe determinar la severidad del envenenamiento, con base en los signos y síntomas que manifieste el paciente, con el fin de establecer la dosis de antiveneno a administrar:

CLASIFICACIÓN DEL ACCIDENTE LONÓMICO EN CUANTO A GRAVEDAD Y SEROTERAPIA RECOMENDADA		
ESTADO DEL ACCIDENTE	ASPECTOS CLÍNICOS	SEROTERAPIA
Leve	Pacientes con manifestación local y sin alteración de la coagulación o sangrado hasta 72 horas después del accidente, confirmado con la identificación del agente.	Únicamente tratamiento sintomático.
Moderado	Paciente con manifestación local y sistémica: alteración de los tiempos de la coagulación, evidentes como: hemorragias en piel y/o mucosas (gingivorragia, equimosis, hematoma, hematuria), sin alteraciones hemodinámicas (hipotensión, taquicardia o choque) con o sin identificación del agente.	Cinco (5) ampollas de Antiveneno Lonómico Polivalente (Suero Antilonómico).
Grave	Pacientes con alteración de los tiempos de la coagulación, hematomas de aparición espontánea, hemorragias en vísceras (epistaxis, hematemesis, enterorragia, hematuria, ginecorragia, hemorragia pulmonar o intracraneana), con alteraciones hemodinámicas y/o falla multiorgánica, con o sin identificación del agente.	Diez (10) ampollas de Antiveneno Lonómico Polivalente (Suero Antilonómico).

Adaptación INS de: (1); (2)

La dosis a utilizar será la misma para niños y adultos. El objetivo del tratamiento es neutralizar la mayor cantidad posible de veneno circulante, independiente del peso del paciente. La solución a administrar debe prepararse diluyendo el contenido completo de cinco viales, en un bolo de solución salina (adultos 250mL y para niños 100mL) haciendo la aplicación por infusión intravenosa. El suero diluido debe ser administrado en goteo a 10 gotas por minuto; si en 15 minutos no hay reacciones adversas, se completa la dosis establecida en goteo rápido (5 viales en 1 hora; 10 viales en 1 hora y 30 minutos), con estricta vigilancia médica y de enfermería. Observar la posible sobrecarga de volumen en los niños y en pacientes con insuficiencia cardíaca o renal.

El resultado del tratamiento con la administración de las dosis recomendadas del suero antilonómico es más eficiente cuanto más precozmente se administre.

El éxito del tratamiento depende de la atención médica oportuna y adecuada que reciba el paciente, acorde a la cantidad de orugas con las que estuvo en contacto y su estado de salud al momento del accidente.

Condición de venta: Venta libre

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021014440 emitido mediante Acta No. 08 de 2021 numeral 3.1.2.4, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

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

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742 2121

www.invima.gov.co





- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 20211249503

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado en respuesta a los requerimientos emitidos en el Acta No. 08 de 2021, numeral 3.1.2.4., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar por aspectos de calidad que se detallarán en el acto administrativo.

3.2. MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS COMPETIDORES (Registro Sanitario Nuevo)

3.2.1. PEGISTRIM® PEGFILGRASTIM 6MG/0.6ML SOLUCIÓN INYECTABLE

Expediente : 20213795
Radicado : 20211220995
Fecha : 20/10/2021
Interesado : Xinetix Pharma S.A.S.

Composición:

Cada 0,6 ml contiene 6 mg de Pegfilgrastim

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Reducción de la duración de la neutropenia y de la incidencia de neutropenia febril en pacientes con tumores malignos tratados con quimioterapia citotóxica (con excepción de leucemia mieloide crónica y síndromes mielodisplásicos).

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a pegfilgrastim, filgrastim, proteínas producidas en E. coli o a los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Datos clínicos obtenidos a partir de un número limitado de pacientes sugieren que pegfilgrastim tiene un efecto comparable a filgrastim en el tiempo de recuperación de la neutropenia grave en pacientes con leucemia mieloide aguda de novo. Sin embargo, no se han establecido los efectos a largo plazo de pegfilgrastim en la leucemia mieloide aguda; por lo tanto, se debe usar con precaución en esta población de pacientes.

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Los factores estimulantes de colonias de granulocitos pueden estimular el crecimiento de células mieloides in vitro y podrían observarse efectos similares en algunas células no mieloides in vitro.

No se ha investigado la seguridad y eficacia de pegfilgrastim en pacientes con síndrome mielodisplásico, leucemia mieloide crónica, ni en pacientes con leucemia mieloide aguda (LMA) secundaria; por lo tanto, no debe utilizarse en estos pacientes. Se debe tener especial precaución al distinguir el diagnóstico de la transformación blástica de la leucemia mieloide crónica de una leucemia mieloide aguda.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de pegfilgrastim administrado en pacientes menores de 55 años con leucemia mieloide aguda de novo con citogenética t(15;17). No se ha investigado la seguridad y eficacia de pegfilgrastim en pacientes tratados con dosis altas de quimioterapia.

Este medicamento no debe utilizarse para incrementar las dosis de la quimioterapia citotóxica por encima de los regímenes posológicos establecidos.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas más comúnmente fueron dolor óseo (muy frecuente $\geq 1/10$) y dolor musculoesquelético (frecuente). El dolor óseo fue mayoritariamente de gravedad leve a moderada, pasajero y en la mayoría de los pacientes se controló con analgésicos comunes.

En tratamientos iniciales o de seguimiento con pegfilgrastim, se han reportado reacciones de hipersensibilidad, incluyendo erupciones cutáneas, urticaria, angioedema, disnea, eritema, rubor e hipotensión (poco frecuente $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$).

Se ha notificado de forma poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/1.00$) síndrome de fuga capilar, que puede poner en peligro la vida si se retrasa el tratamiento, en pacientes con cáncer sometidos a quimioterapia tras la administración de factores estimuladores de colonias de granulocitos.

Se han notificado casos poco frecuentes, pero generalmente asintomáticos de esplenomegalia y casos muy raros de ruptura esplénica, incluidos algunos casos fatales, tras la administración de pegfilgrastim.

Se han notificado poco frecuentemente reacciones adversas pulmonares incluyendo neumonía intersticial, edema pulmonar, infiltraciones y fibrosis pulmonares. Casos poco

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



frecuentes han resultado en insuficiencia respiratoria o en el Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda (SDRA), potencialmente mortal.

Se han notificado casos aislados de crisis de células falciformes en pacientes con rasgo de células falciformes o anemia de células falciformes.

Se han notificado con poca frecuencia casos de síndrome de Sweet, aunque en algunos casos las enfermedades hematológicas subyacentes pueden estar relacionadas con su aparición.

Se han notificado eventos poco frecuentes de acontecimientos de vasculitis cutánea en pacientes tratados con pegfilgrastim. Se desconoce el mecanismo de aparición de vasculitis en pacientes que reciben pegfilgrastim.

Se han producido reacciones en el sitio de inyección, incluyendo eritema en el sitio de inyección (poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $<1/100$)), así como dolor en el sitio de la inyección (eventos comunes $\geq 1/100$ a $<1/10$) en el tratamiento inicial o subsiguiente con pegfilgrastim. Se han notificado casos comunes ($\geq 1/100$ a $<1/10$) de leucocitosis (recuento de glóbulos blancos $>100 \times 10^9/l$).

En los pacientes tratados con pegfilgrastim después de la quimioterapia citotóxica, fueron poco frecuentes los aumentos de leves a moderados reversibles, y sin efectos clínicos asociados, del ácido úrico y de la fosfatasa alcalina; fueron poco frecuentes los aumentos de leves a moderados, reversibles y sin efectos clínicos asociados del lactato deshidrogenasa.

Se observó muy frecuentemente náusea y cefalea en los pacientes tratados con quimioterapia.

Se han notificado poco frecuentemente elevaciones en las pruebas de la función hepática de ALT (alanina aminotransferasa) o AST (aspartato aminotransferasa), en pacientes que habían recibido tratamiento con pegfilgrastim después de la quimioterapia citotóxica. Estas elevaciones son transitorias y vuelven al estado basal. Se han notificado casos frecuentes de trombocitopenia.

Se han notificado casos de síndrome de fuga capilar en el entorno poscomercialización con el uso de factores estimuladores de colonias de granulocitos. Estos casos ocurrieron generalmente en pacientes con enfermedades neoplásicas malignas avanzadas, sepsis, que tomen múltiples medicamentos de quimioterapia o sometidos a aféresis.

Población pediátrica

La experiencia en niños es limitada. Se ha observado mayor frecuencia de reacciones adversas graves en niños más jóvenes, entre 0-5 años (92%) comparado con niños de

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



mayor edad entre 6-11 años y 12-21 años respectivamente (80% y 67%), y adultos. La reacción adversa más frecuente notificada fue dolor óseo.

Uso en Pacientes de Edad Avanzada

De los 932 pacientes con cáncer que recibieron pegfilgrastim en estudios clínicos, 139 (15%) eran mayores de 65 años y 18 (2%) eran mayores de 75 años. No se observaron diferencias generales en la seguridad o efectividad entre pacientes mayores de 65 años y los pacientes más jóvenes.

Interacciones:

Debido a la potencial sensibilidad a la quimioterapia citotóxica de las células mieloides en rápida división, pegfilgrastim debe administrarse a partir de las 24 horas después de la administración de la quimioterapia citotóxica. En los estudios clínicos pegfilgrastim se administró de forma segura 14 días antes de la quimioterapia. La administración simultánea de pegfilgrastim con fármacos quimioterapéuticos no ha sido evaluada en pacientes. En modelos animales la administración simultánea de pegfilgrastim y 5- fluorouracilo (5-FU) u otras antimetabolitos ha mostrado potenciar la mielosupresión. En los ensayos clínicos no se ha investigado específicamente las posibles interacciones con otros factores de crecimiento hematopoyéticos o con citocinas.

No se ha investigado específicamente la posibilidad de interacción con el litio, que también estimula la liberación de los neutrófilos. No hay evidencia de que dicha interacción sea nociva.

La seguridad y eficacia de pegfilgrastim no han sido evaluadas en pacientes tratados con fármacos quimioterapéuticos de acción mielosupresora retardada, p. ej.: nitrosoureas.

No se han realizados estudios específicos de interacción o metabolismo, sin embargo, los ensayos clínicos no han indicado ninguna interacción entre pegfilgrastim y cualquier otro medicamento.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento con pegfilgrastim debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en oncología y/o hematología.

Posología

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La salud
es de todos

Minsalud

La dosis recomendada de pegfilgrastim es de 6 mg (una jeringa prellenada) por cada ciclo de quimioterapia, administrado a partir de las 24 horas después de la quimioterapia citotóxica.

Método de administración

Pegfilgrastim se administra en inyección subcutánea. Las inyecciones se deben administrar en el muslo, abdomen o en la parte superior del brazo. Para las instrucciones sobre la manipulación del medicamento antes de la administración.

Pacientes con insuficiencia renal

No se recomienda modificar la dosis en pacientes con insuficiencia renal, incluyendo aquellos con insuficiencia renal crónica terminal

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 allegado mediante radicado No. 20211220995
- Información para prescribir allegada mediante radicado No. 20211220995

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar información de resultados de eficacia del estudio LRP/PegGCSF/2016/004 (con pacientes con cáncer de mama), ya que presenta información circunscrita a datos de inmunogenicidad y seguridad.

En cuanto a la información farmacológica, la Sala recomienda al interesado que complete el ítem de advertencias y precauciones, como fue aprobado en el Acta 10 de 2021 numeral 3.6.25 para el producto Neupogen.

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

Adicionalmente, la Sala considera que revisada la versión 1.0 del PGR del producto PEGISTRIM, se solicita al interesado:

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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





La salud
es de todos

Minsalud

- Fortalecer el plan de gestión del riesgo con estrategias de farmacovigilancia activa que contemple la monitorización de los riesgos descritos, con el fin de proteger y promover la salud de la población.
- Corregir campos en el formato de presentación, como errores de medicación, riesgos identificados y riesgos potenciales e información faltante ya que no coinciden con lo expresado en el plan de gestión de riesgos presentado.

3.2.2. LIV-GAMMA® SN INJECTION INMUNOGLOBULINA G HUMANA NORMAL 50MG SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN

Expediente : 20218803
Radicado : 20211285061
Fecha : 16/12/2021
Interesado : SK Plasma CO. LTD.

Composición:

Inmunoglobulina G Humana Normal 50mg

Forma farmacéutica: Solución para perfusión

Indicaciones:

Agammaglobulinemia o hipogammaglobulinemia

Terapia de combinación con antibióticos para tratar enfermedades infecciosas graves

Púrpura trombocitopénica idiopática (en pacientes que no responden a otros medicamentos, con alto riesgo de hemorragia y que necesitan un control temporal de episodios hemorrágicos, tal como procedimientos quirúrgicos o partos)

Síndrome de Guillain-Barré (polineuropatía desmielinizante subaguda)

Enfermedad de Kawasaki (para la prevención de complicaciones de la arteria coronaria)

Contraindicaciones:

Pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a los componentes de este medicamento

Pacientes con antecedentes de choque provocado por los componentes de este medicamento

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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





Pacientes con hipersensibilidad a las inmunoglobulinas (especialmente pacientes con anticuerpos anti-IgA)

Precauciones y advertencias:

Advertencias

Dado que este medicamento se produce a partir de plasma sanguíneo humano, con el nivel actual de la tecnología científica, no se puede excluir el riesgo de infección por virus de transmisión hemática u otros tipos de agentes infecciosos (teóricamente la ECJ). En consecuencia, se recomienda a los pacientes hemofílicos o con funciones inmunitarias muy bajas la vacunación adecuada, como la vacuna contra la hepatitis A. Al administrar el medicamento, los médicos deben vigilar periódicamente cualquier signo de infección, ya que la sangre humana se utiliza como fuente del medicamento, por lo que no se puede excluir totalmente la posibilidad de infección. Por este motivo, los médicos deben explicar plenamente los riesgos y minimizar la administración a los pacientes después de una cuidadosa revisión de su condición.

El riesgo de trombosis debido a la administración no se puede excluir por completo, y podría presentarse independientemente del factor de riesgo y la vía de administración. En caso de pacientes con riesgo de trombosis (pacientes geriátricos, estado de inmovilidad a largo plazo, estados de hipercoagulabilidad, antecedentes de trombosis venosa o arterial, uso de estrógenos, cateterización venosa central, hiperviscosidad y cardiopatía), debe administrarse cuidadosamente con la menor concentración a la menor velocidad de administración. Además, el paciente debe beber suficiente agua antes de la administración. Después de la administración, se debe vigilar el estado del paciente y cualquier síntoma trombotico, incluyendo la evaluación de la viscosidad sanguínea del paciente.

Precauciones

Pacientes con deficiencia de inmunoglobulina A (IgA) (puede presentarse hipersensibilidad en pacientes con anticuerpos anti IgA)

Pacientes con insuficiencia renal (Existe el riesgo de que este medicamento agrave la función renal)

Pacientes con anemia hemolítica o hemorrágica (Existe la posibilidad de infección por parvovirus humano B19. En caso de infección, pueden presentarse respuestas sistémicas agudas junto con pirexia y anemia aguda grave)

Pacientes inmunodeficientes o inmunocomprometidos (Existe la posibilidad de infección por parvovirus humano B19. En caso de infección, puede presentarse anemia prolongada)

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Pacientes con trastornos cerebrales/cardiovasculares con antecedentes de dichas enfermedades (En el caso de pacientes geriátricos o los que padecen cardiopatías isquémicas, cardiopatías, accidentes cerebrovasculares, lesiones vasculares o antecedentes de dichas enfermedades, el medicamento podría causar trombosis tal como infarto cerebral o infarto de miocardio debido al aumento de la viscosidad sanguínea provocada por una dosis elevada)

Pacientes con alta posibilidad de presentar tromboembolismo (En el caso de pacientes geriátricos o los que padecen cardiopatías isquémicas, cardiopatías, accidentes cerebrovasculares, lesiones vasculares o antecedentes de dichas enfermedades, el medicamento podría causar tromboembolismo tal como infarto cerebral o infarto de miocardio debido al aumento de la viscosidad sanguínea provocada por una dosis elevada)

Pacientes con función cardiaca disminuida (una dosis elevada podría desencadenar o empeorar la insuficiencia cardiaca)

Reacciones adversas:

Choque: Los pacientes pueden presentar síntomas de choque. Cuando se observen síntomas como disnea, sibilancias, dolor torácico, disminución de la tensión arterial y acrotismo, suspender inmediatamente la administración y aplicar un tratamiento adecuado como 0.1-0.5ml de epinefrina (1:1,000) o cortisona.

Reacciones a la infusión: Algunas reacciones adversas (por ejemplo, cefalea, eritema, escalofríos, mialgia, sibilancias, taquicardia, dolor lumbar, náuseas e hipotensión) pueden estar relacionadas con la velocidad de infusión. En un estudio clínico de intervención realizado en pacientes con púrpura trombocitopénica idiopática (n=37), las reacciones a la infusión a las 72 horas siguientes a la administración de Liv-Gamma SN Injection fueron cefalea (13 casos), mialgia (8 casos), mareo (5 casos), pirexia (3 casos), urticaria (3 casos), náuseas (3 casos), fatiga (2 casos), prurito (2 casos), etc.

Sistema circulatorio: Una infusión rápida podría reducir la tensión arterial. (Se debe prestar atención a los pacientes con hipo y agammaglobulinemia)

Hígado: Los pacientes pueden presentar dishepatía e ictericia acompañada de un aumento notable de ALT/AST. Deben tomarse medidas adecuadas cuando se identifiquen anomalías con exámenes minuciosos.

Riñón: Se han reportado casos de insuficiencia renal aguda. Por lo tanto, los niveles de deshidratación se deben identificar antes de la administración. Interrumpir la administración y tomar las medidas adecuadas cuando se observen síntomas como disminución de la masa urinaria, aumento de la creatinina y aumento del BUN. Además, en los pacientes con

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



mayor riesgo de sufrir insuficiencia renal aguda, el volumen y la velocidad de infusión deben reducirse en la medida de lo posible.

Sistema nervioso central: Se han reportado casos de meningitis aséptica (rigidez de nuca, pirexia, cefalea, náuseas, vómitos o coma) debido a la infusión de dosis altas. En este caso, interrumpir la administración y tomar las medidas adecuadas cuando se observen dichos síntomas.

Sistema sanguíneo: El paciente debe ser vigilado cuidadosamente ya que la administración puede causar trombocitopenia. En los casos de trombocitopenia, se debe aplicar un tratamiento adecuado.

Otros: Se puede experimentar somnolencia, escalofríos, dolor torácico, lumbalgia, dolor de glúteos y ansiedad

Interacciones:

Dado que este medicamento inyectado a los pacientes puede perjudicar la eficacia de las vacunas atenuadas (es decir, vacuna contra el sarampión, las paperas, la rubeola, la varicela, etc.), la vacunación debe posponerse al menos 3 meses después de la administración. En caso de que el medicamento se haya administrado a los 14 días después de la vacunación, se recomienda volver a vacunarse al menos 3 meses después de la administración del medicamento. Además, en los casos de vacunación después del tratamiento con dosis altas (más de 200 mg/kg) en pacientes con púrpura trombocitopénica idiopática y enfermedad de Kawasaki, en teoría, la vacunación con virus atenuados debe posponerse más de 6 meses. (En caso de bajo riesgo de infección por sarampión, la vacunación contra el sarampión debe posponerse más de 11 meses)

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Agammaglobulinemia o hipogammaglobulinemia

La dosis recomendada es de 200-600 mg/kg como dosis única cada tres o cuatro semanas mediante infusión intravenosa por goteo o por inyección intravenosa directa.

Terapia de combinación con antibióticos para tratar enfermedades infecciosas graves.

La dosis recomendada es de 2,500 a 5,000 mg/kg en adultos y de 50 a 150 mg/kg en pacientes pediátricos como dosis única mediante infusión intravenosa por goteo o por inyección intravenosa directa.

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La salud
es de todos

Minsalud

Púrpura trombocitopénica idiopática

La dosis recomendada es de 200-400 mg/kg/día. Si los síntomas no mejoran en un plazo de cinco días de tratamiento, interrumpir el medicamento.

4. Síndrome de Guillain-Barré

La dosis recomendada es de 400 mg/kg/día durante cinco días.

Enfermedad de Kawasaki

Liv-Gamma SN Injection debe administrarse vía intravenosa por goteo.

Hay dos programas de tratamiento alternativos:

- 400 mg/kg/día durante cinco días
- 2,000 mg/kg como dosis única

Dependiendo de las situaciones clínicas, se puede considerar el ajuste de la dosis.

Se recomienda iniciar la administración a los siete días después de la manifestación de la enfermedad de Kawasaki. En caso de que se administre una dosis de 2,000 mg/kg, se recomienda la siguiente velocidad de infusión, pero también se recomienda la infusión durante 12 horas por goteo intravenoso.

Velocidad de infusión

La velocidad de infusión inicial recomendada es de 0.01-0.02 ml/kg/min durante 30 minutos (por ejemplo, 0.6 1.2 ml/min en el caso de un paciente con un peso corporal de 60 kg). Si el paciente tolera bien la infusión, la velocidad puede incrementarse gradualmente hasta un máximo de 0.06 ml/kg/min. Vigilar el estado del paciente durante toda la infusión. Reducir la velocidad de infusión o interrumpirla si se presentan reacciones adversas.

Condición de venta: Venta con formula medica

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. 20211285061
- Información para prescribir allegada mediante radicado No. 20211285061

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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





La salud
es de todos

Minsalud

Revisora encuentra que el interesado incluye la indicación ***“Terapia de combinación con antibióticos para tratar enfermedades infecciosas graves”***, la cual no ha sido aprobada, por lo cual recomienda que debe retirarla o aportar la información clínica que la soporte.

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

3.2.3 AUDEXA® RITUXIMAB 100MG/10ML CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN

Expediente : 20217110
Radicado : 20211253239
Fecha : 29/11/2021
Interesado : Farma De Colombia S.A.S.
Composición:

- Cada concentrado para solución para infusión contiene 10 mg/ml de Rituximab

Forma farmacéutica: Concentrado para solución para perfusión

Indicaciones:

Linfoma no Hodgkin (LNH)

AUDEXA® es un anticuerpo citolítico dirigido a las células CD-20 indicado para el tratamiento de:

- Pacientes con LNH de células B CD20 positivo de bajo grado o folicular recidivante o resistente.
- Pacientes no tratados previamente con LNH de células B folicular CD20 positivo en estadio III-IV, en combinación con quimioterapia de primera línea y en pacientes que logran una respuesta completa o parcial a un producto de rituximab en combinación con quimioterapia, como terapia de mantenimiento de agente único.
- Pacientes con LNH de células B CD20 positivo de bajo grado, que no progresa (incluida la enfermedad estable) como agente único después de la quimioterapia de primera línea con ciclofosfamida, vincristina y prednisona (CVP).
- Pacientes no tratados previamente con LNH de células B grandes difuso CD20 positivo en combinación con CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona) u otros regímenes de quimioterapia basados en antraciclinas.

Leucemia Linfocítica crónica (LLC):

AUDEXA® está indicado en combinación con la fludarabina y la ciclofosfamida (FC), para

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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





La salud
es de todos

Minsalud

el tratamiento de pacientes con LLC CD20 positivo en recidiva/resistente y sin tratamiento previo.

Artritis reumatoide (AR):

AUDEXA® en combinación con el metotrexato está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con AR activa de moderada a grave, que han tenido una respuesta inadecuada o intolerancia a una o más terapias de antagonistas del factor de necrosis tumoral (TNF). Se ha demostrado que Audexa reduce la tasa de progresión del daño articular medido por rayos X cuando se administra en combinación con metotrexato.

Granulomatosis con poliangeítis (Wegener) (GPA) y poliangeítis microscópica (PAM)

AUDEXA® en combinación con glucocorticoides, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos de 2 años o más con granulomatosis activa grave con poliangeítis (GPA, también conocida como granulomatosis de Wegener) y poliangeítis microscópica (PAM).

Contraindicaciones:

AUDEXA® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al rituximab, a cualquier componente del producto o a las proteínas murinas.

Cualquier otro excipiente de la fórmula.

Contraindicaciones para su administración en artritis reumatoide, Vasculitis activa grave asociada a ANCA.

Hipersensibilidad al principio activo o a las proteínas murinas, o a cualquiera de los otros excipientes de la fórmula.

Infecciones activas y severas.

Pacientes en un estado de inmunocompromiso severo.

Insuficiencia cardíaca severa (Clase IV de la NYAH (Asociación del Corazón de New York) o enfermedad cardíaca no controlada y severa.

Precauciones y advertencias:

General

AUDEXA® es un producto biosimilar del MabThera®. AUDEXA® no es intercambiable ni sustituible automáticamente con Mabthera®.

Para mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre comercial y el número de lote del producto administrado deben registrarse (o indicarse) claramente en el expediente o historia clínica del paciente.

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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

invima
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos



Pacientes con Linfoma no Hodgkin y Leucemia Linfocítica Crónica

Reacciones relacionadas con la infusión

El rituximab está asociado con reacciones relacionadas a la infusión, que pueden estar relacionadas con la liberación de citoquinas y/u otros mediadores químicos. El síndrome de liberación de citoquinas puede ser clínicamente indistinguible de las reacciones de hipersensibilidad aguda.

Se han notificado reacciones graves relacionadas con la infusión (IRRs) con resultados fatales durante el uso post-comercialización. Las IRRs graves, generalmente se suelen manifestar dentro de los 30 minutos a 2 horas después de iniciar la primera infusión de rituximab; se caracterizan por eventos pulmonares e incluían, en algunos casos, lisis tumoral rápida y características del síndrome de lisis tumoral además de fiebre, escalofríos, rigidez, hipotensión, urticaria, angioedema y otros síntomas. Los pacientes con una elevada carga tumoral o con un número elevado ($> 25 \times 10^9/L$) de células malignas circulantes, como los pacientes con LLC y Linfoma de Células del Manto, pueden tener un mayor riesgo de desarrollar reacciones de IRRs. Los síntomas de la reacción a la infusión suelen ser reversibles con la interrupción de la infusión. Se recomienda el tratamiento de los síntomas relacionados con la infusión con difenhidramina y paracetamol/acetaminofén. Puede indicarse un tratamiento adicional con broncodilatadores o solución salina intravenosa. En la mayoría de los casos, la infusión se puede reanudar con una reducción del 50% en la velocidad (por ejemplo, de 100 mg/hora a 50 mg/hora) cuando los síntomas se hayan resuelto por completo. La mayoría de los pacientes que han experimentado IRRs que no ponen en peligro su vida, han podido completar el ciclo completo de tratamiento con el rituximab. El tratamiento adicional de los pacientes después de la resolución completa de los signos y síntomas, rara vez ha dado lugar a repetidas veces a IRRs graves. Los pacientes con un número elevado ($> 25 \times 10^9/L$) de células malignas circulantes o con una carga tumoral alta, como los pacientes con LLC y linfoma de células del manto, que pueden tener un mayor riesgo de sufrir IRRs especialmente graves, solo deben ser tratados con extrema precaución.

Estos pacientes deben ser monitoreados muy estrechamente durante la primera infusión. Se debe considerar el uso de una velocidad de infusión reducida para la primera infusión en estos pacientes o una dosificación dividida durante dos días durante el primer ciclo y cualquier ciclo posterior si el recuento de linfocitos sigue siendo $> 25 \times 10^9/L$.

Reacciones de hipersensibilidad/anafilaxia

Se ha notificado de reacciones anafilácticas y otras reacciones de hipersensibilidad tras la administración intravenosa de proteínas a los pacientes. La epinefrina (adrenalina), los antihistamínicos y los glucocorticoides deben de estar disponibles para su uso inmediato en caso de una reacción de hipersensibilidad al rituximab IV.

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Eventos pulmonares

Los eventos pulmonares han incluido hipoxia, infiltración pulmonar e insuficiencia respiratoria aguda. Algunos de estos eventos han estado precedidos de broncoespasmo y disnea severa. En algunos casos, los síntomas empeoraron con el tiempo; mientras que en otros la mejoría inicial fue seguida por un deterioro clínico. Por lo tanto, los pacientes que experimenten eventos pulmonares u otros síntomas graves relacionados con la infusión, deben ser monitoreados estrechamente hasta que se produzca la resolución completa de sus síntomas. Los pacientes con antecedentes de insuficiencia pulmonar o aquellos con infiltración tumoral pulmonar pueden correr un mayor riesgo de tener un mal pronóstico y deben ser tratados con mayor precaución. La insuficiencia respiratoria aguda puede estar acompañada de eventos como la infiltración intersticial pulmonar o un edema, visible en una radiografía de tórax. El síndrome generalmente suele manifestarse en el plazo de una o dos horas después de iniciar la primera infusión. A los pacientes que experimenten eventos pulmonares graves se les debe interrumpir la infusión inmediatamente y deben recibir un tratamiento sintomático agresivo.

Lisis tumoral rápida

El rituximab media la lisis rápida de las células CD20 positivas benignas y malignas. Se ha informado de la aparición de signos y síntomas (p. ej., Hiperuricemia, hiperpotasemia, ipocalcemia, hiperfosfatemia, insuficiencia renal aguda, LDH elevada) compatibles con el síndrome de lisis tumoral (TLS); después de la primera infusión de rituximab en pacientes con un elevado número de linfocitos malignos circulantes. Se debe considerar la profilaxis del TLS en pacientes con riesgo de desarrollar lisis tumoral rápida (p. ej., Pacientes con una carga tumoral alta o con un número elevado [$> 25 \times 10^9/L$] de células malignas circulantes, como pacientes con LLC o Linfoma de células del manto). Estos pacientes deben ser objeto de un seguimiento minucioso y de una vigilancia de laboratorio adecuado. Se debe proporcionar una terapia médica apropiada a los pacientes que desarrollen signos y síntomas compatibles con una rápida lisis tumoral. Después del tratamiento y la completa resolución de los signos y síntomas, se ha administrado posteriormente la terapia con rituximab junto con la terapia profiláctica para el TLS en un número limitado de casos.

Cardiovascular

Dado que puede producirse hipotensión durante la infusión de rituximab, se debe considerar la posibilidad de suspender los medicamentos antihipertensivos 12 horas antes de la infusión de rituximab y durante la misma. Se han producido angina de pecho o arritmia cardíaca, como aleteo y fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca o infarto de miocardio en pacientes tratados con rituximab. Por lo tanto, los pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca deben ser monitoreados estrechamente.

Monitoreo de hemogramas

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Aunque rituximab no es mielosupresor en la monoterapia, se debe tener precaución al considerar el tratamiento de pacientes con recuentos de neutrófilos $<1,5 \times 10^9/L$ y/o recuentos de plaquetas $<75 \times 10^9/L$; ya que la experiencia clínica con estos pacientes es limitada. El rituximab se ha utilizado en pacientes que se sometieron a un trasplante autólogo de médula ósea y en otros grupos de riesgo con una presunta reducción de la función de la médula ósea sin inducir mielotoxicidad.

Se debe considerar la necesidad de realizar regularmente un recuento sanguíneo completo, incluidos el recuento de plaquetas, durante la monoterapia con rituximab. Cuando se administra el rituximab en combinación con la quimioterapia CHOP o con CVP; se deben realizar hemogramas completos regulares de acuerdo con la práctica médica habitual.

Infecciones

El tratamiento con el rituximab no debe iniciarse en pacientes con infecciones activas graves.

Infecciones por hepatitis B

Se han notificado casos de reactivación de la hepatitis B, incluidos informes de hepatitis fulminante, algunos de los cuales fueron mortales, en sujetos que recibieron rituximab IV; aunque la mayoría de estos sujetos también estuvieron expuestos a quimioterapia citotóxica. Los informes son confusos tanto por el estado de la enfermedad subyacente como por la quimioterapia citotóxica.

La detección del virus de hepatitis B (HBV) debe ser realizado en todos los pacientes, antes de iniciar el tratamiento con rituximab. Como mínimo, esto debe incluir el estado de HBsAg y el estado de HBcAb. Estos se pueden complementar con otros marcadores apropiados según las directrices locales. Los pacientes con hepatitis B activa no deben recibir tratamiento con rituximab. Los pacientes con serología de hepatitis B positiva deben consultar a expertos en enfermedades hepáticas antes de comenzar el tratamiento y deben ser monitoreados y manejados siguiendo los estándares médicos locales para prevenir la reactivación de la hepatitis B.

Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (PML)

Se han notificado casos de PML durante el uso de rituximab IV en LNH y en LLC. La mayoría de los pacientes habían recibido rituximab IV en combinación con quimioterapia o como parte de un trasplante de células madre hematopoyéticas. Los médicos que tratan a pacientes con LNH y con LLC, deben considerar la PML en el diagnóstico diferencial de los pacientes que reportan síntomas neurológicos y la consulta con un neurólogo debe considerarse como clínicamente indicada.

Reacciones cutáneas

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Se han notificado reacciones cutáneas graves como la Necrólisis Epidérmica Tóxica y el Síndrome de Stevens-Johnson, algunas con resultados fatales. En caso de que se produzca un evento de este tipo con una presunta relación con el rituximab, se debe interrumpir el tratamiento de forma permanente.

Inmunización

No se ha estudiado la seguridad de la inmunización con vacunas de virus vivos, después del tratamiento con el rituximab y no se recomienda la vacunación con vacunas de virus vivos.

Los pacientes tratados con rituximab pueden recibir vacunas inactivadas. Sin embargo, con las vacunas no vivas, los índices de respuesta pueden reducirse. En un estudio no aleatorio, los pacientes con LNH de bajo grado que sufrieron recidiva y que recibieron monoterapia con rituximab en comparación con los controles sanos no tratados, tuvieron una menor tasa de respuesta a la vacunación con el antígeno de la vacuna anti-tetánica (16% vs 81%) y el neoantígeno de la hemocianina de lapa californiana (KLH) (4% vs 76% cuando se evaluó para un aumento de >2 veces el título de anticuerpos).

Los títulos medios de anticuerpos preterapéuticos contra un panel de antígenos *Streptococcus pneumoniae*, influenza A, paperas, rubéola, varicela), se mantuvieron durante al menos 6 meses después del tratamiento con el rituximab.

Pacientes con Artritis reumatoide (AR), Granulomatosis con poliangieítis (Wegener) (GPA) y Poliangieítis Microscópica (PAM):

No se ha establecido la eficacia y la seguridad del rituximab para el tratamiento de enfermedades autoinmunes distintas de la Artritis reumatoide, Granulomatosis con Poliangieítis (de Wegener) y Poliangieítis Microscópica.

Reacciones relacionadas con la infusión

El rituximab está asociado con reacciones relacionadas con la infusión (IRRs), que pueden estar relacionadas con la liberación de citoquinas y/u otros mediadores químicos.

Antes de cada infusión de rituximab siempre debe administrarse la premedicación consistente con un analgésico/antipirético y un antihistamínico. En el caso de los pacientes con AR, también se debe administrar la premedicación con glucocorticoides IV antes de cada infusión de rituximab; con el fin de reducir la frecuencia y la gravedad de las IRRs.

En el caso de los pacientes con AR, la mayoría de los eventos relacionados con la infusión que se notificaron en los ensayos clínicos, fueron de gravedad leve a moderada.

Se han notificado IRRs graves con desenlace mortal en el entorno poscomercialización. Los pacientes con afecciones cardíacas preexistentes y aquellos que hayan experimentado

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



reacciones adversas cardiopulmonares previas, deben ser vigilados estrechamente. Los síntomas más comunes fueron: dolor de cabeza, prurito, irritación de garganta, rubor, erupción cutánea, urticaria, hipertensión y pirexia. En general, la proporción de pacientes que experimentaban alguna reacción a la infusión era mayor después de la primera infusión de cualquier ciclo de tratamiento que después de la segunda infusión. Las infusiones posteriores de rituximab fueron mejor toleradas por los pacientes que la infusión inicial. Menos del 1% de los pacientes experimentaron IRRs graves y la mayoría de ellas se registraron durante la primera infusión del primer ciclo.

Las reacciones notificadas fueron generalmente reversibles con una reducción en la velocidad o interrupción de la infusión de rituximab y la administración de un antipirético, un antihistamínico y ocasionalmente oxígeno, solución salina intravenosa, broncodilatadores o glucocorticoides según sea necesario. Dependiendo de la gravedad de las IRRs y de las intervenciones necesarias, interrumpir de forma temporal o permanente el rituximab. En la mayoría de los casos, la infusión se puede reanudar con una reducción del 50% en la velocidad (p. ej., de 100 mg/hora a 50 mg/hora) cuando los síntomas se hayan resuelto por completo.

Las reacciones relacionadas con la infusión en los pacientes con GPA y PAM fueron similares a las observadas en los pacientes con AR en los ensayos. En el caso de los pacientes con GPA y PAM, se administró el rituximab IV en combinación con altas dosis de glucocorticoides, que puede reducir la incidencia y la gravedad de estos eventos.

Reacciones de hipersensibilidad/anafilaxia

Se han notificado de reacciones anafilácticas y otras reacciones de hipersensibilidad tras la administración de proteínas intravenosas a los pacientes. Los medicamentos para el tratamiento de las reacciones de hipersensibilidad (p. ej., la epinefrina (adrenalina), los antihistamínicos y los glucocorticoides) deben estar disponibles para su uso inmediato en caso de que se produzca una reacción alérgica durante la administración de rituximab.

Cardiovascular

Dado que puede producirse hipotensión durante la infusión de rituximab, se debe considerar la posibilidad de suspender los medicamentos antihipertensivos 12 horas antes de la infusión de rituximab.

En pacientes tratados con rituximab se han producido angina de pecho, arritmias cardíacas como aleteo auricular y fibrilación, insuficiencia cardíaca o infarto de miocardio. Por lo tanto, los pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca deben ser monitoreados estrechamente.

Infecciones

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Con base en el mecanismo de acción del rituximab y del conocimiento de que las células B desempeñan un papel importante en el mantenimiento de la respuesta inmunológica normal, los pacientes pueden tener un mayor riesgo de infección después de la terapia con rituximab. El rituximab no debe ser administrado a pacientes con una infección activa o a los pacientes gravemente inmunosuprimidos (por ejemplo, cuando los niveles de CD4 o CD8 son muy bajos). Los médicos deben actuar con precaución cuando consideren la posibilidad de utilizar el rituximab en pacientes con antecedentes de infecciones recurrentes o crónicas o con enfermedades subyacentes que puedan predisponer aún más a los pacientes a infecciones graves. Los pacientes que desarrollen una infección después del tratamiento con rituximab deben ser evaluados de inmediato y tratados adecuadamente.

Infecciones por hepatitis B

Se han notificado casos de reactivación de la hepatitis B, incluidos aquellos con resultado fatal, en pacientes con AR, GPA y PAM que recibieron rituximab IV.

La detección del virus de la hepatitis B (HBV) se debe realizar en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento con rituximab IV. Como mínimo, esto debe incluir los niveles de HBsAg y de HBcAb. Estos se pueden complementar con otros marcadores apropiados según las directrices locales. Los pacientes con hepatitis B activa, no deben recibir tratamiento con rituximab. Los pacientes con serología de hepatitis B positiva, deben consultar a expertos en enfermedades hepáticas antes de iniciar el tratamiento y deben ser monitoreados y manejados siguiendo las normas médicas locales para prevenir la reactivación de la hepatitis B.

Reacciones cutáneas

Se han notificado reacciones cutáneas graves como la necrólisis epidérmica tóxica y síndrome de Stevens-Johnson, algunas con resultados fatales. En caso de que tal evento se produzca, con una sospecha de relación con el rituximab IV, el tratamiento debe suspenderse de forma permanente.

Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (PML)

Se han notificado casos de PML fatales después del uso de rituximab para el tratamiento de enfermedades autoinmunes, incluida la AR. Varios de los casos notificados, aunque no todos, presentaban posibles factores de riesgo potenciales de PML, incluida la enfermedad subyacente, la terapia inmunosupresora a largo plazo o la quimioterapia.

También se ha informado casos de PML en pacientes con enfermedad autoinmune no tratados con rituximab. Los médicos que tratan a pacientes con enfermedades autoinmunes deben considerar la PML en el diagnóstico diferencial de los pacientes que notifican síntomas neurológicos y la consulta con un neurólogo debe considerarse clínicamente indicada.

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Immunización

No se ha estudiado la seguridad de la inmunización con vacunas de virus vivos después de la terapia con el rituximab IV. Por lo tanto, no se recomiendan el uso de vacunas virales vivas mientras se esté tomando el rituximab IV o mientras estén agotadas las células B periféricas. En el caso de los pacientes con tratados con rituximab IV pueden recibir vacunas inactivadas. Sin embargo, las tasas de respuesta a las vacunas no vivas pueden reducirse. Para los pacientes con AR, los médicos deben revisar el estado de vacunación del paciente y seguir las pautas de vacunación actuales antes de la terapia con rituximab IV. La vacunación debe completarse al menos 4 semanas antes de la primera administración de rituximab.

En un estudio aleatorio, los pacientes con AR tratados con rituximab y metotrexato tuvieron tasas de respuesta comparables al antígeno anti-tetánico (39% vs 42%), tasas reducidas a la vacuna antineumocócica polisacárida (43% vs 82% a al menos 2 serotipos de anticuerpos anti-neumocócicos) y el neoantígeno KLH (34% vs 80%), cuando se administró al menos 6 meses después de rituximab en comparación con los pacientes que solo recibieron metotrexato. En caso de que se requieran vacunas inactivas, mientras se recibe el tratamiento con rituximab, estas deben completarse al menos 4 semanas antes de comenzar el siguiente ciclo de rituximab.

En la experiencia general de la repetición del tratamiento con rituximab en pacientes con AR durante un año, las proporciones de pacientes con títulos de anticuerpos positivos contra *S. pneumoniae*, influenza, paperas, rubéola, varicela y toxoide tetánico fueron generalmente similares a las proporciones basales.

Poblaciones con AR sin tratamiento previo con metotrexato

No se recomienda el uso del rituximab en pacientes sin tratamiento previo con metotrexato; ya que no se ha establecido una relación riesgo beneficio favorable.

Capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios sobre el efecto del rituximab IV en la capacidad de conducir y utilizar máquinas; aunque la actividad farmacológica y los eventos adversos notificados hasta la fecha no indican que tal efecto sea probable.

Reacciones adversas:

Ensayos clínicos para Mabthera®

Experiencia de ensayos clínicos en hemato-oncología

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Las frecuencias de las reacciones adversas a medicamentos (ADRs) notificadas con el Rituximab IV solo o en combinación con quimioterapia, se resumen en las tablas siguientes y se basan en datos de ensayos clínicos. Estas ADRs habían ocurrido en estudios de una sola vía o se habían producido con al menos una diferencia del 2% en comparación con el control en al menos uno de los principales ensayos clínicos aleatorizados. Las ADRs se agregan a la categoría correspondiente en las tablas siguientes de acuerdo con la incidencia más alta observada en cualquiera de los principales ensayos clínicos. Dentro de cada grupo de frecuencias, las ADRs se presentan en orden descendente de gravedad. Las frecuencias se definen como muy comunes (1/10), frecuentes (1/100 a <1/10) y poco frecuentes (1/1.000 a <1/1.00).

Monoterapia/Terapia de mantenimiento con rituximab IV

Las ADRs que se muestran en la Tabla a continuación, se basan en datos de estudios de un solo grupo que incluyeron 356 pacientes con linfoma folicular o de bajo grado, tratados semanalmente con rituximab IV como agente único para el tratamiento o retratamiento del Linfoma no Hodgkin. La tabla también contiene ADRs basadas en los datos de 671 pacientes con Linfoma Folicular que recibieron Rituximab IV como terapia de mantenimiento durante un máximo de 2 años después de la respuesta a la inducción inicial con CHOP, R-CHOP, R-CVP o RFCM. Se notificaron las ADRs hasta 12 meses después del tratamiento con monoterapia y hasta 1 mes después del tratamiento con mantenimiento con rituximab IV.

Tabla Resumen de las ADRs notificadas en pacientes con linfoma folicular o de bajo grado que recibieron monoterapia con rituximab IV (n = 356) [42] o tratamiento de mantenimiento con rituximab IV (n = 671) [91, 142] en ensayos clínicos.



La salud
es de todos

Minsalud

Clasificación de órganos y sistemas	Muy frecuente (≥ 10%)	Frecuente (≥ 1% a < 10%)	Poco frecuente (≥ 0,1% a < 1%)
Infecciones	Infecciones bacterianas, infecciones virales	Septicemia, +neumonitis, +infección febril, +herpes zóster, +infección del tracto respiratorio, Infecciones fúngicas, infecciones de etiología desconocida	
Trastorno del sistema sanguíneo y linfático	Neutropenia, leucopenia	Anemia, trombocitopenia	Trastornos de la coagulación, Anemia aplásica transitoria, Hemolítica anemia, linfadenopatía

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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





La salud
es de todos

Minsalud

Trastorno del sistema inmunológico	Angioedema	Hipersensibilidad	
Alteraciones metabólicas y nutricionales		Hiper glucemia, pérdida de peso, edema periférico, edema facial, aumento de LDH, hipocalcemia	
Trastornos psiquiátricos			Depresión, nerviosismo
Trastornos del sistema nervioso		Parestesia, Hipoestesia, agitación, Insomnio,	Disgeusia

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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





Clasificación de órganos y sistemas	Muy frecuente (≥ 10%)	Frecuente (≥ 1% a < 10%)	Poco frecuente (≥ 0,1% a < 1%)
		vasodilatación, Vértigos, Ansiedad	
Trastornos oculares		Trastornos en el lagrimeo, conjuntivitis	
Trastornos del oído y del laberinto		Tinnitus, dolor de oído	
Trastornos cardiacos		+infarto de miocardio, arritmia, +fibrilación auricular, taquicardia, +trastornos cardiacos	Falla del ventrículo izquierdo, +taquicardia supraventricular, +taquicardia ventricular, +angina, +isquemia miocárdica, Bradicardia
Trastornos vasculares		Hipertensión, hipotensión ortostática, hipotensión	
Trastornos respiratorios torácicos y mediastínicos		Broncoespasmo, enfermedad respiratoria, Dolor torácico, Disnea, aumento de tos, rinitis	Asma, bronquiolitis obliterante, alteración pulmonar, hipoxia

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Clasificación de órganos y sistemas	Muy frecuente (≥ 10%)	Frecuente (≥ 1% a < 10%)	Poco frecuente (≥ 0,1% a < 1%)
Trastornos gastrointestinales	Náusea	Vómitos, Diarrea, dolor abdominal, disfagia, estomatitis, estreñimiento, dispepsia, anorexia, irritación de garganta	Distensión abdominal
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Prurito, erupción, +alopecia	Urticaria, sudación, Sudores nocturnos, +trastornos de la piel	
Trastornos del músculo esqueléticos y del tejido conjuntivo		Hipertonía, mialgia, Artralgia, dolor de espalda, dolor de cuello, dolor	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fiebre, escalofríos, astenia, cefalea	Dolor del tumor, rubefacción, malestar general, síndrome catarral, +fatiga, +temblores, +insuficiencia multiorgánica	Dolor en el lugar de infusión
Resultado de exámenes de laboratorio	Niveles bajos de IgG		

LDH y IgG

Para cada evento, el recuento de frecuencia se basó en las reacciones de todos los grados (de leves a graves), excepto para los términos marcados con "+", en los que el recuento de frecuencia se basó solo en las reacciones graves (≥ grado 3 según los criterios de toxicidad común del NCI). Solo se informa de la frecuencia más alta observada en cualquiera de los ensayos.

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Rituximab IV en combinación con quimioterapia en LNH y LLC

Las ADRs que se resumen en la Tabla, se basan en los datos de los ensayos clínicos controlados del grupo de rituximab que se produjeron además de los observados con monoterapia/terapia de mantenimiento y/o en un grupo de mayor frecuencia: de 202 pacientes con linfoma de células B grandes difusas (DLBCL) tratados con R-CHOP, de 234 y 162 pacientes con linfoma folicular tratados con RCHOP o R-CVP, respectivamente; y de 397 pacientes de LLC no tratados previamente y 274 pacientes de LLC en recidiva/resistente tratados con rituximab en combinación con fludarabina y ciclofosfamida (R-FC).

Tabla. Resumen de las ADRs graves notificadas en pacientes que recibieron R-CHOP en la DLBCL (N = 202), R-CHOP en el linfoma folicular (N = 234), R-CVP en el linfoma folicular (N = 162) y R-FC no tratada previamente (N = 397) o en recidiva/resistente (N = 274)

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuente (≥ 10%)	Frecuente (≥ 1% a < 10%)
Infecciones	Bronquitis	Bronquitis aguda, sinusitis, hepatitis B*
Trastorno del sistema sanguíneo y linfático	Neutropenia, neutropenia febril, trombocitopenia	Pancitopenia, granulocitopenia

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuente (≥ 10%)	Frecuente (≥ 1% a < 10%)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia	Trastorno de la piel
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Fatiga, temblor

* Incluye infecciones primarias y recurrentes; la frecuencia se basa en el régimen de R-FC

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



en LLC en recidiva/resistente. El cálculo de la frecuencia se realizó teniendo en cuenta solo las reacciones graves ($\geq$ del grado 3 de NCI criterios comunes de toxicidad). Solo se notifica la frecuencia más alta observada en los ensayos clínicos.

Solo se informa de la mayor frecuencia observada en los ensayos clínicos.

Neutropenia de inicio prolongado y/o retardado después de la finalización de un curso de R-FC en LLC en recidiva/resistente tratados o no tratada previamente.

Los siguientes eventos se han informado como eventos adversos, sin embargo, se notificaron con una incidencia similar ($<2\%$ de diferencia entre los grupos) o menor en los grupos de Rituximab IV en comparación con los grupos de control: hematotoxicidad, infección neutropénica, infección del tracto urinario, sepsis, shock, sobreinfección pulmonar, infección del implante, septicemia estafilocócica, infección pulmonar, rinorrea, edema pulmonar, insuficiencia cardíaca, alteración sensorial, trombosis venosa, inflamación de las mucosas, enfermedad similar a la influenza, edema de miembros inferiores, fracción de eyección anormal, pirexia, salud física general deterioro, caída, fallo multiorgánico, trombosis venosa profunda del miembro, hemocultivo positivo, control inadecuado de la diabetes mellitus

El perfil de seguridad de Rituximab IV en combinación con otras quimioterapias (p. ej. MCP, CHVP-IFN) es comparable al perfil de seguridad descrito para la combinación de Rituximab IV y CVP, CHOP o FC en poblaciones equivalentes.

Más información sobre determinadas reacciones adversas graves a los Medicamentos

Reacciones relacionadas con la infusión

Monoterapia - tratamiento de 4 semanas

En más del 50% de los pacientes que participaron en los ensayos clínicos, se notificaron signos y síntomas sugestivos de reacción relacionada con la infusión (IRRs) y se observaron predominantemente durante la primera infusión. Se han producido hipotensión, fiebre, escalofríos, urticaria, broncoespasmo, sensación de hinchazón de la lengua o garganta (angioedema), náuseas, fatiga, dolor de cabeza, prurito, disnea, rinitis, vómitos, rubor y dolor en los sitios de la enfermedad asociados con la infusión de rituximab como parte del complejo de síntomas relacionados con la infusión.

También se han observado algunas características del síndrome de lisis tumoral.

Terapia combinada (R-CVP en LNH; R-CHOP en DLBCL, R-FC en LLC)

Se produjeron IRRs severas en hasta el 12% de todos los pacientes en el momento del primer ciclo de tratamiento con Rituximab IV en combinación con quimioterapia. La

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



incidencia de síntomas relacionados con la infusión disminuyó sustancialmente con la infusión posterior y en <1% de los pacientes en el octavo ciclo. Las reacciones adicionales notificadas fueron dispepsia, erupción cutánea, hipertensión, taquicardia y características del síndrome de lisis tumoral. También se notificaron casos aislados de infarto de miocardio, fibrilación auricular, edema pulmonar y trombocitopenia aguda reversible.

Infecciones

Monoterapia 4 semanas de tratamiento

Rituximab IV indujo la depleción de células B en el 70% al 80% de los pacientes, pero se asoció con la disminución de las inmunoglobulinas séricas en solo una minoría de los pacientes. Se produjeron infecciones bacterianas, virales, micóticas y de etiología desconocida, independientemente de la evaluación causal, en el 30,3% de 356 pacientes. Los eventos infecciosos graves (grado 3 o 4) incluida sepsis, se produjeron en el 3,9% de los pacientes

Tratamiento de mantenimiento (LNH) hasta 2 años

Durante el tratamiento con rituximab, se observaron mayores frecuencias de infecciones en general, incluidas las infecciones de grado 3 o 4. No hubo toxicidad acumulada en términos de infecciones reportadas sobre un período de tratamiento de 2 años.

Los datos de los ensayos clínicos incluyeron casos de PML fatal, producido en pacientes con LNH después de la progresión y/o recidiva de la enfermedad.

Terapia combinada (R-CVP en LNH; R-CHOP en DLBCL, R-FC en LLC)

No se observó ningún aumento en la frecuencia de infecciones o infestaciones. Las infecciones más frecuentes fueron las del tracto respiratorio superior, que se notificaron en el 12,3% de los pacientes que recibieron R-CVP y el 16,4% de los pacientes que recibieron CVP. Se notificaron infecciones graves en el 4,3% de los pacientes que recibieron R-CVP y en el 4,4% de los pacientes que recibieron CVP. No se informaron infecciones potencialmente mortales durante este estudio.

En el estudio de R-CHOP, la incidencia general de las infecciones de grado 2 a 4 fue del 45,5% en el grupo R-CHOP y del 42,3% en el grupo CHOP. Las infecciones fúngicas de grado 2 a 4, fueron más frecuentes en el grupo R-CHOP (4,5% vs 2,6% en el grupo CHOP); esta diferencia se debió a una mayor incidencia de infecciones localizadas por Candidiasis durante el período de tratamiento. La incidencia de herpes zóster de grado 2 a 4 fue mayor en el grupo R-CHOP (4,5%) que en el grupo CHOP (1,5%). La proporción de pacientes con infecciones de grado 2 a 4 y/o neutropenia febril fue del 55,4% en el grupo R-CHOP y del 51,5% en el grupo CHOP.

Acta No. 08 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En los pacientes con LLC, la incidencia de hepatitis B de grado 3 o 4 (ya sea por reactivación del virus y/o por infección primaria) fue del 2% y 0% entre aquellos con tratamiento de R-FC o FC, respectivamente.

Eventos hematológicos

Monoterapia 4 semanas de tratamiento

Se notificaron casos graves de neutropenia (grados 3 y 4) en el 4,2% de los pacientes, se notificó anemia grave en el 1,1% de los pacientes y se notificó trombocitopenia grave en el 1,7% de los pacientes.

Tratamiento de mantenimiento (LNH) hasta 2 años

Se notificó una mayor incidencia de casos de leucopenia de grado 3 y 4 (observado 2%, vs rituximab IV 5%) y neutropenia (observado 4% vs rituximab IV 10%) en el grupo de Rituximab IV en comparación con el grupo de observación. La incidencia de trombocitopenia de grado 3 y 4 (observado 1% vs rituximab IV <1%) fue baja. En aproximadamente la mitad de los pacientes con datos disponibles sobre la recuperación de las células B después de finalizar el tratamiento de inducción con rituximab IV, se necesitaron 12 meses o más para que sus niveles de células B volvieran a los valores normales.

Terapia combinada (R-CVP en LNH; R-CHOP en DLBCL, R-FC en LLC)

Durante los ciclos de tratamiento de los ensayos con rituximab en combinación con quimioterapia se notificó normalmente un aumento en las frecuencias de leucopenia grado 3/4 (R-CHOP 88 % vs CHOP 79 %, R-FC 23 % vs FC 12 %), neutropenia (R-CVP 24 % vs CVP 14 %; R-CHOP 97 % vs CHOP 88 %, R-FC 30 % vs FC 19 % en LLC no tratada previamente) en comparación con los ensayos con quimioterapia sola. Sin embargo, esta mayor incidencia de neutropenia en pacientes tratados con rituximab y quimioterapia, no se asoció con una mayor incidencia de infecciones e infestaciones en comparación con pacientes tratados solo con quimioterapia. Estudios en pacientes con LLC no tratados previamente que están en recidiva o resistente, han mostrado en algunos casos, neutropenia prolongada o de aparición tardía; después del tratamiento en el grupo de rituximab junto con FC.

No se notificaron diferencias significativas en la incidencia de anemia o de trombocitopenia, ambas de grado 3-4. En estudios en pacientes con LLC no tratados previamente, fue notificada anemia de grado 3/4 en el 4% de los pacientes tratados con R-FC en comparación con el 7% de los de los pacientes tratados con FC; mientras que la trombocitopenia de grado 3/4 fue notificada en el 7 % de los pacientes en el grupo R-FC comparado con el 10 % de los pacientes en el grupo FC. En el estudio de LLC en recidiva o resistente, se informaron eventos adversos de anemia de grado 3/4 en 12% de los pacientes tratados con R-FC en comparación con 13% de los pacientes que recibieron FC;

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



se informó de trombocitopenia de grado 3/4 en 11% de los pacientes del grupo R-FC en comparación con 9% de los pacientes del grupo FC.

Eventos cardiovasculares

Monoterapia 4 semanas de tratamiento

Se notificaron eventos cardiovasculares en el 18,8% de los pacientes durante el período de tratamiento. Los eventos notificados con más frecuencia fueron hipotensión e hipertensión. Se notificaron casos de arritmia de grado 3 y 4 (incluida la taquicardia ventricular y supraventricular) y angina de pecho durante una infusión de rituximab IV.

Tratamiento de mantenimiento (LNH) hasta 2 años

La incidencia de trastornos cardíacos de grado 3 y 4 fue comparable entre los dos grupos de tratamiento. Los eventos cardíacos se notificaron como eventos adversos graves en <1% de los pacientes en observación y en el 3% de los pacientes en Rituximab IV: fibrilación auricular (1%), infarto de miocardio (1%), insuficiencia ventricular izquierda (<1%), miocardio isquemia (<1%).

Terapia combinada (R-CVP en LNH; R-CHOP en DLBCL, R-FC en LLC)

En los ensayos que evaluaron rituximab en combinación con quimioterapia, la incidencia de arritmias cardíacas de grado 3 y 4, fundamentalmente arritmias supraventriculares como taquicardia y aleteo/fibrilación auricular; fue mayor en el grupo de R-CHOP (6,9% de los pacientes), comparado con el grupo de CHOP (1,5% de los pacientes). Todas estas arritmias estuvieron relacionadas con la infusión de rituximab o asociadas a condiciones propensas como: fiebre, infección, infarto agudo de miocardio o trastornos respiratorios y cardiovasculares pre-existente (ver sección 2.4 Advertencias y precauciones). No se observaron diferencias entre los grupos de R-CHOP y CHOP en la incidencia de otros eventos cardíacos de Grado 3 y 4, incluyendo insuficiencia cardíaca, enfermedad del miocardio y manifestaciones de enfermedad de las arterias coronarias.

En pacientes con LLC, la incidencia general de trastornos cardíacos de grado 3 o 4 fue menor tanto en los estudios en primera línea de tratamiento (4% R-FC vs 3% FC como en los estudios en recidiva/ resistente (4% R-FC vs 4% FC)

Niveles de IgG

Tratamiento de mantenimiento (LNH) hasta 2 años

En los ensayos clínicos, después del tratamiento de inducción, los niveles promedio de IgG estaban por debajo del límite inferior de la normalidad (LLN) (< 7 g/L) en ambos grupos, tanto en el de observación como en el de rituximab. En el grupo de observación, el nivel



promedio de IgG aumentó posteriormente por encima del LLN, pero se mantuvo constante durante el tratamiento con rituximab. La proporción de pacientes con niveles de IgG por debajo del LLN fue aproximadamente del 60 % en el grupo de rituximab durante los 2 años de tratamiento; mientras que en el grupo de observación descendió (36 % después de 2 años).

Eventos neurológicos

Terapia combinada (R-CVP en LNH; R-CHOP en DLBCL, R-FC en LLC)

Durante el período de tratamiento, cuatro pacientes (2%) del grupo R-CHOP, todos con factores de riesgo cardiovascular, sufrieron accidentes cerebrovasculares tromboembólicos durante el primer ciclo de tratamiento. No hubo diferencias entre los grupos de tratamiento en la incidencia de otros eventos tromboembólicos. Por el contrario, tres pacientes (1,5%) tuvieron eventos cerebrovasculares en el grupo CHOP, todos los cuales ocurrieron durante el período de seguimiento.

En los pacientes con LLC, la incidencia global de trastornos del sistema nervioso de grado 3 y 4 fue baja tanto en el estudio de primera línea (4% R-FC vs 4% FC) como en el estudio de recidiva/resistente (3% R-FC vs. 3% FC).

Subpoblaciones

Monoterapia 4 semanas de tratamiento

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

La incidencia de cualquier ADRs y de ADRs de grado 3 y 4 fue similar en pacientes de edad avanzada (≥ 65 años) y pacientes más jóvenes (88,3% vs 92,0% para cualquier ADRs y 16,0% vs 18,1% para ADRs de grado 3 y 4).

Terapia combinada

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años):

La incidencia de reacciones adversas sanguíneas y linfáticas de Grado 3 y 4 fue mayor en pacientes de edad avanzada (≥ 65 años de edad) en comparación con pacientes más jóvenes, con LLC no tratada previamente o en recidiva/resistente.

Enfermedad Bulky o Bulky

Existe una mayor incidencia en las ADRs de grado 3/4 en pacientes con enfermedad Bulky que en pacientes sin enfermedad Bulky (25,6 % vs 15,4 %). La incidencia de ADRs de cualquier grado fue similar en estos dos grupos (92,3% en la enfermedad Bulky vs 89,2% en la enfermedad no Bulky).

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Retratamiento con monoterapia

El porcentaje de pacientes que notificaron ADRs, en el retratamiento con ciclos posteriores de rituximab fue similar al porcentaje de pacientes que notificaron ADRs de cualquier grado y ADRs de grado 3/4 para el tratamiento inicial (95,0% vs a 89,7% para cualquier ADR y 13,3% vs a 14,8% para las ADR de grado 3 y 4).

Experiencia de los ensayos clínicos de artritis reumatoide

El perfil de seguridad de Rituximab en el tratamiento de pacientes con AR de moderada a grave se resume en las secciones que se muestran a continuación. De todas las poblaciones expuestas, más de 3.000 pacientes recibieron por lo menos un ciclo de tratamiento y se les hizo un seguimiento durante períodos que oscilaron entre 6 meses y más de 5 años, con un nivel de exposición total equivalente a 7.198 pacientes por años. Aproximadamente 2.300 pacientes recibieron dos o más ciclos de tratamiento durante el período de seguimiento.

Las ADRs presentadas en la Tabla 3, se basan en datos de períodos controlados con placebo de cuatro ensayos clínicos multicéntricos de AR. Las poblaciones de pacientes que recibieron Rituximab IV difirieron entre los estudios, desde pacientes con AR temprana activa que no habían recibido tratamiento previo con metotrexato (MTX), pasando por pacientes con respuesta inadecuada al MTX (MTX -IR) hasta pacientes que tuvieron una respuesta inadecuada a las terapias con el factor de necrosis antitumoral (TNF) (TNF-IR).

Los pacientes recibieron dosis de rituximab de 2 x 100 mg o 2 x 500 mg, separados por un intervalo de dos semanas; además de metotrexato (10 - 25 mg/semana).

Las ADRs presentadas en la Tabla 3 son las que se produjeron a una tasa de al menos 2% de diferencia en comparación con el grupo control y se presentan independientemente de la dosis. Las frecuencias de la Tabla 3 y la correspondiente nota a pie de página se definen como muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) y poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$).

Tabla 3. Resumen de las reacciones adversas notificadas en pacientes con artritis reumatoide en el período controlado de los ensayos clínicos



Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuente (≥ 10%)	Frecuente (≥ 1% a < 10%)
Infecciones e infestaciones	Infección del tracto respiratorio superior Infección uretral	Bronquitis aguda, sinusitis, gastroenteritis y tiña del pie
Trastorno del sistema inmunológico / Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Reacciones relacionadas con la infusión	*Reacciones relacionadas con la infusión: (hipertensión, náuseas, erupción cutánea, pirexia, prurito, urticaria, irritación de la garganta, sofocos, hipotensión, rinitis, rigidez, taquicardia, fatiga, dolor de garganta, edema periférico y eritema)
Trastornos nutricionales y metabólicos		Hipercolesterolemia
Trastorno del sistema nerviosos	Dolor de cabeza	Parestesia, migraña, mareos y ciática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Alopecia
Trastornos psiquiátricos		Depresión y ansiedad
Trastornos gastrointestinales		Dispepsia, diarrea, reflujo gastroesofágico, ulceración bucal y dolor abdominal superior.
Trastornos del tejido conectivo y músculo esquelético		Artralgia/dolor músculo esquelético, osteoartritis y bursitis

† Esta tabla incluye todos los eventos con una diferencia de incidencia de ≥ 2% para el rituximab en comparación con el placebo.

* Además de los eventos tabulados arriba, las reacciones poco frecuentes pero médicamente significativas relacionadas con la infusión, incluyen: edema generalizado,

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



broncoespasmo, estridor, edema de laringe, edema angioneurótico, prurito general, reacciones alérgicas y reacciones anafilácticas.

En la población de todas las exposiciones, el perfil de seguridad fue consistente con el observado en el período controlado de los ensayos clínicos sin nuevas reacciones adversas identificadas.

Múltiples ciclos:

Múltiples ciclos de tratamiento están asociados con un perfil de ADRs similar al observado después de la primera exposición. El perfil de seguridad mejoró con los ciclos subsiguientes, debido a una disminución de las IRRs, la exacerbación de la AR y las infecciones, fueron más frecuentes durante los primeros 6 meses de tratamiento.

Más información sobre reacciones adversas graves a medicamentos seleccionados:

Reacciones relacionadas con la infusión:

Las reacciones adversas más frecuentes tras la administración de rituximab IV en los estudios clínicos de AR fueron reacciones adversas relacionadas con la infusión. De los 3.095 pacientes tratados con rituximab, 1.077 (35%) experimentaron al menos una IRRs. La gran mayoría de las IRRs fueron CTC de grado 1 o 2. En los estudios clínicos, menos del 1% (14/3.095 pacientes) de los pacientes con AR que recibieron una infusión de Rituximab en cualquier dosis experimentaron una IRRs grave. No hubo IRRs de CTC de Grado 4 ni muertes debidas a IRRs en los estudios clínicos. La proporción de eventos de CTC de grado 3 y IRRs que llevaron a la abstinencia disminuyó con el curso y fue poco común a partir del curso 3 en adelante.

Se observaron signos y/o síntomas que sugerían una IRRs (es decir, náuseas, prurito, fiebre, urticaria/rash, escalofríos, pirexia, rigidez, estornudos, edema angioneurótico, irritación de la garganta, tos y broncoespasmo, con o sin hipotensión o hipertensión asociadas) en 720/3.095 (23%) pacientes después de la primera infusión de la primera exposición al rituximab. La premedicación con glucocorticoides intravenosos redujo significativamente la incidencia y la gravedad de estos eventos.

En un estudio diseñado para evaluar la seguridad de una infusión intravenosa de rituximab de 120 minutos en pacientes con AR, se permitió que los pacientes con AR activa de moderada a grave que no experimentaron una IRRs grave durante o dentro de las 24 horas posteriores a la primera infusión, estudiada recibir una infusión de 120 minutos de rituximab IV. Los pacientes con antecedentes de una reacción grave a la infusión a una terapia biológica para la AR fueron excluidos del ingreso. La incidencia, los tipos y la gravedad de las IRRs coincidieron con las observadas históricamente. No se observaron IRRs graves.

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Infecciones:

La tasa total de infección fue de aproximadamente 97 por 100 pacientes/año en pacientes tratados con rituximab. Las infecciones fueron predominantemente leves a moderadas y consistieron principalmente en infecciones del tracto respiratorio superior e infecciones del tracto urinario. La tasa de infecciones graves fue de aproximadamente 4 por 100 pacientes/año, algunas de las cuales fueron mortales. Además de las ADRs en la Tabla 3, los eventos médicamente graves notificados también incluyen neumonía con una frecuencia del 1,9%.

Neoplasias malignas:

La incidencia de neoplasias malignas después de la exposición a rituximab en los estudios clínicos de AR (0,8 por 100 personas/año) se encuentra dentro del rango esperado para una población de la misma edad y sexo.

Experiencia en ensayos clínicos en granulomatosis con poliangeítis (Wegener) (GPA) y poliangeítis microscópica (PAM)

En el ensayo clínico de GPA y PAM, 99 pacientes fueron tratados con rituximab (375 mg/m², una vez a la semana durante 4 semanas) y glucocorticoides.

Las reacciones adversas presentadas en la Tabla 4 fueron todos eventos adversos que ocurrieron con una incidencia de $\geq 10\%$ en el grupo tratado con rituximab. Las frecuencias en la Tabla 4 se definen como muy comunes ($\geq 1/10$).

Tabla 4 Incidencia de reacciones adversas muy frecuentes ($\geq 10\%$) para GPA tratados con rituximab y pacientes con PAM en estudio clínico hasta 6 meses*

Reacciones Adversas	Rituximab n=99	Ciclofosfamida n=98
<i>Infecciones</i>		
Infecciones ^a	61(61,6%)	46(46,9%)
<i>Anomalías</i>		



La salud
es de todos

Minsalud

<i>gastrointestinales</i>		
Náuseas	18 (18,2%)	20 (20,4%)
Diarrea	17 (17,2%)	12 (12,2%)
<i>Trastorno del sistema nervioso</i>		
Dolor de cabeza	17 (17,2%)	19 (19,4%)
<i>Trastornos del tejido conectivo y músculo esquelético</i>		
Espasmo muscular	17 (17,2%)	15 (15,3%)
Artralgia	13 (13,1%)	9 (9,2%)
<i>Trastornos del sistema sanguíneo y linfático</i>		
Anemia	16 (16,2%)	20 (20,4%)
Leucopenia	10 (10,1%)	26 (26,5%)

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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





Trastornos generales y condiciones del sitio de administración		
Edema periférico	16 (16,2%)	6 (6,1%)
Fatiga	13 (13,1%)	21 (21,4%)
Trastornos psiquiátricos		
Insomnio	14 (14,1%)	12 (12,2%)
Pruebas de laboratorio		
ALT aumentó	13 (13,1%)	15 (15,3%)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Tos	13 (13,1%)	11 (11,2%)
Sangrado de la nariz	11 (11,1%)	6 (6,1%)
Disnea	10 (10,1%)	11 (11,2%)
Anomalías vasculares		
Hipertensión	12 (12,1%)	5 (5,1%)
Trastornos del sistema inmunológico		
Infecciones relacionadas con la infusión ^b	12 (12,1%)	11 (11,2%)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Erupción	10 (10,1%)	17 (17,3%)

*El diseño del estudio permitió el cruce o el tratamiento según el mejor criterio médico. 13 pacientes de cada grupo de tratamiento, recibieron una segunda terapia durante los 6 meses del estudio.

a Las infecciones más comunes en el grupo de rituximab incluían: infecciones del tracto respiratorio superior, infecciones del tracto urinario y herpes zóster.

b Las IRRs más comunes reportadas en el grupo de rituximab incluyeron: el síndrome de liberación de citoquinas, rubor, irritación de la garganta y temblor.

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Más información sobre reacciones adversas a medicamentos seleccionadas:

Reacciones relacionadas con la infusión:

Las reacciones relacionadas con la infusión (IRRs) en el ensayo clínico de GPA y PAM se definieron como cualquier evento adverso, que ocurre dentro de las 24 horas posteriores a una infusión y los investigadores de la población de seguridad, consideren estar relacionado con la infusión. Noventa y nueve pacientes fueron tratados con rituximab, de los cuales el 12% experimentó al menos una IRRs. Todas las IRRs fueron CTC de grado 1 o 2. Las IRRs más comunes incluyeron: síndrome de liberación de citoquinas, rubor, irritación de la garganta y temblor. El rituximab se administró en combinación con glucocorticoides intravenosos; lo que puede reducir la incidencia y la gravedad de estos eventos

Infecciones:

En los 99 pacientes tratados con Rituximab IV, la tasa general de infección fue de aproximadamente 210 por 100 pacientes/año (CI_{95%}: 173-256). Las infecciones fueron predominantemente leves a moderadas y consistieron principalmente en infecciones del tracto respiratorio superior, herpes zóster e infecciones del tracto urinario. La tasa de infecciones graves fue de aproximadamente 25 por 100 pacientes/año. La infección grave notificada con más frecuencia en el grupo de rituximab IV fue neumonía con una frecuencia del 4%.

Neoplasias Malignas:

La incidencia de malignidad en los pacientes tratados con rituximab en el ensayo clínico fue de 2,05 por 100 pacientes/año. Sobre la base de las tasas de incidencia estandarizadas, esta tasa de malignidad parece ser similar a las tasas informadas anteriormente en las poblaciones de GPA y PAM.

Anormalidades de laboratorio

Se ha observado hipogammaglobulinemia (IgG o IgM por debajo del límite inferior de la normalidad) en pacientes con AR tratados con Rituximab IV. No hubo un aumento en la tasa de infecciones generales o infecciones graves después del desarrollo de IgG o IgM bajas.

Pacientes con artritis reumatoide

En los ensayos clínicos realizados en pacientes con AR se observaron episodios de neutropenia asociados con el tratamiento con Rituximab IV, la mayoría de los cuales fueron

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



transitorios y de gravedad leve o moderada, después del primer curso de tratamiento. La neutropenia puede aparecer varios meses después de la administración de Rituximab IV.

En los períodos de ensayos clínicos controlados con placebo, el 0,94% (13/1.382) de los pacientes relacionados con rituximab IV y el 0,27% (2/731) de los pacientes tratados con placebo desarrollaron neutropenia grave (grado 3 o 4). En estos estudios, las tasas de neutropenia grave fueron 1,06 y 0,53 por 100 pacientes/año, respectivamente, después del primer ciclo de tratamiento, y 0,97 y 0,88 por 100 pacientes/año, respectivamente, después de múltiples ciclos. Por lo tanto, la neutropenia se puede considerar una ADRs solo para el primer ciclo. El tiempo hasta el inicio de la neutropenia fue variable. En los ensayos clínicos, la neutropenia no se asoció con un aumento observado de infecciones graves y la mayoría de los pacientes continuaron recibiendo ciclos adicionales de Rituximab IV después de los episodios de neutropenia.

Pacientes con granulomatosis con poliangiétis (Wegener) (GPA) y poliangiétis microscópica (PAM)

Se ha observado hipogammaglobulinemia (IgA, IgG o IgM por debajo del límite inferior de la normalidad) en pacientes con GPA y PAM tratados con Rituximab.

A los 6 meses, en el grupo de rituximab IV, el 27%, 58% y 51% de los pacientes con niveles de inmunoglobulina normales al inicio del estudio, tenían niveles bajos de IgA, IgG e IgM, respectivamente, en comparación con el 25%, 50% y 46%, respectivamente en el grupo ciclofosfamida. No hubo un aumento en la tasa de infecciones generales o infecciones graves en pacientes con niveles bajos de IgA, IgG o IgM.

En el ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, doble simulado, de comparación activa y multicéntrico de Rituximab IV en GPA y PAM, el 24% de los pacientes del grupo de Rituximab IV (ciclo único) y el 23% de los pacientes del grupo de ciclofosfamida desarrollaron CTC neutropenia de grado 3 o superior. La neutropenia no se asoció con un aumento observado de infecciones graves en los pacientes tratados con Rituximab IV.

Experiencia posterior a la comercialización

Pacientes con linfoma no Hodgkin y leucemia linfocítica crónica

Las frecuencias de notificación en esta sección (raras, muy raras) se basan en exposiciones comercializadas estimadas y datos derivados en gran parte de notificaciones espontáneas. Se han notificado casos adicionales de IRRs graves durante el uso post-comercialización del rituximab.

Como parte de la vigilancia post-comercialización continua de la seguridad de Rituximab IV, se han observado las siguientes reacciones adversas graves:

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La salud
es de todos

Minsalud

Sistema cardiovascular:

Se han observado eventos cardíacos graves, que incluyen insuficiencia cardíaca e infarto de miocardio, principalmente en pacientes con afecciones cardíacas previas y/o quimioterapia cardiotóxica y en su mayoría asociados con IRRs. Muy raramente se han notificado vasculitis, predominantemente cutáneas, como vasculitis leucocitoclástica.

Sistema respiratorio:

Se ha observado insuficiencia respiratoria poco frecuente e infiltración pulmonar en el contexto de las IRRs. Además de los eventos pulmonares asociados con las infusiones, se han informado de enfermedades pulmonares intersticiales, algunas con resultados fatales.

Sistema sanguíneo y linfático:

Se han notificado casos de trombocitopenia aguda reversible relacionada con la infusión.

Piel y apéndices:

Se han notificado muy raramente reacciones cutáneas graves de bulto, incluidos algunos casos mortales de Necrólisis Epidérmica Tóxica y Síndrome de Stevens-Johnson

Sistema nervioso:

Se han reportado casos de síndrome de encefalopatía reversible posterior (PRES) y Síndrome de Leucoencefalopatía Posterior Reversible (RPLS). Los signos y síntomas incluyen: alteraciones visuales, dolor de cabeza, convulsiones y alteración del estado mental, con o sin hipertensión asociada. El diagnóstico de PRES/RPLS debe confirmarse mediante técnicas de imagen cerebral. Los casos reportados tenían factores de riesgo reconocidos para PRES/RPLS, incluyendo enfermedad subyacente del paciente, hipertensión, terapia inmunosupresora y/o quimioterapia.

Neuropatía craneal con o sin neuropatía periférica

Rara vez se han notificado casos de neuropatía craneal con o sin neuropatía periférica. Los signos y síntomas de la neuropatía craneal, como pérdida severa de la visión, pérdida de la audición, pérdida de otros sentidos y parálisis del nervio facial, ocurrieron en varios momentos hasta varios meses después de completar la terapia con Rituximab IV.

Cuerpo en general:

En raras ocasiones se han notificado reacciones similares a la enfermedad del suero.

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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





Infecciones e infestaciones:

Se han notificado casos de reactivación de la hepatitis B, la mayoría de los cuales se produjeron en sujetos que recibieron Rituximab IV en combinación con quimioterapia citotóxica.

Durante el tratamiento con el Rituximab IV se han notificado otras infecciones virales graves, ya sean nuevas, reactivaciones o exacerbaciones, algunas de las cuales fueron mortales. La mayoría de los pacientes habían recibido Rituximab IV en combinación con quimioterapia o como parte de un trasplante de células madre hematopoyéticas. Ejemplos de estas infecciones virales graves son las infecciones causadas por los virus del herpes (citomegalovirus [CMV], virus de la varicela zóster y virus del herpes simple), virus JC (leucoencefalopatía multifocal progresiva [PML]).

Se ha observado progresión del sarcoma de Kaposi en pacientes expuestos a rituximab IV con sarcoma de Kaposi preexistente. Estos casos ocurrieron en indicaciones no probadas y la mayoría de los pacientes eran HIV positivos.

Sistema gastrointestinal:

Se ha observado perforación gastrointestinal, que en algunos casos conduce a la muerte, en pacientes que reciben Rituximab IV en combinación con quimioterapia para el linfoma no Hodgkin.

Pacientes con artritis reumatoide (AR), granulomatosis con poliangiitis (Wegener) (GPA) y poliangiitis microscópica (PAM)

Como parte de la vigilancia poscomercialización continua de la seguridad de Rituximab IV, se ha observado lo siguiente en el entorno de la AR y también se espera, si no se ha observado ya, en pacientes con GPA/ PAM:

Infecciones e infestaciones:

Se han notificado casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML) y reactivación de la infección por hepatitis B.

Cuerpo en general:

Se ha informado una reacción similar a la enfermedad del suero.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Muy raramente se han notificado necrólisis epidérmica tóxica y síndrome de Stevens-Johnson, algunos con desenlace fatal.

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

En raras ocasiones se han notificado casos de neutropenia, que incluyen neutropenia grave de aparición tardía y persistente, algunos de los cuales se asociaron con infecciones mortales.

Sistema nervioso:

Se han notificado casos de síndrome de encefalopatía reversible posterior (PRES^{""}) y de Síndrome de Leucoencefalopatía Posterior Reversible (RPLS). Los signos y síntomas incluyen: alteraciones visuales, dolor de cabeza, ataques epilépticos y alteración del estado mental, con o sin hipertensión asociada. El diagnóstico de PRES/RPLS requiere confirmación por imágenes cerebrales. Los casos reportados tenían factores de riesgo reconocidos para PRES/RPLS, incluyendo hipertensión, terapia inmunosupresora y/o otras terapias concomitantes

Alteraciones generales y condiciones del lugar de administración:

Se han notificado IRRs graves, algunas con desenlace fatales

Anomalías de laboratorio

Linfoma no Hodgkin

Sistema sanguíneo y linfático:

En raras ocasiones, la aparición de neutropenia se ha producido más de cuatro semanas después de la última infusión de Rituximab IV.

En estudios de Rituximab IV en pacientes con macroglobulinemia de Waldenstrom, se han observado aumentos transitorios en los niveles séricos de IgM después del inicio del tratamiento, que pueden estar asociados con hiperviscosidad y síntomas relacionados. El aumento transitorio de IgM usualmente regresó al menos al nivel inicial en 4 meses.

Interacciones:

En la actualidad, existen datos limitados sobre posibles interacciones farmacológicas con el rituximab.

En los pacientes con LLC, la coadministración del rituximab IV, no pareció tener un efecto sobre la farmacocinética de la fludarabina o la ciclofosfamida. Además; no hubo un efecto aparente de la fludarabina y la ciclofosfamida sobre la farmacocinética de rituximab.

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La salud
es de todos

Minsalud

La coadministración con el metotrexato no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética del Rituximab IV en pacientes con AR.

Los pacientes con títulos de anticuerpos humanos anti-murino (HAMA) o anticuerpos antiquméricos humanos (HACA) pueden desarrollar reacciones alérgicas o de hipersensibilidad cuando se tratan con otros anticuerpos monoclonales de diagnóstico o terapéuticos.

En el programa de ensayos clínicos de AR, 373 pacientes tratados con rituximab IV recibieron terapia posterior con otros fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD), de los cuales 240 recibieron un DMARD biológico. En estos pacientes, la tasa de infección grave mientras recibían el Rituximab IV (antes de recibir un DMARD biológico) fue de 6,1 por 100 pacientes/año en comparación con 4,9 por 100 pacientes/año tras el tratamiento posterior con el DMARD biológico.

Vía de administración: Infusión intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

General

AUDEXA® para su administración requiere de instalaciones de reanimación completas y bajo la estrecha supervisión de un médico experimentado.

Antes de la administración de AUDEXA®, siempre debe ser administrada la premedicación; la cual consistente en la administración de un analgésico/antipirético (p.ej., Paracetamol/acetaminofén) y de un antihistamínico (p. ej., Difenhidramina).

Además, se debe considerar la posibilidad de administrar la premedicación con glucocorticoides, especialmente si AUDEXA® no se administra en combinación con una quimioterapia que contenga esteroides

Ajustes de la dosis durante el tratamiento:

No se recomiendan reducciones en la dosis de AUDEXA®. Cuando se administra AUDEXA® en combinación con la quimioterapia, se debe aplicar una reducción de la dosis estándar de los fármacos quimioterapéuticos.

No administre las soluciones de infusión preparadas en forma de bolo

Velocidad de infusión de formulación intravenosa

Primera infusión intravenosa:

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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





La velocidad de infusión inicial recomendada es de 50 mg/hora. En ausencia de toxicidad por infusión después de los primeros 30 minutos, la velocidad puede aumentarse en incrementos de 50 mg/hora a intervalos de 30 minutos hasta un máximo de 400 mg/hora. Infusiones intravenosas posteriores:

Las infusiones posteriores de AUDEXA® IV se pueden iniciar a una velocidad de 100 mg/hora. En ausencia de toxicidad por infusión, la velocidad se incrementa en 100 mg/hora cada 30 minutos hasta un máximo de 400 mg/hora.

Dosis estándar

Linfoma no Hodgkin folicular o de bajo grado

Tratamiento inicial

Monoterapia intravenosa

La dosis recomendada de Audexa IV utilizada como monoterapia para pacientes adultos es de 375 mg/m² de área de superficie corporal (ASC), administrada como una infusión intravenosa una vez a la semana durante 4 semanas.

La dosis recomendada de AUDEXA® IV (R-IV) en combinación con cualquier quimioterapia es de 375 mg/m² de superficie corporal por ciclo para un total de:

- 8 ciclos R-IV con CVP (21 días/ciclo)
- 8 ciclos R-IV con MCP (28 días/ciclo)
- 8 ciclos R-IV con CHOP (21 días/ciclo); 6 ciclos si se logra una remisión completa después de 4 ciclos
- 6 ciclos con Interferón más R-CHVP (21 días/ciclo)

AUDEXA® IV debe ser administrado el primer día de cada ciclo de quimioterapia, después de la administración intravenosa del componente glucocorticoide de la quimioterapia, si corresponde.

Retratamiento después de una recidiva

Los pacientes que han respondido al AUDEXA® IV inicialmente, pueden recibir AUDEXA® a una dosis de 375 mg/m² de ASC; administrado como una infusión intravenosa, una vez a la semana durante 4 semanas.

Tratamiento de mantenimiento

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Los pacientes no tratados previamente después de la respuesta al tratamiento de inducción pueden recibir una terapia de mantenimiento con AUDEXA® administrado a 375 mg/m² una vez cada 2 meses hasta la progresión de la enfermedad o durante un período máximo de dos años (12 infusiones en total). Los pacientes en recidiva/resistente después del tratamiento de inducción de la respuesta pueden recibir terapia de mantenimiento con AUDEXA® administrado a 375 mg/m², una vez cada 3 meses hasta la progresión de la enfermedad o durante un período máximo de dos años (8 infusiones en total).

Linfoma no Hodgkin (LNH) difuso de células B grandes

En pacientes con LNH difuso de células B grandes, AUDEXA® debe usarse en combinación con quimioterapia CHOP (ciclofosfamida, doxorrubicina, prednisona y vincristina). La dosis recomendada de AUDEXA® es 375 mg/m² de ASC, administrada el día 1 de cada ciclo de quimioterapia durante 8 ciclos después de la administración intravenosa del componente glucocorticoide de CHOP.

Leucemia Linfocítica Crónica (LLC)

Se recomienda a los pacientes con LLC una profilaxis con una hidratación adecuada y la administración de uricostáticos 48 horas antes del inicio de la terapia, para reducir el riesgo de síndrome de lisis tumoral. Para los pacientes con LLC cuyo recuento de linfocitos es $>25 \times 10^9/L$; se recomienda administrar 100 mg de prednisona/prednisolona por vía intravenosa, poco antes de la infusión con AUDEXA® para disminuir la tasa y la gravedad de las reacciones agudas a la infusión y/o el síndrome de liberación de citoquinas.

La dosis recomendada de AUDEXA® en combinación con la quimioterapia para los pacientes con LLC sin tratamiento previo o en recidiva/resistente es de 375 mg/m² de ASC, administrados el día 1 del primer ciclo de tratamiento seguido de 500 mg/m² de ASC administrados el día 1 de cada ciclo subsiguiente durante 6 ciclos en total. La quimioterapia debe ser administrada después de la infusión IV de AUDEXA®

Artritis Reumatoide (AR)

Se debe administrar una premedicación con glucocorticoides para reducir la frecuencia y la gravedad de las reacciones relacionadas con la infusión. Los pacientes deben recibir 100 mg de metilprednisolona por vía IV, 30 minutos antes de cada infusión de AUDEXA®.

Un tratamiento de AUDEXA® consiste de dos infusiones IV de 1.000 mg. La dosis recomendada de AUDEXA® es de 1.000 mg por infusión IV, seguida dos semanas después por la segunda infusión IV de 1.000 mg.

La necesidad de ciclos de tratamiento adicionales debe evaluarse 24 semanas después del ciclo anterior y el retratamiento debe basarse en que la enfermedad residual o la actividad

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



de la enfermedad regrese a un nivel superior de un DAS28-ESR de 2,6 (tratamiento hasta la remisión). Los pacientes pueden recibir más ciclos de tratamiento no antes de las 16 semanas siguientes al tratamiento anterior.

Infusiones posteriores alternativas de 120 minutos con la concentración de 4 mg/mL en un volumen de 250 mL:

Si los pacientes no experimentaron un evento adverso grave relacionado a la infusión con su ciclo administrado previamente según el programa de administración original se puede administrar una infusión de 120 minutos para las infusiones subsiguientes, iniciando a una velocidad de 250 mg/hora durante los primeros 30 minutos y luego 600 mg/hora durante los siguientes 90 minutos. Si se tolera la infusión de 120 minutos, se puede utilizar la misma velocidad de infusión alternativa de 120 minutos cuando se administra infusiones y ciclos posteriores.

A los pacientes que tengan una enfermedad cardiovascular clínicamente significativa, incluyendo arritmias o reacciones previas graves a la infusión a cualquier terapia biológica previa a AUDEXA®, no se les debe administrar la infusión de 120 minutos.

Granulomatosis con poliangiitis (Wegener) (GPA) y poliangiitis microscópica (PAM)

La dosis recomendada de AUDEXA® para el tratamiento del GPA y del PAM es de 375 mg/m² de ASC, administrada en forma de infusión IV una vez a la semana durante 4 semanas.

Se recomienda administrar 1.000 mg de metilprednisolona por vía IV al día durante 1 a 3 días en combinación con el AUDEXA® para tratar los síntomas graves de vasculitis, seguido de prednisona oral de 1 mg/kg/día (sin exceder los 80 mg/día y disminuyendo lo más rápido posible según la necesidad clínica) durante y después del tratamiento con AUDEXA® IV. Se recomienda la profilaxis de la neumonía por *Pneumocystis jiroveci* (PCP) para los pacientes con GPA y PAM durante y después de la última infusión de AUDEXA® después de al menos 6 meses.

Instrucciones de dosificación especiales

Uso pediátrico:

No se ha establecido la seguridad y eficacia del Audexa en niños y adolescentes (<18 años).

Uso geriátrico:

No se requiere el ajuste de la dosis en pacientes menores de 65 años.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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

- Evaluación farmacológica
- Inserto e IPP allegado mediante radicado No. 20211253239

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado presenta un información voluminosa y poco ordenada, sin índice que facilite su abordaje. En particular, los resultados del estudio NHL03, apenas se mencionan de manera escueta y no presenta resultados del estudio RA03. Por lo anterior, la Sala recomienda al interesado que presente de forma estructurada, resumida y suficiente los resultados de los estudios clínicos NHL03 y RA03.

La Sala recuerda que, para facilitar, agilizar y hacer más eficiente el proceso de evaluación de la información, el interesado debe allegar la documentación de acuerdo con lo establecido por el INVIMA en las guías para la presentación de Evaluación Farmacológica y modificaciones al Registro Sanitario (ASS-RSA-GU042, ASS-RSA-GU043 Y ASS-RSA-GU044), según corresponda, la cual reproducimos a continuación:

“El usuario deberá presentar la documentación dividida en 3 carpetas con las siguientes especificaciones:

- 1. Una carpeta marcada FORMATO DE PRESENTACIÓN: Esta carpeta debe contener el formato de presentación correspondiente en Microsoft Word versión 97-2003 completamente diligenciado por el usuario.***

La información farmacológica del formato solicitado debe estar en idioma español, con una redacción y traducción técnica.

- 2. Una carpeta marcada DOSSIER COMPLETO: Esta carpeta debe contener toda la información soporte completa en PDF que permita la búsqueda de la información.***

El número de folios de cada archivo a adjuntar no debe superar 8000 folios.

- 3. En caso que la carpeta “DOSSIER COMPLETO” supere los 1200 folios se debe anexar una carpeta marcada RESUMEN.***

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En esta carpeta se debe anexar un resumen el cual no debe exceder los 1200 folios, en un PDF que permita la búsqueda de la información, el cual debe estar ordenado de la siguiente forma, con las secciones bien delimitadas:

- a. Documento denominado “Presentación del producto”, con el objetivo de entregar un resumen que contenga los aspectos relevantes de la evaluación del producto, con una extensión que en lo posible no supere las 80 páginas, el cual debe estar soportado con la información que se anexa al expediente y referenciado en la misma.***
- b. Caracterización fisicoquímica, biológica y molecular (cuando aplique)***
- c. Información Preclínica***
- d. Información Clínica***
- e. Inmunogenicidad (cuando aplique)***
- f. Información post-comercialización (cuando aplique)***

La primera página de este documento debe tener una TABLA DE CONTENIDO donde se indicará en que folio se encuentra cada una de las secciones antes mencionadas.”

La sala recomienda que la carpeta denominada “RESUMEN” corresponda a un INFORME DE ANALISIS DE EXPERTO que presente de manera sintética y crítica el conjunto de la información disponible sobre el producto.

Así mismo, se recomienda la presentación de un resumen de cada estudio clínico allegado, el cual deberá encontrarse al inicio de cada estudio en la carpeta “DOSSIER COMPLETO”, que deberá estructurarse para su fácil abordaje de la siguiente manera:

- **Título del estudio**
 - Fecha de inicio del estudio.
 - Fecha de terminación definitiva o estimada según los tiempos de medición de los desenlaces o tiempos de cierre.
 - Estado actual del estudio: En curso / Terminado.
 - Número e identificadores del ensayo clínico.
- **Introducción**
 - Antecedentes.
 - Objetivo u objetivos principales y secundarios.
- **Métodos**
 - Diseño, participantes, intervenciones, tamaño de muestra, aleatorización, enmascaramiento, métodos estadísticos,

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



metodología para la medición de los desenlaces con las reglas claras de decisión (seguridad, eficacia, calidad de vida).

- **Resultados**
 - Flujograma de participantes, datos basales, números analizados, tipos de análisis que se realizaron (análisis por intención de tratar y por protocolo), resultados y estimaciones estadísticas de eficacia, análisis secundarios y daños (efectos adversos), relación de incumplimientos al protocolo.
- **Análisis**
 - Análisis de las limitaciones del estudio, aplicación de los resultados en la población, interpretación de los resultados en el contexto del conocimiento y condición de salud.
- **Otra información**
 - Registro del ensayo en base de datos, lugar de ubicación del protocolo (incluir las enmiendas realizadas a el mismo), financiación, informes de seguimiento del comité de ética y monitor externo, glosario de siglas.
 - Relación de la revisión de terceros: esto hace referencia a cuál entidad regulatoria o científica ha revisado o aceptado formalmente el informe final de los resultados.

Dicho resumen de cada estudio clínico deberá ser presentado en idioma español con una extensión no mayor a 20 folios (cuartillas) y debe estar acompañado de anexos adecuadamente referenciados, con ubicación exacta con nombre del archivo, número de folio, numeración y nomenclatura, en lo posible con hipervínculos dentro del texto, que debe coincidir con la “TABLA DE CONTENIDO” con la que debe iniciar la documentación presentada. El conjunto central de la documentación no debe superar 1200 folios (cuartillas) que pueden estar acompañadas de la información adicional (anexos) que el interesado considere necesaria.

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

Finalmente, la Sala considera que revisada la versión 1.0 del PGR del producto AUDEXA, se solicita al interesado:

1. Allegar en español el material educativo para profesionales y pacientes y la tarjeta de alerta tanto para indicación oncológica como no oncológica.

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



2. Fortalecer el plan de gestión del riesgo con estrategias de farmacovigilancia activa que incluya la creación de un programa de seguimiento a pacientes que contemple la monitorización de los riesgos descritos, las nuevas señales de seguridad y la incidencia de las reacciones adversas.

3.4. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES

3.4.1. Medicamentos de síntesis

3.4.1.1. B-VIT HT

Expediente : 19935632
Radicado : 20211248981
Fecha : 24/11/2021
Interesado : Procaps S.A.

Composición: Cada jeringa prellenada contiene 100 mg de Tiamina Clorhidrato, 100 mg de Piridoxina Clorhidrato, 10 mg de Cianocobalamina, 30 mg de Lidocaína Clorhidrato.

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Antineurítico.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Hipersensibilidad a sus componentes. contraindicación relativa en el embarazo y lactancia.

Precauciones: en pacientes bajo tratamiento con levodopa se deben evitar los suplementos vitamínicos que contengan más de 5 mg de piridoxina en la dosis diaria.

Advertencias: se pueden presentar reacciones de hipersensibilidad a la tiamina. se debe evitar la vía intravenosa.

Revisada la documentación allegada, la sala especializada de medicamentos y productos biológicos de la comisión revisora ratifica el concepto emitido en el acta no. 36 de 2013, numeral 3.1.4.5., y aclara que la lidocaína no hace parte del complejo multivitamínico, sino que la misma se encuentra para atenuar el dolor en la administración, teniendo en cuenta lo anterior la sala no considera pertinente modificar la norma farmacológica para el producto de la referencia. (acta no. 48 de 2013 numeral 3.12.14)

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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

- Modificación de indicaciones

Nuevas indicaciones

Antineurítico, Coadyuvante Analgésico

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita una asociación NO incluida en normas que contiene 100 mg de Tiamina Clorhidrato, 100 mg de Piridoxina Clorhidrato, 10 mg de Cianocobalamina, 30 mg de Lidocaína Clorhidrato y solicita la indicación “Antineurítico, Coadyuvante Analgésico”. Presenta argumentación sobre la importancia nutricional y fisiológica de las vitaminas en especial las del complejo B, señala la importancia clínica y epidemiológica del dolor, informa sobre la tendencia actual sobre el uso de coadyuvantes en el tratamiento del dolor, presenta algunas publicaciones de modelos preclínicos que sugieren alguna utilidad de algunas de las vitaminas del complejo B para el dolor; hace referencia y allega publicaciones de estudios clínicos de vitaminas del complejo B en el tratamiento del dolor, la mayoría en asociación con diclofenaco.

No allega ningún estudio que haya utilizado preparados con el mismo contenido de la solicitud de la referencia; el interesado no aporta información clínica ni farmacéutica que sustente la inclusión de Lidocaína en el preparado

La Sala informa al interesado que la información allegada no desvirtúa los conceptos emitidos en las Actas 05 de 2021 SEM numeral 3.1.4.2., 01 DE 2022 SEM numeral 3.4.1.

La Sala reitera lo conceptuado insistentemente en cuanto al uso de las vitaminas en caso de deficiencia puntual de cada una de ellas, como sería el caso de las neuropatías derivadas de la deficiencia de cada una de las vitaminas del complejo B, pero considera no aceptable ni solas ni en asociación un uso como analgésico o coadyuvante de analgesia, por cuanto no existe evidencia clínica significativa que lo soporte.

Por lo anterior, la Sala solicita al interesado que justifique la presencia de lidocaína en el preparado y estudios clínicos de adecuada calidad metodológica y tamaño de muestra en los que se haya utilizado preparados con las mismas concentraciones del producto de la referencia en los que se demuestre la utilidad en las indicaciones solicitadas.

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La salud
es de todos

Minsalud

3.4.1.2. NINLARO® 3 MG

Expediente : 20147970
Radicado : 20211041513 / 20211249389
Fecha : 24/11/2021
Interesado : Baxalta Colombia S.A.S.

Composición:

Cada cápsula dura contiene 4,3 mg de Ixazomib Citrato equivalentes a 3 mg de Ixazomib

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Indicaciones: (Del Registro)

Ninlaro en combinación con lenalidomida y dexametasona está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma multiple que han recibido por lo menos dos terapias previas una de las cuales debe incluir bortezomib y con características de alto riesgo.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Hipersensibilidad al principio activo o a algunos de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Trombocitopenia

Se ha informado trombocitopenia con ixazomib con mínimos de plaquetas que ocurren usualmente entre los días 14 y 21 de cada ciclo de 28 días y recuperación a la línea base para el inicio del siguiente ciclo. El 3% de los pacientes en el régimen de ixazomib y el 1% de los pacientes en el régimen placebo presentaron un recuento de plaquetas $< o = 10000/mm^3$ durante el tratamiento. Menos del 1% de los pacientes en ambos regímenes presentó un recuento de plaquetas $< o = 5000/mm^3$ durante el tratamiento. La trombocitopenia llevó a la discontinuación de una o más de los tres medicamentos en $< 1\%$ de los pacientes en el régimen de ixazomib y el 2% de los pacientes en el régimen placebo. La trombocitopenia no conllevó un aumento en eventos hemorrágicos ni transfusiones de plaquetas. Monitorear los recuentos de plaquetas al menos mensualmente durante el tratamiento con ixazomib. Considerar un monitoreo más frecuente durante los tres primeros ciclos según la información de producto de la lenalidomida. Controlar la trombocitopenia con modificaciones de dosis y transfusiones de plaquetas, según las directrices médicas estándares.

Toxicidades gastrointestinales

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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





Se han informado diarrea, náuseas y vómitos con ixazomib, con necesidad ocasional de uso de medicamentos antieméticos y antidiarreicos y cuidados de apoyo. La diarrea llevó a la discontinuación de una o más de los tres medicamentos en el 1% de los pacientes en el régimen de ixazomib y < 1% de los pacientes en el régimen placebo. Ajustar la administración en caso de síntomas severos (grados 3-4)

Embarazo

Ixazomib puede causar daño fetal cuando se le administra a una embarazada, con base en el mecanismo de acción y los hallazgos en animales. A las mujeres en edad fértil se les debe orientar que eviten quedarse embarazadas mientras estén en tratamiento con ixazomib. Si ixazomib se usa durante el embarazo o si la paciente se queda embarazada mientras lo está tomando, se le debe informar a la paciente sobre los peligros potenciales para el feto. Orientarles a las mujeres en edad fértil que debe usar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con ixazomib y durante los 90 días posteriores a la dosis final. Las mujeres que usen anticonceptivos hormonales deben usar adicionalmente un método anticonceptivo de barrera.

Hepatotoxicidad

Se ha notificado con poca frecuencia daño hepático inducido, daño hepatocelular, esteatosis hepática, hepatitis colestásica y hepatotoxicidad con ixazomib. Se deben controlar con regularidad las enzimas hepáticas y ajustar la dosis en caso de síntomas de grados 3 ó 4.

Encefalopatía posterior reversible

Se han notificado casos de síndrome de encefalopatía posterior reversible (pres, por sus siglas en inglés) en pacientes que recibían ixazomib. Pres es un trastorno neurológico raro, reversible, que puede producir convulsiones, hipertensión, cefaleas, alteración del nivel de conciencia y trastornos visuales. El diagnóstico se confirma mediante imágenes cerebrales, preferiblemente imagen de resonancia magnética. Se debe interrumpir ixazomib en pacientes con pres.

Solicitud El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021011288 emitido mediante Acta No. 10 de 2021 numeral 3.4.1.9 SEMNNIMB, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación/Grupo etario
- Inserto versión IPP e Inserto basado en el CCDS versión 4.1 allegado mediante radicado No. 20211041513

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La salud
es de todos

Minsalud

- Información para Prescribir versión IPP e Inserto basado en el CCDS versión 4.1 allegado mediante radicado No. 20211041513

Nuevas indicaciones

NINLARO en combinación con Lenalidomida y Dexametasona está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple que han recibido al menos una terapia previa.

Nueva dosificación/grupo Etario:

Ixazomib en combinación con lenalidomida y Dexametasona

La dosis inicial recomendada de ixazomib es una cápsula de 4 mg administrada por vía oral una vez a la semana en los Días 1, 8 y 15 de un ciclo de tratamiento de 28 días.

La dosis inicial recomendada de lenalidomida son 25 mg administrados a diario en los Días 1 a 21 de un ciclo de tratamiento de 28 días.

La dosis inicial recomendada de dexametasona son 40 mg administrados en los Días 1, 8, 15 y 22 de un ciclo de tratamiento de 28 días.

Tabla 1: Programa de Administración para Ixazomib tomado con Lenalidomida y Dexametasona

✓Tomar el medicamento

Ciclo de 28 días (un ciclo de 4 semanas)								
	Semana 1		Semana 2		Semana 3		Semana 4	
	Día 1	Días 2-7	Día 8	Días 9-14	Día 15	Días 16-21	Día 22	Días 23-28
Ixazomib	✓		✓		✓			
Lenalidomida	✓	✓ Di ario	✓	✓ Di ario	✓	✓ Di ario		
Dexametasona	✓		✓		✓		✓	

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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





Para información adicional sobre la lenalidomida y la dexametasona, consulte su información de producto.

Antes de iniciar un nuevo ciclo de tratamiento:

- El recuento absoluto de neutrófilos debe ser $\geq 1000/\text{mm}^3$
- El recuento de plaquetas debe ser $\geq 75000/\text{mm}^3$
- Las toxicidades no hematológicas, a criterio del médico, por lo general debe haberse recuperado a la condición basal del paciente o $\leq$ Grado 1

El tratamiento debe continuarse hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Dosis atrasadas o perdidas

Si se atrasa o pierde una dosis de ixazomib, la misma debe tomarse únicamente si el tiempo hasta la próxima dosis programada es ≥ 72 horas. Una dosis perdida no debe tomarse a menos de 72 horas de la próxima dosis programada. No debe tomarse una dosis dupla para compensar la dosis perdida.

Si un paciente vomita tras tomar una dosis, no debe repetirla. El paciente debe reanudar la dosificación en el momento de la próxima dosis programada.

Modificaciones de dosis

En la Tabla 2 se ofrecen los pasos de reducción de dosis de ixazomib y en la Tabla 3 se encuentran las directrices de modificación de dosis.

Tabla 2: Pasos de Reducción de dosis de Ixazomib debido a Reacciones Adversas

Dosis inicial recomendada*	Primera reducción a	Segunda reducción a	Discontinuar
4 mg	3 mg	2,3 mg	

* Dosis inferior recomendada de una cápsula de 3 mg en pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa, insuficiencia renal severa y enfermedad renal terminal con necesidad de diálisis.

Se recomienda un abordaje de modificación alternada de dosis para ixazomib y lenalidomida para las toxicidades solapadas de trombocitopenia y erupción cutánea. Para estas toxicidades, el primer paso de modificación de dosis es retirar o reducir la lenalidomida. Consulte la información de producto de lenalidomida para los pasos de reducción de dosis para estas toxicidades y para neutropenia.

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Tabla 3: Directrices de Modificación de Dosis para Ixazomib en Combinación con Lenalidomida y Dexametasona

Toxicidades hematológicas	Acciones Recomendadas
Trombocitopenia (Recuento de plaquetas)	
Recuento de plaquetas < 30000/mm ³	- Retirar ixazomib y lenalidomida hasta que el recuento de plaquetas sea $\geq 30000/\text{mm}^3$ - Tras la recuperación, reanudar la lenalidomida a la dosis inferior siguiente según su información del producto y
	reanudar ixazomib a su dosis más reciente. - Si el recuento de plaquetas disminuye de nuevo a < 30000/mm³, retirar ixazomib y lenalidomida hasta que el recuento de plaquetas sea $\geq 30000/\text{mm}^3$ - Tras la recuperación, reanudar ixazomib a la dosis inferior siguiente y reanudar lenalidomida a su dosis más reciente.*
Toxicidades no hematológicas	Acciones Recomendadas
Erupción cutánea	
Grado [†] 2 o 3	- Retirar lenalidomida hasta que la erupción se recupere a $\leq$ Grado 1. - Tras la recuperación, reanudar la lenalidomida a la dosis inferior siguiente según su información del producto. - Si ocurre de nuevo erupción cutánea de Grado 2 o 3, retirar ixazomib y lenalidomida hasta que la erupción se recupere a $\leq$ Grado 1. - Tras la recuperación, reanudar ixazomib a la dosis inferior siguiente y reanudar lenalidomida a su dosis más reciente.*
Grado 4	Discontinuar el régimen de tratamiento

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Neuropatía periférica	
Neuropatía Periférica de Grado 1 con Dolor o Neuropatía Periférica de Grado 2	- Retirar ixazomib hasta que la neuropatía periférica se recupere a $\leq$ Grado 1 sin dolor o a la línea base del paciente. - Tras la recuperación, reanudar ixazomib a su dosis más reciente.
Neuropatía Periférica de Grado 2 con Dolor o Neuropatía Periférica de Grado 3	- Retirar ixazomib. Antes de reanudar ixazomib, las toxicidades, a criterio del médico, por lo general deben recuperarse a la condición basal del paciente o $\leq$ Grado 1. - Tras la recuperación, reanudar ixazomib a su dosis inferior siguiente.
Neuropatía Periférica de Grado 4	Discontinuar el régimen de tratamiento
Otras Toxicidades no Hematológicas	
Otras Toxicidades no Hematológicas de Grado 3 o 4	- Retirar ixazomib. Antes de reanudar ixazomib, las toxicidades, a criterio del médico, por lo general deben recuperarse a la condición basal del paciente o a Grado 1 o inferior. - Si se atribuye a ixazomib, reanudarlo tras la recuperación a su dosis inferior siguiente.

* Para ocurrencias adicionales, alternar la modificación de dosis de lenalidomida e ixazomib.

† Clasificación basada en los Criterios de Terminología Común (CTCAE) del Instituto Nacional del Cáncer, Versión 4.03

Medicamentos concomitantes

Se debe considerar la profilaxis antiviral en pacientes tratados con ixazomib para disminuir el riesgo de reactivación de herpes zóster. Los pacientes incluidos en estudios con ixazomib que recibieron profilaxis antiviral presentaron una incidencia menor de infección de herpes zóster en comparación con los pacientes que no la recibieron.

Poblaciones de Pacientes Especiales

Pacientes de Edad Avanzada

No es necesario ningún ajuste de dosis de ixazomib para pacientes de edad superior a 65 años con base en los resultados del análisis de farmacocinética (FC) poblacional. En los estudios de ixazomib, no hubo diferencias clínicamente significativas en la seguridad y eficacia entre los pacientes con menos de 65 años y los de 65 años o más.

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La salud
es de todos

Minsalud

Pacientes Pediátricos

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de ixazomib en niños de menos de 18 años de edad.

No hay datos disponibles.

Función hepática afectada

Los ajustes de la dosis inicial de ixazomib para pacientes con insuficiencia hepática se proporcionan en la Tabla 4.

Tabla 4. Ajuste de dosis inicial para pacientes con función hepática alterada

Categoría de función hepática	Terapia combinada para MM después de al menos una terapia previa
Insuficiencia hepática leve (bilirrubina total $\leq$ límite superior de lo normal (LSN) y aspartato aminotransferasa (AST) $>$ LSN o bilirrubina total $>$ 1-1,5 LSN y cualquier valor de AST)	Sin ajuste de dosis
Insuficiencia hepática moderada (bilirrubina total $>$ 1,5-3 x LSN) o severa (bilirrubina total $>$ 3 x LSN)	3 mg

ULN = Límite superior de lo normal

AST = Aspartato aminotransferasa

Función renal afectada

Los ajustes de la dosis inicial de ixazomib para pacientes con insuficiencia renal se proporcionan en la Tabla 5.

Tabla 5. Ajuste de dosis inicial para pacientes con insuficiencia renal

Los ajustes de la dosis inicial de ixazomib para pacientes con insuficiencia renal se proporcionan en la Tabla 5.

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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





Tabla 5. Ajuste de dosis inicial para pacientes con insuficiencia renal

Categoría de función renal	Terapia combinada para MM después de al menos una terapia previa
Insuficiencia renal leve o moderada (depuración de creatinina ≥ 30 ml / min)	Sin ajuste de dosis
Insuficiencia renal severa (depuración de creatinina <30 ml / min) o ERT con necesidad de diálisis	3 mg

Ixazomib no se dializa y, por lo tanto, puede administrarse sin considerar el momento de la diálisis

Consultar la información de producto de lenalidomida para recomendaciones de administración en pacientes con insuficiencia renal.

Método de Administración

Ixazomib debe tomarse una vez a la semana en el mismo día y aproximadamente en el mismo horario durante las tres primeras semanas de un ciclo de cuatro semanas.

Ixazomib debe tomarse al menos una hora antes o al menos dos horas después de la comida. La cápsula debe deglutirse entera con agua.

La cápsula no debe aplastarse, masticarse ni abrirse.

Nuevas precauciones o advertencias

Advertencias especiales y precauciones especiales de uso

Trombocitopenia

Se ha informado trombocitopenia con ixazomib con mínimos de plaquetas que ocurren usualmente entre los días 14-21 de cada ciclo de 28 días y recuperación a la línea base para el inicio del siguiente ciclo. La trombocitopenia no resultó en un aumento de eventos hemorrágicos o transfusiones de plaquetas.



Monitorear los recuentos de plaquetas al menos mensualmente durante el tratamiento con ixazomib.

Considerar un monitoreo más frecuente durante los tres primeros ciclos según la información de producto de la lenalidomida. Controlar la trombocitopenia con modificaciones de dosis y transfusiones de plaquetas, según las directrices médicas estándares.

Toxicidades Gastrointestinales

Se han informado diarrea, náuseas y vómitos con ixazomib, con necesidad ocasional de uso de medicamentos antieméticos y antidiarreicos y cuidados de apoyo. Ajustar la administración en caso de síntomas severos (Grados 3-4)

Embarazo

Ixazomib puede causar daño fetal cuando se le administra a una embarazada, con base en el mecanismo de acción y los hallazgos en animales. A las mujeres en edad fértil se les debe orientar que eviten quedarse embarazadas mientras estén en tratamiento con ixazomib. Si ixazomib se usa durante el embarazo o si la paciente se queda embarazada mientras lo está tomando, se le debe informar a la paciente sobre los peligros potenciales para el feto. Orientarles a las mujeres en edad fértil que debe usar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con ixazomib y durante los 90 días posteriores a la dosis final. Las mujeres que usen anticonceptivos hormonales deben usar adicionalmente un método anticonceptivo de barrera.

Hepatotoxicidad

Daño hepático inducido por el fármaco, daño hepatocelular, esteatosis hepática, hepatitis colestásica y hepatotoxicidad han sido comúnmente reportados con Ixazomib. Las enzimas hepáticas deben ser monitoreadas regularmente y la dosis debe ser ajustada cuando se presenten síntomas de Grado 3 o 4.

Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible

El síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES por sus siglas en inglés) ha ocurrido en pacientes tomando Ixazomib. El PRES es un desorden neurológico, raro y reversible, el cual puede presentarse con convulsiones, hipotensión, dolor de cabeza, alteración de la conciencia y alteraciones de la visión. Imágenes diagnósticas cerebrales, preferiblemente la Resonancia Magnética, es usada para confirmar el diagnóstico. Pacientes que desarrollen PRES deben discontinuar el tratamiento con Ixazomib.

Nuevas reacciones adversas

Ensayos clínicos

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Las frecuencias de las reacciones adversas que se describen a continuación se han determinado en función de los datos de seguridad de varios estudios de fase 3 aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo.

Los datos de seguridad agrupados sobre la terapia combinada con lenalidomida y dexametasona provienen de TOURMALINE-MM1 y un estudio de continuación de China que, en conjunto, incluyó a 835 pacientes con mieloma múltiple en recaída y / o refractario que recibieron ixazomib en combinación con lenalidomida y dexametasona (régimen de ixazomib; N = 417) o placebo en combinación con lenalidomida y dexametasona (régimen de placebo; N = 418).

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia ($\geq 20\%$) en los regímenes de ixazomib y placebo fueron diarrea (39% frente a 32%), trombocitopenia (33% frente a 21%), estreñimiento (30% frente al 22%), neuropatía periférica (25% frente al 20%), edema periférico (23% frente al 17%), náuseas (23% frente al 18%), infección del tracto respiratorio superior (21% frente al 16%) y vómitos (20% frente a 10%). 43,48,49,50 Las reacciones adversas graves notificadas en $\geq 2\%$ de los pacientes incluyeron trombocitopenia (2%) y diarrea (2%). Para cada reacción adversa, se suspendió uno o más de los tres medicamentos en $\leq 1\%$ de los pacientes en el régimen de ixazomib.

La convención siguiente se utiliza para la clasificación de la frecuencia de una reacción adversa al medicamento (RAM), basada en las directrices del Consejo para organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas (CIOMS): muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $1/10$); poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$); muy rara ($< 1/10000$); desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 6: Reacciones Adversas en Pacientes Tratados con Ixazomib en Combinación con Lenalidomida y Dexametasona (Todos los grados, Grado 3 y Grado 4)



La salud
es de todos

Minsalud

Clasificación por Órganos y Sistemas / Reacciones Adversas	Reacciones Adversas (Todos lo Grados)	Reacciones Adversas Grado 3	Reacciones Adversas Grado 4
Infecciones e infestaciones			
Infección del tracto respiratorio superior	Muy frecuente	Poco frecuente	
Herpes zóster	Frecuente	Frecuente	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			
Trombocitopenia*	Muy frecuente	Muy frecuente	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso			
Neuropatías periféricas*	Muy frecuente	Frecuente	
Trastornos gastrointestinales			

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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





Diarrea	Muy frecuente	Frecuente	
Estreñimiento	Muy frecuente	Poco frecuente	
Náuseas	Muy frecuente	Frecuente	
Vómitos	Muy frecuente	Frecuente	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
Erupción cutánea*	Muy frecuente	Frecuente	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Dolor de espaldas	Muy frecuente	Poco frecuente	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
Edema periférico	Muy frecuente	Frecuente	

Nota: Las reacciones adversas incluidas como términos preferentes se basan en el MedDRA versión 16.0

Las reacciones adversas de Grado 3 muy frecuentes incluyeron trombocitopenia. Las reacciones adversas de Grado 3 frecuentes incluyeron neuropatías periféricas, diarrea, vómitos, náusea, erupción cutánea, dolor de espaldas y edema periférico. Las reacciones adversas de Grado 3 poco frecuentes incluyeron infección del tracto respiratorio superior, herpes zóster, estreñimiento y dolor de espaldas. La trombocitopenia de Grado 4 fue frecuente.

Erupción cutánea

El tipo de erupción más común informado en los regímenes de ixazomib y placebo incluyó erupción maculopapular y macular. Se notificó erupción de grado 3 en el 2% de los pacientes en el régimen de ixazomib en comparación con el 1% de los pacientes en el régimen de placebo y no hubo reacciones adversas graves de erupción. Se han notificado eventos dérmicos con lenalidomida y dexametasona

Neuropatía periférica

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Se notificaron reacciones adversas de grado 3 de neuropatía periférica en el 2% de los pacientes en ambos regímenes; no hubo reacciones adversas graves. La reacción notificada con más frecuencia fue la neuropatía sensorial periférica (16% y 12% en el régimen de ixazomib y placebo, respectivamente). La neuropatía motora periférica no se informó con frecuencia en ninguno de los regímenes (<1%).

Otros eventos adversos

Fuera del estudio de Fase 3, se informaron raramente los siguientes eventos adversos para los cuales no se ha establecido la causalidad: dermatosis neutrofílica febril aguda (síndrome de Sweet), síndrome de Stevens-Johnson, mielitis transversa, síndrome de encefalopatía posterior reversible, síndrome de lisis tumoral y púrpura trombocitopénica trombótica

Sobredosis

Se ha informado de sobredosis en pacientes que toman NINLARO. Los síntomas de sobredosis generalmente son consistentes con los riesgos conocidos de NINLARO.

Los informes de sobredosis accidental se han asociado con eventos adversos graves, como náuseas graves, neumonía por aspiración, insuficiencia orgánica múltiple y muerte.

No se conoce un antídoto específico para la sobredosis de ixazomib. En caso de sobredosis, vigile de cerca al paciente para detectar reacciones adversas y proporcione cuidados de apoyo.

Los proveedores de atención médica deben indicar a los pacientes y a los cuidadores que solo se debe tomar una dosis de NINLARO a la vez y solo en el intervalo prescrito (una cápsula, una vez a la semana, los días 1, 8 y 15 de cada ciclo de 28 días). La importancia de seguir cuidadosamente todas las instrucciones de dosificación debe discutirse con los pacientes que inician el tratamiento.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado en respuesta a los requerimientos emitidos en el Acta No. 10 de 2021, numeral 3.4.1.9., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado presenta como soporte los resultados del estudio TOURMALINE-MM1 de septiembre del 2020, que ya eran maduros en la sobrevida global (OS), pero que no sustentan la modificación de indicaciones propuesta, ya que no hubo diferencia significativa en comparación con placebo. Sin embargo, en el análisis por subgrupos se ve que la diferencia es mayor (a favor de este principio activo) para los pacientes con 2-3 terapias previas y de alto riesgo, diferente a lo solicitado: una terapia previa y sin que figure el alto riesgo.

Adicionalmente, allega los resultados del estudio de Continuación de China C16010 que incluyó 115 pacientes adultos con mieloma múltiple en el que encontraron una

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



diferencia significativa en sobrevida global de 25.8 meses en el grupo que recibió ixazomib más lenalidomida versus 15.8 meses en el que recibió placebo más lenalidomida, sin embargo, es de anotar que el propio interesado señala que en dicho estudio se incluyó *“una población que tenía características de enfermedad más avanzadas en el momento del diagnóstico inicial que los pacientes del Estudio global C16010 y que recibió un tratamiento previo más intenso y fue más refractario a terapias anteriores en el momento del ingreso al estudio”*, resultados que la Sala considera que no sustenta la ampliación de indicación solicitada y por tanto recomienda negarla.

3.4.1.3. CERETEC ESTABILIZADO KIT DE 500 MICROGRAMOS PARA PREPARACION RADIOFARMACEUTICA

Expediente : 20002554
Radicado : 20211269438
Fecha : 02/12/2021
Interesado : Selig de Colombia SA

Composición: Cada vial con polvo liofilizado para reconstituir inyectable contiene 0,5 mg Exametazima

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado.

Indicaciones: (Del Registro)

Útil en la investigación de daño cerebral, ataque de isquemia pasajero, oclusión de la arteria carótida, enfermedad cerebro vascular, tumores del cerebro, trauma, demencia, epilepsia, migraña, esclerosis múltiple maligna y para marcación in vitro de leucocitos y plaquetas.

Contraindicaciones: (Del Registro)

No debe administrarse a personas menores de 18 años ni mujeres embarazadas a no ser que el beneficio justifique los riesgos. hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Inserto Información para Prescribir Versión 02

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La salud
es de todos

Minsalud

Nuevas indicaciones

Este medicamento es solo para uso diagnóstico.

Después de la reconstitución con la inyección de pertecnetato de sodio (^{99m}Tc), la solución de tecnecio (^{99m}Tc) exametazima se indica para su uso con tomografía por emisión de fotón único (SPECT) en adultos para el diagnóstico de anomalías del flujo sanguíneo cerebral regional, incluyendo:

- Evaluación de pacientes con enfermedad cerebrovascular (específicamente accidente cerebrovascular agudo, isquemia crónica y ataque isquémico transitorio);
- Lateralización prequirúrgica y localización de focos epileptógenos;
- Evaluación de pacientes con sospecha de demencia (específicamente enfermedad de Alzheimer y demencia frontotemporal);
- Migraña y tumores del cerebro.
- Técnica adyuvante en el diagnóstico de muerte cerebral

Nueva dosificación y grupo etario

Posología y forma de administración

Posología

Adultos

555-1110 MBq por inyección intravenosa directa Normalmente es un procedimiento de diagnóstico que se realiza una sola vez

Población pediátrica

No se recomienda la administración a niños de tecnecio-99m exametazima con la solución de cloruro de cobalto. No se ha establecido la seguridad y eficacia de la solución de cobalto en la población pediátrica.

Método de administración

Este medicamento debe reconstituirse antes de su administración al paciente. Para obtener instrucciones sobre la reconstitución del medicamento antes de la administración.

Embarazo y lactancia

No hay datos disponibles en el uso de este producto en embarazo humano: Los estudios de reproducción animal no han sido realizados.

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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





Cuando es necesario administrar productos medicinales radiactivos a mujeres en embarazo potencial, la información siempre debe ser buscada sobre el embarazo. Cualquier mujer que haya perdido un periodo se debe asumir embarazada hasta que se demuestre lo contrario. Donde no exista certeza es importante que la exposición a la radiación sea mínimamente consistente al alcanzar la información clínica deseada. Técnicas alternativas que no usan radiación ionizante debe ser consideradas. Los procedimientos llevados a cabo en mujeres embarazadas también incluyen dosis de radiación al feto.

En el caso de un procedimiento diagnóstico en una paciente de la que se sabe o se sospecha que está embarazada, es necesaria una decisión clínica para considerar los beneficios frente a los posibles perjuicios de la realización de cualquier

Antes de administrar un producto medicinal radioactivo a una madre que esta amamantando se debe tener consideración en si la investigación puede ser retrasada razonablemente hasta que la madre haya cesado de amamantar y si la opción más apropiada de radio farmacéutico se ha realizado, teniendo en cuenta la actividad de la secreción en la leche materna. Si la administración se considera necesaria, el amamantamiento debe ser interrumpido por 12 horas y las alimentaciones expresadas descartadas. El amamantamiento puede ser reiniciado cuando el nivel de leche no resulte en una dosis de radiación para el infante mayor a 1mSv.

Dosificación

El tecnecio (^{99m}Tc) se produce mediante un generador ($^{99}\text{Mo} / ^{99m}\text{Tc}$) y decae con la emisión de radiación gamma con una energía media de 140 keV y una vida media de 6,02 horas al tecnecio (^{99}Tc) que, en vista de su una vida media larga de $2,13 \times 10^5$ años, puede considerarse cuasi estable.

La siguiente tabla muestra la dosimetría de acuerdo con la publicación ICRP 128 (Comisión Internacional de Protección Radiológica, dosis de radiación para pacientes de radiofármacos: Un compendio de información actual relacionada con Sustancias de uso frecuente, Ann ICRP 2015).

Acta No. 08 de 2022 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



	Dosis absorbida por unidad de actividad administrada (mGy / MBq)
Organo	Adultos:
Suprarrenales	5.3E-03
Superficies óseas	5.1E-03
Cerebro	6.8E-03
Mamas	2.0E-03
Pared de la vesicula biliar	1.8E-02
Tracto gastrointestinal	
Pared del estómago	6.4E-03
Pared del intestino delgado	1.2E-02
Pared del colon	1.7E-02
(Pared del intestino grueso superior	1.8E-02)
(Pared del intestino grueso inferior	1.5E-02)
Pared del corazón	3.7E-03
Riñones	3.4E-02
Hígado	8.6E-03
Pulmones	1.1E-02
Músculos	2.8E-03
Esófago	2.6E-03

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Ovarios	6.6E-03
Páncreas	5.1E-03
Médula ósea	3.4E-03
Piel	1.6E-03
Bazo	4.3E-03
Testículos	2.4E-03
Timo	2.6E-03
Tiroides	2.6E-02
Pared de la vejiga urinaria	2.3E-02
Utero	6.6E-03
Organos restantes	3.2E-03
Dosis efectiva (mSv/MBq)	9.3E-03

La dosis efectiva resultante de la administración de una actividad (máxima recomendada) de 1110 MBq para un adulto que pesa 70 kg es de aproximadamente 10,3 mSv. Para una actividad administrada de 740 MBq, la dosis de radiación típica al órgano objetivo (cerebro) es de 5,0 mGy y la dosis de radiación típica al órgano crítico (riñones) es de 25,2 mGy.

La distribución y por lo tanto la dosificación de la radiación de tecnecio-99m exametazime no es significativamente alterada por la estabilización in vitro del cobalto

Nuevas reacciones adversas

Muy pocos casos de hipersensibilidad leve evidenciado por el desarrollo de una erupción urticariosa eritematosa han sido reportados siguientes a la inyección intravenosa de la formulación del Tecnecio- 99m exametazime. No se le han atribuido más efectos indeseables a la administración de la formulación de cobalto estabilizado.

Para cada paciente, la exposición a radiación ionizante debe ser justificable en la bases de un beneficio, la actividad administrada debe ser tal que la dosis de radiación resultante sea tan baja que alcance razonablemente teniendo en cuenta la necesidad de obtener el resultado de diagnóstico deseado.

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La exposición a radiaciones ionizantes esta unidad con inducción a cáncer y un potencial de desarrollar defectos hereditarios. Como la dosis efectiva resultante de la administración de una actividad (máxima recomendada) de 1110 MBq para un adulto que pesa 70 kg es aproximadamente 10.3 mSv Para investigaciones de medicina nuclear diagnóstica la evidencia actual sugiere que estos efectos adversos ocurrirán con menor frecuencia debido a las bajas dosis de radiación.

Para la mayoría de investigaciones diagnosticas usando procedimientos de medicina nuclear la dosis efectiva es menor a 20 mSv. Dosis más altas pueden ser justificadas en algunas circunstancias clínicas.

En caso de que se produzcan efectos secundarios tras la administración de radiofármacos, los usuarios deben garantizar la disponibilidad de un tratamiento médico adecuado al momento de administrar cualquier radiofármaco al paciente. Se solicita a los usuarios que informen a GE Healthcare Limited o la compañía subsidiaria local de cualquier caso de sospecha de reacciones adversas a medicamentos o efectos secundarios asociados con el uso de este producto.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información como lo solicita el interesado:

- **Modificación de indicaciones**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación de dosificación / grupo etario**

Nuevas indicaciones

Este medicamento es solo para uso diagnóstico.

Después de la reconstitución con la inyección de pertecnetato de sodio (99mTc), la solución de tecnecio (99mTc) exametazima se indica para su uso con tomografía por emisión de fotón único (SPECT) en adultos para el diagnóstico de anomalías del flujo sanguíneo cerebral regional, incluyendo:

- **Evaluación de pacientes con enfermedad cerebrovascular (específicamente accidente cerebrovascular agudo, isquemia crónica y ataque isquémico transitorio);**
- **Lateralización prequirúrgica y localización de focos epileptógenos;**
- **Evaluación de pacientes con sospecha de demencia (específicamente enfermedad de Alzheimer y demencia frontotemporal);**
- **Migraña y tumores del cerebro.**
- **Técnica adyuvante en el diagnóstico de muerte cerebral**

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Nueva dosificación y grupo etario

Posología y forma de administración

Posología

Adultos

555-1110 MBq por inyección intravenosa directa Normalmente es un procedimiento de diagnóstico que se realiza una sola vez

Población pediátrica

No se recomienda la administración a niños de tecnecio-99m exametazima con la solución de cloruro de cobalto. No se ha establecido la seguridad y eficacia de la solución de cobalto en la población pediátrica.

Método de administración

Este medicamento debe reconstituirse antes de su administración al paciente. Para obtener instrucciones sobre la reconstitución del medicamento antes de la administración.

Embarazo y lactancia

No hay datos disponibles en el uso de este producto en embarazo humano: Los estudios de reproducción animal no han sido realizados.

Cuando es necesario administrar productos medicinales radiactivos a mujeres en embarazo potencial, la información siempre debe ser buscada sobre el embarazo. Cualquier mujer que haya perdido un periodo se debe asumir embarazada hasta que se demuestre lo contrario. Donde no exista certeza es importante que la exposición a la radicación sea mínimamente consistente al alcanzar la información clínica deseada. Técnicas alternativas que no usan radiación ionizante debe ser consideradas. Los procedimientos llevados a cabo en mujeres embarazadas también incluyen dosis de radiación al feto.

En el caso de un procedimiento diagnóstico en una paciente de la que se sabe o se sospecha que está embarazada, es necesaria una decisión clínica para considerar los beneficios frente a los posibles perjuicios de la realización de cualquier

Antes de administrar un producto medicinal radioactivo a una madre que esta amamantado se debe tener consideración en si la investigación puede ser retrasada razonablemente hasta que la madre haya cesado de amamantar y si la opción más apropiada de radio farmacéutico se ha realizado, teniendo en cuenta la actividad de la secreción en la leche materna. Si la administración se considera necesaria, el

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



amamantamiento debe ser interrumpido por 12 horas y las alimentaciones expresadas descartadas. El amamantamiento puede ser reiniciado cuando el nivel de leche no resulte en una dosis de radiación para el infante mayor a 1mSv.

Dosificación

El tecnecio (^{99m}Tc) se produce mediante un generador ($^{99}\text{Mo} / ^{99m}\text{Tc}$) y decae con la emisión de radiación gamma con una energía media de 140 keV y una vida media de 6,02 horas al tecnecio (^{99}Tc) que, en vista de su una vida media larga de 2,13 x 10⁵ años, puede considerarse cuasi estable.

La siguiente tabla muestra la dosimetría de acuerdo con la publicación ICRP 128 (Comisión Internacional de Protección Radiológica, dosis de radiación para pacientes de radiofármacos: Un compendio de información actual relacionada con Sustancias de uso frecuente, Ann ICRP 2015).

	Dosis absorbida por unidad de actividad administrada (mGy / MBq)
Organo	Adultos:
Suprarrenales	5.3E-03
Superficies óseas	5.1E-03
Cerebro	6.8E-03
Mamas	2.0E-03

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Pared de la vesícula biliar	1.8E-02
Tracto gastrointestinal	
Pared del estómago	6.4E-03
Pared del intestino delgado	1.2E-02
Pared del colon	1.7E-02
(Pared del intestino grueso superior)	1.8E-02)
(Pared del intestino grueso inferior)	1.5E-02)
Pared del corazón	3.7E-03
Riñones	3.4E-02
Hígado	8.6E-03
Pulmones	1.1E-02
Músculos	2.8E-03
Esófago	2.6E-03
Ovarios	6.6E-03
Páncreas	5.1E-03
Médula ósea	3.4E-03
Piel	1.6E-03
Bazo	4.3E-03
Testículos	2.4E-03
Timo	2.6E-03
Tiroides	2.6E-02
Pared de la vejiga urinaria	2.3E-02
Utero	6.6E-03
Organos restantes	3.2E-03
Dosis efectiva (mSv/MBq)	9.3E-03

Acta No. 08 de 2022 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La dosis efectiva resultante de la administración de una actividad (máxima recomendada) de 1110 MBq para un adulto que pesa 70 kg es de aproximadamente 10,3 mSv. Para una actividad administrada de 740 MBq, la dosis de radiación típica al órgano objetivo (cerebro) es de 5,0 mGy y la dosis de radiación típica al órgano crítico (riñones) es de 25,2 mGy.

La distribución y por lo tanto la dosificación de la radiación de tecnecio-99m exametazime no es significativamente alterada por la estabilización in vitro del cobalto

Nuevas reacciones adversas

Muy pocos casos de hipersensibilidad leve evidenciado por el desarrollo de una erupción urticariosa eritematosa han sido reportados siguientes a la inyección intravenosa de la formulación del Tecnecio- 99m exametazime. No se le han atribuido más efectos indeseables a la administración de la formulación de cobalto estabilizado.

Para cada paciente, la exposición a radiación ionizante debe ser justificable en la bases de un beneficio, la actividad administrada debe ser tal que la dosis de radiación resultante sea tan baja que alcance razonablemente teniendo en cuenta la necesidad de obtener el resultado de diagnóstico deseado.

La exposición a radiaciones ionizantes esta unidad con inducción a cáncer y un potencial de desarrollar defectos hereditarios. Como la dosis efectiva resultante de la administración de una actividad (máxima recomendada) de 1110 MBq para un adulto que pesa 70 kg es aproximadamente 10.3 mSv Para investigaciones de medicina nuclear diagnóstica la evidencia actual sugiere que estos efectos adversos ocurrirán con menor frecuencia debido a las bajas dosis de radiación.

Para la mayoría de investigaciones diagnosticas usando procedimientos de medicina nuclear la dosis efectiva es menor a 20 mSv. Dosis más altas pueden ser justificadas en algunas circunstancias clínicas.

En caso de que se produzcan efectos secundarios tras la administración de radiofármacos, los usuarios deben garantizar la disponibilidad de un tratamiento médico adecuado al momento de administrar cualquier radiofármaco al paciente. Se solicita a los usuarios que informen a GE Healthcare Limited o la compañía subsidiaria local de cualquier caso de sospecha de reacciones adversas a medicamentos o efectos secundarios asociados con el uso de este producto.

Finalmente, la Sala recomienda aprobar la información para prescribir Versión 02.

3.4.1.4. NINLARO® 2.3 MG

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La salud
es de todos

Minsalud

Expediente : 20123410
Radicado : 20211041504 / 20211271579
Fecha : 06/12/2021
Interesado : Baxalta Colombia S.A.S.

Composición:

Cada cápsula dura contiene 3,29 mg de Ixazomib Citrato equivalentes a 2,3 mg de Ixazomib

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Indicaciones: (Del Registro)

Ninlaro en combinación con lenalidomida y dexametasona está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple que han recibido por lo menos dos terapias previas una de las cuales debe incluir bortezomib y con características de alto riesgo.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Hipersensibilidad al principio activo o a algunos de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Trombocitopenia

Se ha informado trombocitopenia con ixazomib con mínimos de plaquetas que ocurren usualmente entre los días 14 y 21 de cada ciclo de 28 días y recuperación a la línea base para el inicio del siguiente ciclo. El 3% de los pacientes en el régimen de ixazomib y el 1% de los pacientes en el régimen placebo presentaron un recuento de plaquetas $< o = 10000/mm^3$ durante el tratamiento. Menos del 1% de los pacientes en ambos regímenes presentó un recuento de plaquetas $< o = 5000/mm^3$ durante el tratamiento. La trombocitopenia llevó a la discontinuación de una o más de los tres medicamentos en $< 1\%$ de los pacientes en el régimen de ixazomib y el 2% de los pacientes en el régimen placebo. La trombocitopenia no conllevó un aumento en eventos hemorrágicos ni transfusiones de plaquetas. Monitorear los recuentos de plaquetas al menos mensualmente durante el tratamiento con ixazomib. Considerar un monitoreo más frecuente durante los tres primeros ciclos según la información de producto de la lenalidomida. Controlar la trombocitopenia con modificaciones de dosis y transfusiones de plaquetas, según las directrices médicas estándares.

Toxicidades gastrointestinales

Se han informado diarrea, náuseas y vómitos con ixazomib, con necesidad ocasional de uso de medicamentos antieméticos y antidiarreicos y cuidados de apoyo. La diarrea llevó

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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





a la discontinuación de una o más de los tres medicamentos en el 1% de los pacientes en el régimen de ixazomib y < 1% de los pacientes en el régimen placebo. Ajustar la administración en caso de síntomas severos (grados 3-4)

Embarazo

Ixazomib puede causar daño fetal cuando se le administra a una embarazada, con base en el mecanismo de acción y los hallazgos en animales. A las mujeres en edad fértil se les debe orientar que eviten quedarse embarazadas mientras estén en tratamiento con ixazomib. Si ixazomib se usa durante el embarazo o si la paciente se queda embarazada mientras lo está tomando, se le debe informar a la paciente sobre los peligros potenciales para el feto. Orientarles a las mujeres en edad fértil que debe usar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con ixazomib y durante los 90 días posteriores a la dosis final. Las mujeres que usen anticonceptivos hormonales deben usar adicionalmente un método anticonceptivo de barrera.

Hepatotoxicidad

Se ha notificado con poca frecuencia daño hepático inducido, daño hepatocelular, esteatosis hepática, hepatitis colestásica y hepatotoxicidad con ixazomib. Se deben controlar con regularidad las enzimas hepáticas y ajustar la dosis en caso de síntomas de grados 3 ó 4.

Encefalopatía posterior reversible

Se han notificado casos de síndrome de encefalopatía posterior reversible (pres, por sus siglas en inglés) en pacientes que recibían ixazomib. Pres es un trastorno neurológico raro, reversible, que puede producir convulsiones, hipertensión, cefaleas, alteración del nivel de conciencia y trastornos visuales. El diagnóstico se confirma mediante imágenes cerebrales, preferiblemente imagen de resonancia magnética. Se debe interrumpir ixazomib en pacientes con pres.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021012480 emitido mediante Acta No. 10 de 2021 numeral 3.4.1.8, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Modificación de indicaciones
- Modificación de Dosificación/Grupo Etario
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de Reacciones Adversas
- Inserto versión IPP e Inserto basado en el CCDS versión 4.1 allegado mediante radicado No. 20211271579

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La salud
es de todos

Minsalud

- Información para Prescribir versión IPP e Inserto basado en el CCDS versión 4.1 allegado mediante radicado No. 20211271579

Nuevas indicaciones

NINLARO en combinación con Lenalidomida y Dexametasona está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple que han recibido al menos una terapia previa

Nueva dosificación y grupo etario

Dosificación

Ixazomib en combinación con lenalidomida y dexametasona

La dosis inicial recomendada de lenalidomida son 25 mg administrados a diario en los Días 1 a 21 de un ciclo de tratamiento de 28 días.

La dosis inicial recomendada de dexametasona son 40 mg administrados en los Días 1, 8, 15 y 22 de un ciclo de tratamiento de 28 días.

Tabla 1: Programa de Administración para Ixazomib tomado con Lenalidomida y Dexametasona

-Tomar el medicamento

Ciclo de 28 días (un ciclo de 4 semanas)								
	Semana 1		Semana 2		Semana 3		Semana 4	
	Día 1	Días 2-7	Día 8	Días 9-14	Día 15	Días 16-21	Día 22	Días 23-28
Ixazomib	✓		✓		✓			
Lenalidomida	✓	✓ Di ario	✓	✓ Di ario	✓	✓ Di ario		
Dexametasona	✓		✓		✓		✓	

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

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

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742 2121

www.invima.gov.co





Para información adicional sobre la lenalidomida y la dexametasona, consulte su información de producto.

Antes de iniciar un nuevo ciclo de tratamiento:

- El recuento absoluto de neutrófilos debe ser $\geq 1000/\text{mm}^3$
- El recuento de plaquetas debe ser $\geq 75000/\text{mm}^3$
- Las toxicidades no hematológicas, a criterio del médico, por lo general debe haberse recuperado a la condición basal del paciente o $\leq$ Grado 1 El tratamiento debe continuarse hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Dosis atrasadas o perdidas

Si se atrasa o pierde una dosis de ixazomib, la misma debe tomarse únicamente si el tiempo hasta la próxima dosis programada es ≥ 72 horas. Una dosis perdida no debe tomarse a menos de 72 horas de la próxima dosis programada. No debe tomarse una dosis dupla para compensar la dosis perdida.

Si un paciente vomita tras tomar una dosis, no debe repetirla. El paciente debe reanudar la dosificación en el momento de la próxima dosis programada.

Modificaciones de dosis

En la Tabla 2 se ofrecen los pasos de reducción de dosis de ixazomib y en la Tabla 3 se encuentran las directrices de modificación de dosis.

Tabla 2: Pasos de Reducción de dosis de Ixazomib debido a Reacciones Adversas

Dosis inicial recomendada*	Primera reducción a	Segunda reducción a	Discontinuar
4 mg	3 mg	2,3 mg	

* Dosis inferior recomendada de una cápsula de 3 mg en pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa, insuficiencia renal severa y enfermedad renal terminal con necesidad de diálisis.

Se recomienda un abordaje de modificación alternada de dosis para ixazomib y lenalidomida para las toxicidades solapadas de trombocitopenia y erupción cutánea. Para estas toxicidades, el primer paso de modificación de dosis es retirar o reducir la lenalidomida. Consulte la información de producto de lenalidomida para los pasos de reducción de dosis para estas toxicidades y para neutropenia.

Tabla 3: Directrices de Modificación de Dosis para Ixazomib en Combinación con Lenalidomida y Dexametasona

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Toxicidades hematológicas	Acciones Recomendadas
Trombocitopenia (Recuento de plaquetas)	
Recuento de plaquetas < 30000/mm ³	• Retirar ixazomib y lenalidomida hasta que el recuento de plaquetas sea $\geq 30000/\text{mm}^3$ • Tras la recuperación, reanudar la lenalidomida a la dosis inferior siguiente según su información del producto y reanudar ixazomib a su dosis más reciente.
	• Si el recuento de plaquetas disminuye de nuevo a < 30000/mm³, retirar ixazomib y lenalidomida hasta que el recuento de plaquetas sea $\geq 30000/\text{mm}^3$ • Tras la recuperación, reanudar ixazomib a la dosis inferior siguiente y reanudar lenalidomida a su dosis más reciente.*
Toxicidades no hematológicas	Acciones Recomendadas
Erupción cutánea	
Grado [†] 2 o 3	• Retirar lenalidomida hasta que la erupción se recupere a $\leq$ Grado 1. • Tras la recuperación, reanudar la lenalidomida a la dosis inferior siguiente según su información del producto. • Si ocurre de nuevo erupción cutánea de Grado 2 o 3, retirar ixazomib y lenalidomida hasta que la erupción se recupere a $\leq$ Grado 1. • Tras la recuperación, reanudar ixazomib a la dosis inferior siguiente y reanudar lenalidomida a su dosis más reciente.*
Grado 4	Discontinuar el régimen de tratamiento

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Neuropatía periférica	
Neuropatía Periférica de Grado 1 con Dolor o Neuropatía Periférica de Grado 2	• Retirar ixazomib hasta que la neuropatía periférica se recupere a $\leq$ Grado 1 sin dolor o a la línea base del paciente. • Tras la recuperación, reanudar ixazomib a su dosis más reciente.
Neuropatía Periférica de Grado 2 con Dolor o Neuropatía Periférica de Grado 3	• Retirar ixazomib. Antes de reanudar ixazomib, las toxicidades, a criterio del médico, por lo general deben recuperarse a la condición basal del paciente o $\leq$ Grado 1. • Tras la recuperación, reanudar ixazomib a su dosis inferior siguiente.
Neuropatía Periférica de Grado 4	Discontinuar el régimen de tratamiento
Otras Toxicidades no Hematológicas	
Otras Toxicidades no Hematológicas de Grado 3 o 4	• Retirar ixazomib. Antes de reanudar ixazomib, las toxicidades, a criterio del médico, por lo general deben recuperarse a la condición basal del paciente o a Grado 1 o inferior. • Si se atribuye a ixazomib, reanudarlo tras la recuperación a su dosis inferior siguiente.

* Para ocurrencias adicionales, alternar la modificación de dosis de lenalidomida e ixazomib.

† Clasificación basada en los Criterios de Terminología Común (CTCAE) del Instituto Nacional del Cáncer, Versión 4.03

Medicamentos concomitantes

Se debe considerar la profilaxis antiviral en pacientes tratados con ixazomib para disminuir el riesgo de reactivación de herpes zóster. Los pacientes incluidos en estudios con ixazomib que recibieron profilaxis antiviral presentaron una incidencia menor de infección de herpes zóster en comparación con los pacientes que no la recibieron.

Poblaciones de Pacientes Especiales

Pacientes de Edad Avanzada

No es necesario ningún ajuste de dosis de ixazomib para pacientes de edad superior a 65 años con base en los resultados del análisis de farmacocinética (FC) poblacional.

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

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

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742 2121

www.invima.gov.co



En los estudios de ixazomib, no hubo diferencias clínicamente significativas en la seguridad y eficacia entre los pacientes con menos de 65 años y los de 65 años o más.

Pacientes Pediátricos

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de ixazomib en niños de menos de 18 años de edad. No hay datos disponibles.

Función hepática afectada

Los ajustes de la dosis inicial de ixazomib para pacientes con insuficiencia hepática se proporcionan en la Tabla 4.

Tabla 4. Ajuste de dosis inicial para pacientes con función hepática alterada

Categoría de función hepática	Terapia combinada para MM después de al menos una terapia previa
Insuficiencia hepática leve (bilirrubina total $\leq$ límite superior de lo normal (LSN) y aspartato aminotransferasa (AST) $>$ LSN o bilirrubina total $>$ 1-1,5 LSN y cualquier valor de AST)	Sin ajuste de dosis
Insuficiencia hepática moderada (bilirrubina total $>$ 1,5-3 x LSN) o severa (bilirrubina total $>$ 3 x LSN)	3 mg

ULN = Límite superior de lo normal

AST = Aspartato aminotransferasa

Función renal afectada

Los ajustes de la dosis inicial de ixazomib para pacientes con insuficiencia renal se proporcionan en la Tabla 5.

Tabla 5. Ajuste de dosis inicial para pacientes con insuficiencia renal

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Categoría de función renal	Terapia combinada para MM después de al menos una terapia previa
Insuficiencia renal leve o moderada (depuración de creatinina ≥ 30 ml / min)	Sin ajuste de dosis
Insuficiencia renal severa (depuración de creatinina <30 ml / min) o ERT con necesidad de diálisis	3 mg

Ixazomib no se dializa y, por lo tanto, puede administrarse sin considerar el momento de la diálisis.

Consultar la información de producto de lenalidomida para recomendaciones de administración en pacientes con insuficiencia renal.

Método de Administración

Ixazomib debe tomarse una vez a la semana en el mismo día y aproximadamente en el mismo horario durante las tres primeras semanas de un ciclo de cuatro semanas.

Ixazomib debe tomarse al menos una hora antes o al menos dos horas después de la comida. La cápsula debe deglutirse entera con agua.

La cápsula no debe aplastarse, masticarse ni abrirse.

Nuevas precauciones y advertencias:

Advertencias especiales y precauciones especiales de uso

Trombocitopenia

Se ha informado trombocitopenia con ixazomib con mínimos de plaquetas que ocurren usualmente entre los días 14-21 de cada ciclo de 28 días y recuperación a la línea base para el inicio del siguiente ciclo. La trombocitopenia no resultó en un aumento de eventos hemorrágicos o transfusiones de plaquetas.

Monitorear los recuentos de plaquetas al menos mensualmente durante el tratamiento con ixazomib.

Considerar un monitoreo más frecuente durante los tres primeros ciclos según la información de producto de la lenalidomida. Controlar la trombocitopenia con



modificaciones de dosis y transfusiones de plaquetas, según las directrices médicas estándares.

Toxicidades Gastrointestinales

Se han informado diarrea, náuseas y vómitos con ixazomib, con necesidad ocasional de uso de medicamentos antieméticos y antidiarreicos y cuidados de apoyo. Ajustar la administración en caso de síntomas severos (Grados 3-4).

Embarazo

Ixazomib puede causar daño fetal cuando se le administra a una embarazada, con base en el mecanismo de acción y los hallazgos en animales. A las mujeres en edad fértil se les debe orientar que eviten quedarse embarazadas mientras estén en tratamiento con ixazomib. Si ixazomib se usa durante el embarazo o si la paciente se queda embarazada mientras lo está tomando, se le debe informar a la paciente sobre los peligros potenciales para el feto. Orientarles a las mujeres en edad fértil que debe usar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con ixazomib y durante los 90 días posteriores a la dosis final. Las mujeres que usen anticonceptivos hormonales deben usar adicionalmente un método anticonceptivo de barrera.

Hepatotoxicidad

Daño hepático inducido por el fármaco, daño hepatocelular, esteatosis hepática, hepatitis colestásica y hepatotoxicidad han sido comúnmente reportados con Ixazomib. Las enzimas hepáticas deben ser monitoreadas regularmente y la dosis debe ser ajustada cuando se presenten síntomas de Grado 3 o 4.

Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible

El síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES por sus siglas en inglés) ha ocurrido en pacientes tomando Ixazomib. El PRES es un desorden neurológico, raro y reversible, el cual puede presentarse con convulsiones, hipotensión, dolor de cabeza, alteración de la conciencia y alteraciones de la visión. Imágenes diagnósticas cerebrales, preferiblemente la Resonancia Magnética, es usada para confirmar el diagnóstico. Pacientes que desarrollen PRES deben discontinuar el tratamiento con Ixazomib.

Nuevas reacciones adversas

Ensayos Clínicos

Las frecuencias de las reacciones adversas que se describen a continuación se han determinado en función de los datos de seguridad de varios estudios de fase 3 aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo.

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Los datos de seguridad agrupados sobre la terapia combinada con lenalidomida y dexametasona provienen de TOURMALINE-MM1 y un estudio de continuación de China que, en conjunto, incluyó a 835 pacientes con mieloma múltiple en recaída y / o refractario que recibieron ixazomib en combinación con lenalidomida y dexametasona (régimen de ixazomib; N = 417) o placebo en combinación con lenalidomida y dexametasona (régimen de placebo; N = 418).

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia ($\geq 20\%$) en los regímenes de ixazomib y placebo fueron diarrea (39% frente a 32%), trombocitopenia (33% frente a 21%), estreñimiento (30% frente al 22%), neuropatía periférica (25% frente al 20%), edema periférico (23% frente al 17%), náuseas (23% frente al 18%), infección del tracto respiratorio superior (21% frente al 16%) y vómitos (20% frente a 10%). 43,48,49,50 Las reacciones adversas graves notificadas en $\geq 2\%$ de los pacientes incluyeron trombocitopenia (2%) y diarrea (2%). Para cada reacción adversa, se suspendió uno o más de los tres medicamentos en $\leq 1\%$ de los pacientes en el régimen de ixazomib.

La convención siguiente se utiliza para la clasificación de la frecuencia de una reacción adversa al medicamento (RAM), basada en las directrices del Concejo para Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas (CIOMS): muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$); muy rara ($< 1/10000$); desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 6: Reacciones Adversas en Pacientes Tratados con Ixazomib en Combinación con Lenalidomida y Dexametasona (Todos los grados, Grado 3 y Grado 4)

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Clasificación por Órganos y Sistemas / Reacciones Adversas	Reacciones Adversas (Todos lo Grados)	Reacciones Adversas Grado 3	Reacciones Adversas Grado 4
Infecciones e infestaciones			
Infección del tracto respiratorio superior	Muy frecuente	Poco frecuente	
Herpes zóster	Frecuente	Frecuente	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			
Trombocitopenia*	Muy frecuente	Muy frecuente	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso			
Neuropatías periféricas*	Muy frecuente	Frecuente	
Trastornos gastrointestinales			
Diarrea	Muy frecuente	Frecuente	
Estreñimiento	Muy frecuente	Poco frecuente	
Náuseas	Muy frecuente	Frecuente	
Vómitos	Muy frecuente	Frecuente	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
Erupción cutánea*	Muy frecuente	Frecuente	

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Dolor de espaldas	Muy frecuente	Poco frecuente	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
Edema periférico	Muy frecuente	Frecuente	

Nota: Las reacciones adversas incluidas como términos preferentes se basan en el MedDRA versión 16.0

*Representa un conjunto de términos preferentes

Las reacciones adversas de Grado 3 muy frecuentes incluyeron trombocitopenia. Las reacciones adversas de Grado 3 frecuentes incluyeron neuropatías periféricas, diarrea, vómitos, náusea, erupción cutánea, dolor de espaldas y edema periférico. Las reacciones adversas de Grado 3 poco frecuentes incluyeron infección del tracto respiratorio superior, herpes zóster, estreñimiento y dolor de espaldas. La trombocitopenia de Grado 4 fue frecuente.

Erupción cutánea

El tipo de erupción más común informado en los regímenes de ixazomib y placebo incluyó erupción maculopapular y macular. Se notificó erupción de grado 3 en el 2% de los pacientes en el régimen de ixazomib en comparación con el 1% de los pacientes en el régimen de placebo y no hubo reacciones adversas graves de erupción. Se han notificado eventos dérmicos con lenalidomida y dexametasona.

Neuropatía periférica

Se notificaron reacciones adversas de grado 3 de neuropatía periférica en el 2% de los pacientes en ambos regímenes; no hubo reacciones adversas graves. La reacción notificada con más frecuencia fue la neuropatía sensorial periférica (16% y 12% en el régimen de ixazomib y placebo, respectivamente). La neuropatía motora periférica no se informó con frecuencia en ninguno de los regímenes (<1%).

Otros eventos adversos

Fuera del estudio de Fase 3, se informaron raramente los siguientes eventos adversos para los cuales no se ha establecido la causalidad: dermatosis neutrofílica febril aguda (síndrome de Sweet), síndrome de Stevens-Johnson, mielitis transversa, síndrome de encefalopatía posterior reversible, síndrome de lisis tumoral y púrpura trombocitopénica trombótica.”

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado en respuesta a los requerimientos emitidos en el Acta No. 10 de 2021, numeral 3.4.1.8., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado presenta como soporte los resultados del estudio TOURMALINE-MM1 de septiembre del 2020, que ya eran maduros en la sobrevida global (OS), pero que no sustentan la modificación de indicaciones propuesta, ya que no hubo diferencia significativa en comparación con placebo. Sin embargo, en el análisis por subgrupos se ve que la diferencia es mayor (a favor de este principio activo) para los pacientes con 2-3 terapias previas y de alto riesgo, diferente a lo solicitado: una terapia previa y sin que figure el alto riesgo.

Adicionalmente, allega los resultados del estudio de Continuación de China C16010 que incluyó 115 pacientes adultos con mieloma múltiple en el que encontraron una diferencia significativa en sobrevida global de 25.8 meses en el grupo que recibió ixazomib más lenalidomida versus 15.8 meses en el que recibió placebo más lenalidomida, sin embargo, es de anotar que el propio interesado señala que en dicho estudio se incluyó *“una población que tenía características de enfermedad más avanzadas en el momento del diagnóstico inicial que los pacientes del Estudio global C16010 y que recibió un tratamiento previo más intenso y fue más refractario a terapias anteriores en el momento del ingreso al estudio”*, resultados que la Sala considera que no sustenta la ampliación de indicación solicitada y por tanto recomienda negarla.

3.4.2. Medicamentos Biológicos

3.4.2.1. FORTEO® 250MCG/ML

Expediente : 19941419
Radicado : 20211271571
Fecha : 06/12/2021
Interesado : Eli Lilly Interamerica Inc.

Composición: Cada mL contiene 250 mcg de Teriparatida (origen ADN recombinante)

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Forteo® está indicado en adultos.

Tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas y en varones con un aumento del riesgo de fractura. En mujeres posmenopáusicas, se ha demostrado una disminución

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La salud
es de todos

Minsalud

significativa en la incidencia de fracturas vertebrales y no vertebrales, pero no en fracturas de cadera.

Tratamiento de la osteoporosis asociada a terapia sistémica mantenida con glucocorticoides en mujeres y hombres con un incremento del riesgo de fractura.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

- Embarazo y lactancia.
- Hipercalcemia preexistente.
- Insuficiencia renal severa.
- Pacientes con enfermedades metabólicas óseas (incluyendo el hiperparatiroidismo y la enfermedad de Paget del hueso) distintas a la osteoporosis primaria u osteoporosis inducida por glucocorticoides.
- Elevaciones inexplicadas de la fosfatasa alcalina.
- Pacientes que hayan recibido anteriormente radiación externa o radioterapia localizada sobre el esqueleto.
- Pacientes con tumores óseos o metástasis óseas deben ser excluidos del tratamiento con teriparatida.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de dosificación/grupo etario
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto e IPP CDS 11FEB19 PTCv2.0 (02Nov21) allegado mediate radicado 20211271571

Nuevas indicaciones

- Para el tratamiento de mujeres posmenopáusicas con osteoporosis con alto riesgo de fractura (definida en el presente documento como antecedentes de fractura osteoporótica o múltiples factores de riesgo de fractura) o que han fracasado o son intolerantes a otra terapia de osteoporosis disponible. En mujeres posmenopáusicas con osteoporosis, FORTEO reduce el riesgo de fracturas vertebrales y no vertebrales

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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





La salud
es de todos

Minsalud

- Para aumentar la masa ósea en hombres con osteoporosis primaria o hipogonadal con alto riesgo de fractura o que han fallado o son intolerantes a otras terapias disponibles para la osteoporosis.
- Para el tratamiento de hombres y mujeres con osteoporosis asociada con la terapia sistémica sostenida de glucocorticoides (dosis diaria equivalente a 5 mg o más de prednisona) con alto riesgo de fractura o que han fallado o son intolerantes a otra terapia disponible para la osteoporosis.”

Nuevas contraindicaciones

FORTEO está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a teriparatida o a cualquiera de sus excipientes. Las reacciones de hipersensibilidad han incluido angioedema y anafilaxia

Nueva dosificación/grupo etario

Dosificación recomendada

La dosis recomendada es de 20 mcg administrados por vía subcutánea una vez al día. Indique a los pacientes que tomen suplementos de calcio y vitamina D si la ingesta dietética diaria es inadecuada.

Instrucciones de administración

- Administrar FORTEO como inyección subcutánea en el muslo o en la región abdominal. FORTEO no está aprobado para uso intravenoso o intramuscular.
- FORTEO se debe administrar inicialmente en circunstancias en las que el paciente pueda sentarse o acostarse si se presentan síntomas de hipotensión ortostática.
- Los productos farmacéuticos parenterales deben inspeccionarse visualmente para detectar partículas y decoloración antes de la administración (FORTEO es un líquido transparente e incoloro). No lo use si aparecen partículas sólidas o si la solución está turbia o coloreada.

Los pacientes y / o cuidadores que administran FORTEO deben recibir la capacitación e instrucción adecuadas sobre el uso adecuado del dispositivo de administración precargado (pluma) de FORTEO por parte de un profesional de la salud calificado.

Duración recomendada del tratamiento

El uso de FORTEO durante más de 2 años durante la vida de un paciente solo debe considerarse si el paciente mantiene (o ha vuelto a tener) un alto riesgo de fractura.

Nuevas precauciones y advertencias

Osteosarcoma

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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





Se observó un aumento en la incidencia de osteosarcoma (un tumor óseo maligno) en ratas macho y hembra tratadas con teriparatida. Se han notificado casos de osteosarcoma en pacientes tratados con FORTEO en la fase de poscomercialización; sin embargo, no se ha observado un aumento del riesgo de osteosarcoma en estudios observacionales en humanos.

Existen datos limitados que evalúan el riesgo de osteosarcoma más allá de los 2 años de uso de FORTEO.

Evite el uso de FORTEO en pacientes con (estos pacientes tienen un mayor riesgo inicial de osteosarcoma):

- Epífisis abiertas (pacientes pediátricos y adultos jóvenes) (FORTEO no está aprobado en pacientes pediátricos)
- Enfermedades metabólicas óseas distintas de la osteoporosis, incluida la enfermedad ósea de Paget.
- Metástasis óseas o antecedentes de neoplasias óseas.
- Radioterapia previa de haz externo o de implante que involucre el esqueleto.
- Trastornos hereditarios que predisponen al osteosarcoma.

Hipercalcemia y calcificación cutánea

Hipercalcemia

FORTEO no se ha estudiado en pacientes con hipercalcemia preexistente. FORTEO puede causar hipercalcemia y puede exacerbar la hipercalcemia en pacientes con hipercalcemia preexistente. Evite FORTEO en pacientes que se sabe que tienen un trastorno hipercalcémico subyacente, como hiperparatiroidismo primario.

Riesgo de calcificación cutánea, incluida la calcifilaxis

Se han reportado informes graves de calcifilaxis y empeoramiento de la calcificación cutánea previamente estable en el entorno poscomercialización en pacientes que se administran FORTEO. Los factores de riesgo para el desarrollo de la calcifilaxis incluyen la enfermedad autoinmune subyacente, la insuficiencia renal y el uso simultáneo de warfarina o corticosteroides sistémicos. Suspender FORTEO en pacientes que desarrollen calcifilaxis o empeoramiento de la calcificación cutánea previamente estable.

Riesgo de urolitiasis

En los estudios clínicos, la frecuencia de urolitiasis fue similar en los pacientes tratados con FORTEO y en los tratados con placebo. Sin embargo, FORTEO no se ha estudiado en pacientes con urolitiasis activa. Si los pacientes tratados con FORTEO tienen una hipercalcemia preexistente o una urolitiasis activa sospechada o conocida, considere la

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



posibilidad de medir la excreción urinaria de calcio. Considerar los riesgos y beneficios del uso en pacientes con urolitiasis activa o reciente debido al potencial de exacerbar esta condición.

Hipotensión ortostática

FORTEO se debe Administrar inicialmente en circunstancias en las que el paciente pueda sentarse o acostarse si se presentan síntomas de hipotensión ortostática. En estudios de farmacología clínica a corto plazo de FORTEO en voluntarios sanos, se observaron episodios transitorios de hipotensión ortostática sintomática en el 5% de los voluntarios. Por lo general, estos eventos comenzaron dentro de las 4 horas posteriores a la administración y se resolvieron (sin tratamiento) en unos pocos minutos a unas pocas horas. Cuando ocurrió hipotensión ortostática transitoria, ocurrió dentro de las primeras dosis, se alivió colocando a la persona en una posición reclinada y no impidió la continuación del tratamiento.

Riesgo de toxicidad por digoxina

La hipercalcemia puede predisponer a los pacientes a la toxicidad de los digitálicos porque FORTEO aumenta transitoriamente el calcio sérico. Considere la posible aparición de signos y síntomas de toxicidad digitálica cuando FORTEO se utiliza en pacientes que reciben digoxina

Nuevas Reacciones adversas

Experiencia en estudios clínicos

Debido a que los estudios clínicos se realizan en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un medicamento no pueden compararse directamente con las tasas de los estudios clínicos de otro medicamento y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

Hombres con osteoporosis primaria o hipogonadal y mujeres posmenopáusicas con Osteoporosis

La seguridad de FORTEO en el tratamiento de la osteoporosis en hombres y mujeres posmenopáusicas se evaluó en dos estudios aleatorizados, doble ciego y controlados con

placebo de 1382 pacientes (21% hombres, 79% mujeres) de 28 a 86 años (media de 67 años).

La duración media de los estudios fue de 11 meses para hombres y 19 meses para mujeres, con 691 pacientes expuestos a FORTEO y 691 pacientes a placebo. Todos los pacientes recibieron 1000 mg de calcio más al menos 400 UI de suplementos de vitamina D por día.

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La salud
es de todos

Minsalud

La incidencia de mortalidad por todas las causas fue del 1% en el grupo de FORTEO y del 1% en el grupo de placebo. La incidencia de eventos adversos graves fue del 16% en el grupo de FORTEO y del 19% en el grupo de placebo. La interrupción temprana debido a eventos adversos ocurrió en el 7% en el grupo de FORTEO y en el 6% en el grupo de placebo.

La Tabla 1 enumera los eventos adversos de estos dos estudios que ocurrieron en $\geq 2\%$ de los pacientes tratados con FORTEO y con mayor frecuencia que los pacientes tratados con placebo.

Tabla 1: Porcentaje de pacientes con eventos adversos reportados por al menos el 2% de los pacientes tratados con FORTEO y en más pacientes tratados con FORTEO que pacientes tratados con placebo de los dos estudios principales de osteoporosis en mujeres y hombres. Los eventos adversos se muestran sin atribución de causalidad.

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

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

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742 2121

www.invima.gov.co





	FORTEO N=691	Placebo N=691
Clasificación de los eventos	(%)	(%)
El cuerpo en su conjunto		
Dolor	21.3	20.5
Cefalea	7.5	7.4
Astenia	8.7	6.8
Dolor de cuello	3.0	2.7
Cardiovascular		
Hipertensión	7.1	6.8
Angina de pecho	2.5	1.6
Síncope	2.6	1.4
Sistema digestivo		
Náuseas	8.5	6.7
Estreñimiento	5.4	4.5
Diarrea	5.1	4.6
Dispepsia	5.2	4.1
Vómitos	3.0	2.3
Trastorno gastrointestinal	2.3	2.0
Trastorno de los dientes	2.0	1.3
Osteomuscular		
Artralgia	10.1	8.4
Calambres en las piernas	2.6	1.3
Sistema nervioso central		
Mareo	8.0	5.4
Depresión	4.1	2.7
Insomnio	4.3	3.6
Vértigo	3.8	2.7
Sistema respiratorio		
Rinitis	9.6	8.8
Aumento de la tos	6.4	5.5
Faringitis	5.5	4.8
Disnea	3.6	2.6
Neumonía	3.9	3.3
Piel y extremidades		
Erupción	4.9	4.5
Sudoración	2.2	1.7

Resultados de laboratorio

Calcio sérico - FORTEO aumentó transitoriamente el calcio sérico, con un efecto máximo observado aproximadamente entre 4 y 6 horas después de la dosis. El calcio sérico medido al menos 16 horas después de la dosis no fue diferente de los niveles previos al tratamiento. En los estudios clínicos, la frecuencia de al menos 1 episodio de hipercalcemia transitoria en las 4 a 6 horas posteriores a la administración de FORTEO fue del 11% de las mujeres y del 6% de los hombres tratados con FORTEO, en comparación con el 2% de las mujeres

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



y el 0% de los hombres tratados con placebo. El porcentaje de pacientes tratados con FORTEO cuya hipercalcemia transitoria se verificó en mediciones consecutivas fue del 3% de las mujeres y del 1% de los hombres.

Calcio urinario - FORTEO aumentó la excreción urinaria de calcio, pero la frecuencia de hipercalciuria en los estudios clínicos fue similar en los pacientes tratados con FORTEO y con placebo.

Ácido úrico sérico - FORTEO aumentó las concentraciones de ácido úrico sérico. En los estudios clínicos, el 3% de los pacientes tratados con FORTEO presentaron concentraciones de ácido úrico en suero por encima del límite superior de la normalidad, en comparación con el 1% de los pacientes tratados con placebo. Sin embargo, la hiperuricemia no dio lugar a un aumento de la gota, la artralgia o la urolitiasis.

Función renal: no se observaron efectos renales adversos clínicamente importantes en los estudios clínicos. Las evaluaciones incluyeron aclaramiento de creatinina; mediciones de nitrógeno ureico en sangre (BUN), creatinina y electrolitos en suero; densidad y Ph específicos de la orina; y examen del sedimento de orina.

Hombres y mujeres con osteoporosis inducida por glucocorticoides

La seguridad de FORTEO en el tratamiento de hombres y mujeres con osteoporosis inducida por glucocorticoides se evaluó en un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con activo de 428 pacientes (19% hombres, 81% mujeres) de 22 a 89 años (media 57 años) tratados con ≥ 5 mg por día de prednisona o equivalente durante un mínimo de 3 meses [consulte Estudios clínicos (15.3)]. La duración del estudio fue de 18 meses con 214 pacientes expuestos a FORTEO y 214 pacientes expuestos a un bisfosfonato oral diario (control activo). Todos los pacientes recibieron 1000 mg de calcio más 800 UI de suplementos de vitamina D por día.

No hubo un aumento de la mortalidad en el grupo de FORTEO en comparación con el grupo de control activo. La incidencia de eventos adversos graves fue del 21% en los pacientes de FORTEO y del 18% en los pacientes de control activo, e incluyó neumonía (3% de FORTEO, 1% de control activo). La interrupción temprana debido a eventos adversos ocurrió en el 15% de los pacientes de FORTEO y el 12% de los pacientes de control activo, e incluyó mareos (2% de FORTEO, 0% de control activo).

Los eventos adversos notificados con una mayor incidencia en el grupo de FORTEO y con al menos un 2% de diferencia en los pacientes tratados con FORTEO en comparación con los pacientes tratados con el control activo fueron: náuseas (14%, 7%), gastritis (7%, 3%), neumonía (6%, 3%), disnea (6%, 3%), insomnio (5%, 1%), ansiedad (4%, 1%) y herpes zóster (3%, 1%), respectivamente.

Inmunogenicidad

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Como ocurre con todos los péptidos, existe un potencial de inmunogenicidad. La detección de la formación de anticuerpos depende en gran medida de la sensibilidad y la especificidad del estudio. Además, la incidencia observada de positividad de anticuerpos (incluidos los anticuerpos neutralizantes) en un estudio puede estar influenciada por varios factores, como la metodología del estudio, la manipulación de la muestra, el momento de la obtención de la muestra, los medicamentos simultáneos y la enfermedad subyacente. Por estas razones, la comparación de la incidencia de anticuerpos en los estudios descritos a continuación con la incidencia de anticuerpos en otros estudios o con otros productos de teriparatida puede ser engañosa.

En el estudio clínico de mujeres posmenopáusicas con osteoporosis, se detectaron anticuerpos de reacción cruzada con teriparatida en el 3% de las mujeres (15/541) que recibieron FORTEO. Por lo general, los anticuerpos se detectaron por primera vez tras 12 meses de tratamiento y disminuyeron tras la retirada de la terapia. No hubo evidencia de reacciones de hipersensibilidad entre estos pacientes. La formación de anticuerpos no pareció tener efectos sobre el calcio sérico o sobre la respuesta de la densidad mineral ósea (DMO).

Experiencia posterior a la comercialización

Reacciones adversas de informes espontáneos posteriores a la comercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la aprobación de FORTEO. Debido a que estas reacciones se informan voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al medicamento.

- Rara vez se han reportado casos de tumor óseo y osteosarcoma en el período posterior a la comercialización.
- Se ha informado hipercalcemia superior a 13 mg / dL con el uso de FORTEO.

Los eventos adversos informados desde la introducción en el mercado que estuvieron temporalmente relacionados con la terapia con FORTEO incluyen los siguientes:

- Reacciones alérgicas: reacciones anafilácticas, hipersensibilidad a medicamentos, angioedema, urticaria
- Pruebas: hiperuricemia
- Sistema respiratorio: disnea aguda, dolor de pecho
- Osteomuscular: espasmos musculares de la pierna o la espalda
- Otros: reacciones en el lugar de la inyección que incluyen dolor, hinchazón y hematomas; edema orofacial
-

Reacciones adversas de estudios observacionales para evaluar la incidencia de osteosarcoma

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La salud
es de todos

Minsalud

Se diseñaron dos estudios de vigilancia de seguridad del osteosarcoma (estudios de base de datos basados en reclamaciones de EE. UU.) para obtener datos sobre la tasa de incidencia de osteosarcoma entre los pacientes tratados con FORTEO. En estos dos estudios, se identificaron tres y cero casos de osteosarcoma entre 379.283 y 153.316 usuarios de FORTEO, respectivamente. Los resultados del estudio sugieren un riesgo similar de osteosarcoma entre los usuarios de FORTEO y sus comparadores. Sin embargo, la interpretación de los resultados del estudio requiere precaución debido a las limitaciones de las fuentes de datos que no permiten la medición y el control completos de los factores de confusión.

Nuevas Interacciones

Digoxina

Los informes de casos esporádicos han sugerido que la hipercalcemia puede predisponer a los pacientes a la toxicidad por digitálicos. FORTEO puede aumentar transitoriamente el calcio sérico. Considere la posible aparición de signos y síntomas de toxicidad digitálica cuando FORTEO se utiliza en pacientes que reciben digoxina.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora no encuentra justificación clara para la modificación de las indicaciones propuestas teniendo en cuenta que la manera como se expresa actualmente incluye en forma más definida las condiciones y utilidad de las indicaciones del producto.

De acuerdo con lo anterior, la Sala recomienda aprobar así:

Indicaciones:

Tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas y en varones con alto riesgo de fractura. En mujeres posmenopáusicas, se ha demostrado una disminución significativa en la incidencia de fracturas vertebrales y no vertebrales, pero no en fracturas de cadera.

Tratamiento de la osteoporosis asociada a terapia sistémica mantenida con glucocorticoides en mujeres y hombres con un incremento del riesgo de fractura. Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar las modificaciones de contraindicaciones, dosificación/grupo etario, precauciones y advertencias, interacciones y reacciones adversas.

Nuevas contraindicaciones

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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





La salud
es de todos

Minsalud

FORTEO está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a teriparatida o a cualquiera de sus excipientes. Las reacciones de hipersensibilidad han incluido angioedema y anafilaxia

Nueva dosificación/grupo etario

Dosificación recomendada

La dosis recomendada es de 20 mcg administrados por vía subcutánea una vez al día.

Indique a los pacientes que tomen suplementos de calcio y vitamina D si la ingesta dietética diaria es inadecuada.

Instrucciones de administración

- **Administrar FORTEO como inyección subcutánea en el muslo o en la región abdominal.**

FORTEO no está aprobado para uso intravenoso o intramuscular.

- **FORTEO se debe administrar inicialmente en circunstancias en las que el paciente pueda sentarse o acostarse si se presentan síntomas de hipotensión ortostática.**

- **Los productos farmacéuticos parenterales deben inspeccionarse visualmente para detectar partículas y decoloración antes de la administración (FORTEO es un líquido transparente e incoloro). No lo use si aparecen partículas sólidas o si la solución está turbia o coloreada.**

Los pacientes y / o cuidadores que administran FORTEO deben recibir la capacitación e instrucción adecuadas sobre el uso adecuado del dispositivo de administración precargado (pluma) de FORTEO por parte de un profesional de la salud calificado.

Duración recomendada del tratamiento

El uso de FORTEO durante más de 2 años durante la vida de un paciente solo debe considerarse si el paciente mantiene (o ha vuelto a tener) un alto riesgo de fractura.

Nuevas precauciones y advertencias

Osteosarcoma

Se observó un aumento en la incidencia de osteosarcoma (un tumor óseo maligno) en ratas macho y hembra tratadas con teriparatida. Se han notificado casos de osteosarcoma en pacientes tratados con FORTEO en la fase de poscomercialización; sin embargo, no se ha observado un aumento del riesgo de osteosarcoma en estudios observacionales en humanos.

Existen datos limitados que evalúan el riesgo de osteosarcoma más allá de los 2 años de uso de FORTEO.

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

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

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742 2121

www.invima.gov.co





Evite el uso de FORTEO en pacientes con (estos pacientes tienen un mayor riesgo inicial de osteosarcoma):

- **Epífisís abiertas (pacientes pediátricos y adultos jóvenes) (FORTEO no está aprobado en pacientes pediátricos)**
- **Enfermedades metabólicas óseas distintas de la osteoporosis, incluida la enfermedad ósea de Paget.**
- **Metástasis óseas o antecedentes de neoplasias óseas.**
- **Radioterapia previa de haz externo o de implante que involucre el esqueleto.**
- **Trastornos hereditarios que predisponen al osteosarcoma.**

Hipercalcemia y calcificación cutánea

Hipercalcemia

FORTEO no se ha estudiado en pacientes con hipercalcemia preexistente. FORTEO puede causar hipercalcemia y puede exacerbar la hipercalcemia en pacientes con hipercalcemia preexistente. Evite FORTEO en pacientes que se sabe que tienen un trastorno hipercalcémico subyacente, como hiperparatiroidismo primario.

Riesgo de calcificación cutánea, incluida la calcifilaxis

Se han reportado informes graves de calcifilaxis y empeoramiento de la calcificación cutánea previamente estable en el entorno poscomercialización en pacientes que se administran FORTEO. Los factores de riesgo para el desarrollo de la calcifilaxis incluyen la enfermedad autoinmune subyacente, la insuficiencia renal y el uso simultáneo de warfarina o corticosteroides sistémicos. Suspender FORTEO en pacientes que desarrollen calcifilaxis o empeoramiento de la calcificación cutánea previamente estable.

Riesgo de urolitiasis

En los estudios clínicos, la frecuencia de urolitiasis fue similar en los pacientes tratados con FORTEO y en los tratados con placebo. Sin embargo, FORTEO no se ha estudiado en pacientes con urolitiasis activa. Si los pacientes tratados con FORTEO tienen una hipercalciuria preexistente o una urolitiasis activa sospechada o conocida, considere la posibilidad de medir la excreción urinaria de calcio. Considerar los riesgos y beneficios del uso en pacientes con urolitiasis activa o reciente debido al potencial de exacerbar esta condición.

Hipotensión ortostática

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



FORTEO se debe Administrar inicialmente en circunstancias en las que el paciente pueda sentarse o acostarse si se presentan síntomas de hipotensión ortostática. En estudios de farmacología clínica a corto plazo de FORTEO en voluntarios sanos, se observaron episodios transitorios de hipotensión ortostática sintomática en el 5% de los voluntarios. Por lo general, estos eventos comenzaron dentro de las 4 horas posteriores a la administración y se resolvieron (sin tratamiento) en unos pocos minutos a unas pocas horas. Cuando ocurrió hipotensión ortostática transitoria, ocurrió dentro de las primeras dosis, se alivió colocando a la persona en una posición reclinada y no impidió la continuación del tratamiento.

Riesgo de toxicidad por digoxina

La hipercalcemia puede predisponer a los pacientes a la toxicidad de los digitálicos porque FORTEO aumenta transitoriamente el calcio sérico. Considere la posible aparición de signos y síntomas de toxicidad digitálica cuando FORTEO se utiliza en pacientes que reciben digoxina

Nuevas Reacciones adversas

Experiencia en estudios clínicos

Debido a que los estudios clínicos se realizan en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un medicamento no pueden compararse directamente con las tasas de los estudios clínicos de otro medicamento y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

Hombres con osteoporosis primaria o hipogonadal y mujeres posmenopáusicas con Osteoporosis

La seguridad de FORTEO en el tratamiento de la osteoporosis en hombres y mujeres posmenopáusicas se evaluó en dos estudios aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo de 1382 pacientes (21% hombres, 79% mujeres) de 28 a 86 años (media de 67 años).

La duración media de los estudios fue de 11 meses para hombres y 19 meses para mujeres, con 691 pacientes expuestos a FORTEO y 691 pacientes a placebo. Todos los pacientes recibieron 1000 mg de calcio más al menos 400 UI de suplementos de vitamina D por día.

La incidencia de mortalidad por todas las causas fue del 1% en el grupo de FORTEO y del 1% en el grupo de placebo. La incidencia de eventos adversos graves fue del 16% en el grupo de FORTEO y del 19% en el grupo de placebo. La interrupción temprana debido a eventos adversos ocurrió en el 7% en el grupo de FORTEO y en el 6% en el grupo de placebo.

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La salud
es de todos

Minsalud

La Tabla 1 enumera los eventos adversos de estos dos estudios que ocurrieron en $\geq 2\%$ de los pacientes tratados con FORTEO y con mayor frecuencia que los pacientes tratados con placebo.

Tabla 1: Porcentaje de pacientes con eventos adversos reportados por al menos el 2% de los pacientes tratados con FORTEO y en más pacientes tratados con FORTEO que pacientes tratados con placebo de los dos estudios principales de osteoporosis en mujeres y hombres. Los eventos adversos se muestran sin atribución de causalidad.

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

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

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742 2121

www.invima.gov.co





	FORTEO N=691	Placebo N=691
Clasificación de los eventos	(%)	(%)
El cuerpo en su conjunto		
Dolor	21.3	20.5
Cefalea	7.5	7.4
Astenia	8.7	6.8
Dolor de cuello	3.0	2.7
Cardiovascular		
Hipertensión	7.1	6.8
Angina de pecho	2.5	1.6
Síncope	2.6	1.4
Sistema digestivo		
Náuseas	8.5	6.7
Estreñimiento	5.4	4.5
Diarrea	5.1	4.6
Dispepsia	5.2	4.1
Vómitos	3.0	2.3
Trastorno gastrointestinal	2.3	2.0
Trastorno de los dientes	2.0	1.3
Osteomuscular		
Artralgia	10.1	8.4
Calambres en las piernas	2.6	1.3
Sistema nervioso central		
Mareo	8.0	5.4
Depresión	4.1	2.7
Insomnio	4.3	3.6
Vértigo	3.8	2.7
Sistema respiratorio		
Rinitis	9.6	8.8
Aumento de la tos	6.4	5.5
Faringitis	5.5	4.8
Disnea	3.6	2.6
Neumonía	3.9	3.3
Piel y extremidades		
Erupción	4.9	4.5
Sudoración	2.2	1.7

Resultados de laboratorio

Calcio sérico - FORTEO aumentó transitoriamente el calcio sérico, con un efecto máximo observado aproximadamente entre 4 y 6 horas después de la dosis. El calcio sérico medido al menos 16 horas después de la dosis no fue diferente de los niveles previos al tratamiento. En los estudios clínicos, la frecuencia de al menos 1 episodio de hipercalcemia transitoria en las 4 a 6 horas posteriores a la administración de FORTEO fue del 11% de las mujeres y del 6% de los hombres tratados con FORTEO,

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

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

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742 2121

www.invima.gov.co



en comparación con el 2% de las mujeres y el 0% de los hombres tratados con placebo. El porcentaje de pacientes tratados con FORTEO cuya hipercalcemia transitoria se verificó en mediciones consecutivas fue del 3% de las mujeres y del 1% de los hombres.

Calcio urinario - FORTEO aumentó la excreción urinaria de calcio, pero la frecuencia de hipercalciuria en los estudios clínicos fue similar en los pacientes tratados con FORTEO y con placebo.

Ácido úrico sérico - FORTEO aumentó las concentraciones de ácido úrico sérico. En los estudios clínicos, el 3% de los pacientes tratados con FORTEO presentaron concentraciones de ácido úrico en suero por encima del límite superior de la normalidad, en comparación con el 1% de los pacientes tratados con placebo. Sin embargo, la hiperuricemia no dio lugar a un aumento de la gota, la artralgia o la urolitiasis.

Función renal: no se observaron efectos renales adversos clínicamente importantes en los estudios clínicos. Las evaluaciones incluyeron aclaramiento de creatinina; mediciones de nitrógeno ureico en sangre (BUN), creatinina y electrolitos en suero; densidad y Ph específicos de la orina; y examen del sedimento de orina.

Hombres y mujeres con osteoporosis inducida por glucocorticoides

La seguridad de FORTEO en el tratamiento de hombres y mujeres con osteoporosis inducida por glucocorticoides se evaluó en un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con activo de 428 pacientes (19% hombres, 81% mujeres) de 22 a 89 años (media 57 años) tratados con ≥ 5 mg por día de prednisona o equivalente durante un mínimo de 3 meses [consulte Estudios clínicos (15.3)]. La duración del estudio fue de 18 meses con 214 pacientes expuestos a FORTEO y 214 pacientes expuestos a un bisfosfonato oral diario (control activo). Todos los pacientes recibieron 1000 mg de calcio más 800 UI de suplementos de vitamina D por día.

No hubo un aumento de la mortalidad en el grupo de FORTEO en comparación con el grupo de control activo. La incidencia de eventos adversos graves fue del 21% en los pacientes de FORTEO y del 18% en los pacientes de control activo, e incluyó neumonía (3% de FORTEO, 1% de control activo). La interrupción temprana debido a eventos adversos ocurrió en el 15% de los pacientes de FORTEO y el 12% de los pacientes de control activo, e incluyó mareos (2% de FORTEO, 0% de control activo).

Los eventos adversos notificados con una mayor incidencia en el grupo de FORTEO y con al menos un 2% de diferencia en los pacientes tratados con FORTEO en comparación con los pacientes tratados con el control activo fueron: náuseas (14%, 7%), gastritis (7%, 3%), neumonía (6%, 3%), disnea (6%, 3%), insomnio (5%, 1%), ansiedad (4%, 1%) y herpes zóster (3%, 1%), respectivamente.

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Inmunogenicidad

Como ocurre con todos los péptidos, existe un potencial de inmunogenicidad. La detección de la formación de anticuerpos depende en gran medida de la sensibilidad y la especificidad del estudio. Además, la incidencia observada de positividad de anticuerpos (incluidos los anticuerpos neutralizantes) en un estudio puede estar influenciada por varios factores, como la metodología del estudio, la manipulación de la muestra, el momento de la obtención de la muestra, los medicamentos simultáneos y la enfermedad subyacente. Por estas razones, la comparación de la incidencia de anticuerpos en los estudios descritos a continuación con la incidencia de anticuerpos en otros estudios o con otros productos de teriparatida puede ser engañosa.

En el estudio clínico de mujeres posmenopáusicas con osteoporosis, se detectaron anticuerpos de reacción cruzada con teriparatida en el 3% de las mujeres (15/541) que recibieron FORTEO. Por lo general, los anticuerpos se detectaron por primera vez tras 12 meses de tratamiento y disminuyeron tras la retirada de la terapia. No hubo evidencia de reacciones de hipersensibilidad entre estos pacientes. La formación de anticuerpos no pareció tener efectos sobre el calcio sérico o sobre la respuesta de la densidad mineral ósea (DMO).

Experiencia posterior a la comercialización

Reacciones adversas de informes espontáneos posteriores a la comercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la aprobación de FORTEO. Debido a que estas reacciones se informan voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al medicamento.

- Rara vez se han reportado casos de tumor óseo y osteosarcoma en el período posterior a la comercialización.
- Se ha informado hipercalcemia superior a 13 mg / dL con el uso de FORTEO.

Los eventos adversos informados desde la introducción en el mercado que estuvieron temporalmente relacionados con la terapia con FORTEO incluyen los siguientes:

- **Reacciones alérgicas:** reacciones anafilácticas, hipersensibilidad a medicamentos, angioedema, urticaria
- **Pruebas:** hiperuricemia
- **Sistema respiratorio:** disnea aguda, dolor de pecho
- **Osteomuscular:** espasmos musculares de la pierna o la espalda

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- **Otros:** reacciones en el lugar de la inyección que incluyen dolor, hinchazón y hematomas; edema orofacial

Reacciones adversas de estudios observacionales para evaluar la incidencia de osteosarcoma

Se diseñaron dos estudios de vigilancia de seguridad del osteosarcoma (estudios de base de datos basados en reclamaciones de EE. UU.) para obtener datos sobre la tasa de incidencia de osteosarcoma entre los pacientes tratados con FORTEO. En estos dos estudios, se identificaron tres y cero casos de osteosarcoma entre 379.283 y 153.316 usuarios de FORTEO, respectivamente. Los resultados del estudio sugieren un riesgo similar de osteosarcoma entre los usuarios de FORTEO y sus comparadores. Sin embargo, la interpretación de los resultados del estudio requiere precaución debido a las limitaciones de las fuentes de datos que no permiten la medición y el control completos de los factores de confusión.

Nuevas Interacciones

Digoxina

Los informes de casos esporádicos han sugerido que la hipercalcemia puede predisponer a los pacientes a la toxicidad por digitálicos. FORTEO puede aumentar transitoriamente el calcio sérico. Considere la posible aparición de signos y síntomas de toxicidad digitálica cuando FORTEO se utiliza en pacientes que reciben digoxina.

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

3.4.2.2. TECENTRIQ®

Expediente : 20145962
Radicado : 20211274867
Fecha : 09/12/2021
Interesado : Productos Roche S.A

Composición: Cada vial de 20 mL contiene 1200 mg de Atezolizumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

TECENTRIQ® está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM) localmente avanzado o metastásico que hayan recibido previamente

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



quimioterapia. Los pacientes con mutaciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber recibido terapia previa para este tipo de mutaciones antes de recibir atezolizumab.

TECENTRIQ®, en combinación con bevacizumab, paclitaxel y carboplatino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con CPNM no epidermoide metastásico. Los pacientes con mutaciones activadoras de EGFR o mutaciones tumorales ALK+ deben haber recibido tratamiento dirigido (tratamientos específicos neutralizadores de estas mutaciones comúnmente conocidos como anti-EGFR o anti ALK), si está clínicamente indicado, antes de recibir TECENTRIQ®.

Tecentriq en combinación con Bevacizumab, está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma hepatocelular irresecable (CHC) que no son candidatos a otras terapias no farmacológicas y no han recibido terapia sistémica previa.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Tecentriq está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al atezolizumab o a cualquiera de los excipientes

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación

Nuevas indicaciones

Carcinoma pulmonar no microcítico:

1. TECENTRIQ® está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM) localmente avanzado o metastásico que hayan recibido previamente quimioterapia. Los pacientes con mutaciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber recibido terapia previa para este tipo de mutaciones antes de recibir atezolizumab.

2. TECENTRIQ®, en combinación con bevacizumab, paclitaxel y carboplatino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con CPNM no epidermoide metastásico. Los pacientes con mutaciones activadoras de EGFR o mutaciones tumorales ALK+ deben haber recibido tratamiento dirigido (tratamientos específicos neutralizadores de estas mutaciones comúnmente conocidos como anti-EGFR o anti ALK), si está clínicamente indicado, antes de recibir TECENTRIQ®.

Carcinoma hepatocelular

Acta No. 08 de 2022 SEMNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La salud
es de todos

Minsalud

3. Tecentriq en combinación con Bevacizumab, está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma hepatocelular irresecable (CHC) que no son candidatos a otras terapias no farmacológicas y no han recibido terapia sistémica previa.

Cáncer de mama triple negativo (CMTN)

4. Tecentriq, en combinación con nab-paclitaxel, está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama triple negativo (CMTN) inoperable localmente avanzado o metastásico con tumores con una expresión de PD-L1 ≥ 1 % y que no hayan recibido previamente quimioterapia para el cáncer metastásico

Carcinoma pulmonar no microcítico incipiente

5. Tecentriq en monoterapia está indicado como tratamiento adyuvante después de la resección y de la quimioterapia con un derivado del platino en pacientes con carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM) cuyos tumores tengan expresión del PD-L1 en ≥ 1 % de las células tumorales (CT)

Cáncer pulmonar microcítico

6. Tecentriq en combinación con carboplatino y etopósido está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con carcinoma pulmonar microcítico extendido (CPMExt)

Nueva dosificación/Grupo Etario

La dosificación para la indicación solicitada se incluye a continuación en color vinotinto.

Instrucciones generales

Tecentriq se administrará en infusión i.v. bajo la supervisión de un profesional sanitario cualificado. No debe administrarse en inyección i.v. lenta o rápida.

No debe administrarse junto con otros medicamentos en la misma vía de infusión.

La sustitución por cualquier otro biomedicamento requiere el consentimiento del médico prescriptor.

La dosis recomendada es de 1200 mg, administrados mediante infusión i.v. cada 3 semanas. La dosis inicial de Tecentriq debe administrarse en 60 minutos. Si la primera infusión se tolera, todas las infusiones posteriores pueden administrarse en 30 minutos.

Tecentriq en monoterapia

CPNM localmente avanzado o metastásico tratado en 2L

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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





La salud
es de todos

Minsalud

La dosis recomendada es de 1200 mg, administrados mediante infusión i.v. cada 3 semanas.

Tecentriq en tratamiento combinado

Para obtener información sobre el uso de Tecentriq en tratamiento combinado, consúltese también la información de prescripción completa del producto combinado. Tecentriq debe administrarse antes que el tratamiento combinado en caso de que se administren el mismo día.

CPNM no epidermoide tratado en 1L

Tecentriq en combinación con bevacizumab, paclitaxel y carboplatino.

Durante la fase de inducción, Tecentriq se administra mediante infusión intravenosa (i.v.), y el bevacizumab, el paclitaxel y el carboplatino se administran cada 3 semanas durante cuatro o seis ciclos.

La fase de inducción va seguida de una fase de mantenimiento sin quimioterapia, en la que se administra mediante infusión i.v., y el bevacizumab se administra cada 3 semanas.

CPMExt en 1L

Tecentriq en combinación con carboplatino y etopósido

Durante la fase de inducción, Tecentriq se administra según su esquema posológico mediante infusión i.v., y el carboplatino y el etopósido se administran mediante infusión i.v. cada 3 semanas durante 4 ciclos. El carboplatino y el etopósido se administran el día 1 de cada ciclo, y el etopósido se administra también los días 2 y 3.

A la fase de inducción le sigue una fase de mantenimiento sin quimioterapia, en la que Tecentriq se administra según su esquema posológico mediante infusión i.v.

CHC

Tecentriq en combinación con bevacizumab

Tecentriq se administra según su esquema posológico mediante infusión i.v. y el bevacizumab se administra en dosis de 15 mg/kg cada 3 semanas.
CMTN localmente avanzado o incipiente.

Tecentriq en combinación con nab-paclitaxel

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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





La dosis recomendada de Tecentriq es de 840 mg administrados mediante infusión I.V., seguidos de 100 mg/m² de nab-paclitaxel. En cada ciclo de 28 días, Tecentriq se administra los días 1 y 15, y el nab-paclitaxel se administra los días 1, 8 y 15.

Duración del tratamiento

Se ha de tratar a los pacientes con Tecentriq hasta la pérdida del beneficio clínico (v. 3.1.2 Ensayos clínicos/Eficacia) o hasta la aparición de toxicidad incontrolable.

Dosis diferidas u omitidas

Si se omite una dosis prevista de Tecentriq, se debe administrar tan pronto como sea posible. Se ajustará la pauta de administración para mantener un intervalo adecuado entre las dosis.

Modificaciones de la dosis

No se recomienda reducir la dosis de Tecentriq.

Modificaciones de la dosis por reacciones adversas inmunomediadas

En la tabla 1 se presentan recomendaciones respecto a reacciones adversas específicas

Tabla 1 Modificaciones recomendadas de la dosis para reacciones adversas específicas

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

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

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742 2121

www.invima.gov.co



Reacción adversa	Intensidad	Modificación del tratamiento
Neumonitis inmunomediada	Grado 2	Suspender transitoriamente ¹
	Grado 3 o 4	Interrumpir definitivamente
Hepatitis inmunomediada en pacientes sin CHC	Grado 2 (ALT o AST >3x LSN o bilirubinemia >1,5x LSN durante más de 5-7 días)	Suspender transitoriamente ¹
	Grado 3 o 4 (ALT o AST >5,0x LSN o bilirubinemia >3x LSN)	Interrumpir definitivamente
Hepatitis inmunomediada en pacientes con CHC	<u>Si la AST o la ALT se encuentra dentro de los límites normales al inicio y aumentan hasta >3x a ≤10x LSN</u> <u>Si la AST o la ALT es >1 a</u>	<u>Suspender transitoriamente¹</u>

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



	<u>≤3x LSN al inicio y aumenta hasta >5x a ≤10x LSN</u>	
	<u>Si la AST o la ALT es >3x a ≤5x LSN al inicio y aumenta hasta >8x a ≤10x LSN</u>	
	<u>Si la AST o la ALT aumenta hasta >10x LSN o la bilirrubina total aumenta hasta >3x LSN</u>	<u>Interrumpir definitivamente</u>
Colitis inmunomediada	Diarrea o colitis de grado 2	Suspender transitoriamente¹
	Diarrea o colitis de grado 3	Suspender transitoriamente¹ Iniciar la administración de corticosteroides i.v. y pasar a corticosteroides orales tras la mejora
	Diarrea o colitis de grado 4	Interrumpir definitivamente
Hipotiroidismo inmunomediado	Sintomático	Suspender transitoriamente² Iniciar una terapia sustitutiva de hormona tiroidea

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Hipertiroidismo inmunomediado	Sintomático	Suspender transitoriamente² Iniciar un tratamiento antitiroideo según sea necesario
Insuficiencia suprarrenal inmunomediada	Sintomático	Suspender transitoriamente¹
Hipofisitis inmunomediada	Grado 2 o 3	Suspender transitoriamente¹
	Grado 4	Interrumpir definitivamente
Diabetes tipo 1 inmunomediada	Para la hiperglucemia de grado ≥ 3 (glucemia en ayunas >250 mg/dl)	Suspender transitoriamente² Iniciar tratamiento con insulina
Meningoencefalitis inmunomediada, síndrome miasténico/miastenia grave, síndrome de Guillain-Barré	Cualquier grado	Interrumpir definitivamente
Pancreatitis inmunomediada	Grado 2 o 3 Elevación de las concentraciones de amilasa o lipasa en suero de grado ≥ 3 ($>2,0$ LSN)	Suspender transitoriamente¹
	Pancreatitis de grado 4 o recurrente de cualquier grado	Interrumpir definitivamente
Miocarditis inmunomediada	Grado 2	Suspender transitoriamente
	Grado 3 o 4	Interrumpir definitivamente
Miositis inmunomediada	Grado 2	Suspender transitoriamente¹
	Miositis recidivante de grado 4 o 3	Interrumpir definitivamente

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Nefritis inmunomediada	Grado 2 (concentración de creatinina >1,5-3,0 veces superior a la inicial o >1,5-3,0 veces por encima del LSN)	Suspender transitoriamente¹
	Grado 3 (concentración de creatinina >3,0 veces superior a la inicial o >3,0-6,0 veces por encima del LSN) o 4 (concentración de creatinina >6,0 veces por encima del LSN)	Interrumpir definitivamente
Reacciones relacionadas con la infusión	Grado 1 o 2	Reducir la velocidad de infusión o suspender transitoriamente el tratamiento Se puede considerar el uso de premedicación con antipiréticos y antihistamínicos para las dosis posteriores
	Grado 3 o 4	Interrumpir definitivamente
Exantema/Reacciones adversas cutáneas graves	Grado 3 o presunto síndrome de Stevens-Johnson o presunta necrólisis epidérmica tóxica ³	Suspender transitoriamente
	Grado 4 o síndrome de Stevens-Johnson o necrólisis epidérmica tóxica confirmados ³	Interrumpir definitivamente

En otras reacciones inmunomediadas, según cuál sea el tipo y la intensidad de la reacción, deberá suspenderse transitoriamente el tratamiento con Tecentriq para las reacciones

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



adversas inmunomediadas de grado 2 o 3 e iniciarse un tratamiento con corticosteroides (1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente). Si los síntomas mejoran hasta alcanzar un grado ≤ 1 , se reducen los corticosteroides según esté indicado clínicamente. El tratamiento con Tecentriq puede reanudarse si el evento mejora hasta llegar a un grado ≤ 1 en un plazo de 12 semanas y los corticosteroides se han reducido a ≤ 10 mg al día de prednisona oral o su equivalente.

El tratamiento con Tecentriq deberá interrumpirse de manera definitiva en las reacciones adversas de grado 4 o cuando no sea posible reducir la dosis de corticosteroides al equivalente de ≤ 10 mg de prednisona al día en un plazo de 12 semanas después del inicio.

Pautas posológicas especiales

Uso en pediatría

No se han determinado la seguridad ni la eficacia de Tecentriq en menores de 18 años. (v. 2.5.4 Uso en pediatría y 3.2.5 Farmacocinética en poblaciones especiales).

Uso en geriatría

Según un análisis farmacocinético poblacional, no es preciso ajustar la dosis de Tecentriq en pacientes de 65 y más años de edad (v. 2.5.5 Uso en geriatría y 3.2.5 Farmacocinética en poblaciones especiales).

Insuficiencia renal

Según un análisis farmacocinético poblacional, no es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal (v. 3.2.5 Farmacocinética en poblaciones especiales).

Insuficiencia hepática

Según un análisis farmacocinético poblacional, no es preciso ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. No se dispone de datos sobre pacientes con insuficiencia hepática o grave (v. 3.2.5 Farmacocinética en poblaciones especiales).

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar las modificaciones para el producto de la referencia, con la siguiente información:

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación

Nuevas indicaciones

Carcinoma pulmonar no microcítico:

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



1.TECENTRIQ® está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM) localmente avanzado o metastásico que hayan recibido previamente quimioterapia. Los pacientes con mutaciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber recibido terapia previa para este tipo de mutaciones antes de recibir atezolizumab.

2.TECENTRIQ®, en combinación con bevacizumab, paclitaxel y carboplatino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con CPNM no epidermoide metastásico. Los pacientes con mutaciones activadoras de EGFR o mutaciones tumorales ALK+ deben haber recibido tratamiento dirigido (tratamientos específicos neutralizadores de estas mutaciones comúnmente conocidos como anti-EGFR o anti ALK), si está clínicamente indicado, antes de recibir TECENTRIQ®.

Carcinoma hepatocelular

3.Tecentriq en combinación con Bevacizumab, está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma hepatocelular irresecable (CHC) que no son candidatos a otras terapias no farmacológicas y no han recibido terapia sistémica previa.

Cáncer de mama triple negativo (CMTN)

4.Tecentriq, en combinación con nab-paclitaxel, está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama triple negativo (CMTN) inoperable localmente avanzado o metastásico con tumores con una expresión de PD-L1 ≥ 1 % y que no hayan recibido previamente quimioterapia para el cáncer metastásico

Carcinoma pulmonar no microcítico incipiente

5.Tecentriq en monoterapia está indicado como tratamiento adyuvante después de la resección y de la quimioterapia con un derivado del platino en pacientes con carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM) cuyos tumores tengan expresión del PD-L1 en ≥ 1 % de las células tumorales (CT)

Cáncer pulmonar microcítico

6.Tecentriq en combinación con carboplatino y etopósido está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con carcinoma pulmonar microcítico extendido (CPMExt)

Nueva dosificación/Grupo Etario

La dosificación para la indicación solicitada se incluye a continuación en color vinotinto.

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Instrucciones generales

Tecentriq se administrará en infusión i.v. bajo la supervisión de un profesional sanitario cualificado. No debe administrarse en inyección i.v. lenta o rápida.

No debe administrarse junto con otros medicamentos en la misma vía de infusión.

La sustitución por cualquier otro biomedicamento requiere el consentimiento del médico prescriptor.

La dosis recomendada es de 1200 mg, administrados mediante infusión i.v. cada 3 semanas. La dosis inicial de Tecentriq debe administrarse en 60 minutos. Si la primera infusión se tolera, todas las infusiones posteriores pueden administrarse en 30 minutos.

Tecentriq en monoterapia

CPNM localmente avanzado o metastásico tratado en 2L

La dosis recomendada es de 1200 mg, administrados mediante infusión i.v. cada 3 semanas.

Tecentriq en tratamiento combinado

Para obtener información sobre el uso de Tecentriq en tratamiento combinado, consúltese también la información de prescripción completa del producto combinado. Tecentriq debe administrarse antes que el tratamiento combinado en caso de que se administren el mismo día.

CPNM no epidermoide tratado en 1L

Tecentriq en combinación con bevacizumab, paclitaxel y carboplatino.

Durante la fase de inducción, Tecentriq se administra mediante infusión intravenosa (i.v.), y el bevacizumab, el paclitaxel y el carboplatino se administran cada 3 semanas durante cuatro o seis ciclos.

La fase de inducción va seguida de una fase de mantenimiento sin quimioterapia, en la que se administra mediante infusión i.v., y el bevacizumab se administra cada 3 semanas.

CPMExt en 1L

Tecentriq en combinación con carboplatino y etopósido

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Durante la fase de inducción, Tecentriq se administra según su esquema posológico mediante infusión i.v., y el carboplatino y el etopósido se administran mediante infusión i.v. cada 3 semanas durante 4 ciclos. El carboplatino y el etopósido se administran el día 1 de cada ciclo, y el etopósido se administra también los días 2 y 3.

A la fase de inducción le sigue una fase de mantenimiento sin quimioterapia, en la que Tecentriq se administra según su esquema posológico mediante infusión i.v.

CHC

Tecentriq en combinación con bevacizumab

Tecentriq se administra según su esquema posológico mediante infusión i.v. y el bevacizumab se administra en dosis de 15 mg/kg cada 3 semanas.
CMTN localmente avanzado o incipiente.

Tecentriq en combinación con nab-paclitaxel

La dosis recomendada de Tecentriq es de 840 mg administrados mediante infusión I.V., seguidos de 100 mg/m² de nab-paclitaxel. En cada ciclo de 28 días, Tecentriq se administra los días 1 y 15, y el nab-paclitaxel se administra los días 1, 8 y 15.

Duración del tratamiento

Se ha de tratar a los pacientes con Tecentriq hasta la pérdida del beneficio clínico (v. 3.1.2 Ensayos clínicos/Eficacia) o hasta la aparición de toxicidad incontrolable.

Dosis diferidas u omitidas

Si se omite una dosis prevista de Tecentriq, se debe administrar tan pronto como sea posible. Se ajustará la pauta de administración para mantener un intervalo adecuado entre las dosis.

Modificaciones de la dosis

No se recomienda reducir la dosis de Tecentriq.

Modificaciones de la dosis por reacciones adversas inmunomediadas

En la tabla 1 se presentan recomendaciones respecto a reacciones adversas específicas

Tabla 1 **Modificaciones recomendadas de la dosis para reacciones adversas específicas**



Reacción adversa	Intensidad	Modificación del tratamiento
Neumonitis inmunomediada	Grado 2	Suspender transitoriamente ¹
	Grado 3 o 4	Interrumpir definitivamente
Hepatitis inmunomediada en pacientes sin CHC	Grado 2 (ALT o AST >3x LSN o bilirubinemia >1,5x LSN durante más de 5-7 días)	Suspender transitoriamente ¹
	Grado 3 o 4 (ALT o AST >5,0x LSN o bilirubinemia >3x LSN)	Interrumpir definitivamente
Hepatitis inmunomediada en pacientes con CHC	<u>Si la AST o la ALT se encuentra dentro de los límites normales al inicio y aumentan hasta >3x a ≤10x LSN</u> <u>Si la AST o la ALT es >1 a</u>	<u>Suspender transitoriamente¹</u>

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



	<u>≤3x LSN al inicio y aumenta hasta >5x a ≤10x LSN</u>	
	<u>Si la AST o la ALT es >3x a ≤5x LSN al inicio y aumenta hasta >8x a ≤10x LSN</u>	
	<u>Si la AST o la ALT aumenta hasta >10x LSN o la bilirrubina total aumenta hasta >3x LSN</u>	<u>Interrumpir definitivamente</u>
Colitis inmunomediada	Diarrea o colitis de grado 2	Suspender transitoriamente¹
	Diarrea o colitis de grado 3	Suspender transitoriamente¹ Iniciar la administración de corticosteroides i.v. y pasar a corticosteroides orales tras la mejora
	Diarrea o colitis de grado 4	Interrumpir definitivamente
Hipotiroidismo inmunomediado	Sintomático	Suspender transitoriamente² Iniciar una terapia sustitutiva de hormona tiroidea

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La salud
es de todos

Minsalud

Hipertiroidismo inmunomediado	Sintomático	Suspender transitoriamente² Iniciar un tratamiento antitiroideo según sea necesario
Insuficiencia suprarrenal inmunomediada	Sintomático	Suspender transitoriamente¹
Hipofisitis inmunomediada	Grado 2 o 3	Suspender transitoriamente¹
	Grado 4	Interrumpir definitivamente
Diabetes tipo 1 inmunomediada	Para la hiperglucemia de grado ≥ 3 (glucemia en ayunas >250 mg/dl)	Suspender transitoriamente² Iniciar tratamiento con insulina
Meningoencefalitis inmunomediada, síndrome miasténico/miastenia grave, síndrome de Guillain-Barré	Cualquier grado	Interrumpir definitivamente
Pancreatitis inmunomediada	Grado 2 o 3 Elevación de las concentraciones de amilasa o lipasa en suero de grado ≥ 3 ($>2,0$ LSN)	Suspender transitoriamente¹
	Pancreatitis de grado 4 o recurrente de cualquier grado	Interrumpir definitivamente
Miocarditis inmunomediada	Grado 2	Suspender transitoriamente
	Grado 3 o 4	Interrumpir definitivamente
Miositis inmunomediada	Grado 2	Suspender transitoriamente¹
	Miositis recidivante de grado 4 o 3	Interrumpir definitivamente

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

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

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742 2121

www.invima.gov.co





Nefritis inmunomediada	Grado 2 (concentración de creatinina >1,5-3,0 veces superior a la inicial o >1,5-3,0 veces por encima del LSN)	Suspender transitoriamente ¹
	Grado 3 (concentración de creatinina >3,0 veces superior a la inicial o >3,0-6,0 veces por encima del LSN) o 4 (concentración de creatinina >6,0 veces por encima del LSN)	Interrumpir definitivamente
Reacciones relacionadas con la infusión	Grado 1 o 2	Reducir la velocidad de infusión o suspender transitoriamente el tratamiento Se puede considerar el uso de premedicación con antipiréticos y antihistamínicos para las dosis posteriores
	Grado 3 o 4	Interrumpir definitivamente
Exantema/Reacciones adversas cutáneas graves	Grado 3 o presunto síndrome de Stevens-Johnson o presunta necrólisis epidérmica tóxica ³	Suspender transitoriamente
	Grado 4 o síndrome de Stevens-Johnson o necrólisis epidérmica tóxica confirmados ³	Interrumpir definitivamente

En otras reacciones inmunomediadas, según cuál sea el tipo y la intensidad de la reacción, deberá suspenderse transitoriamente el tratamiento con Tecentriq para las

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



reacciones adversas inmunomediadas de grado 2 o 3 e iniciarse un tratamiento con corticosteroides (1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente). Si los síntomas mejoran hasta alcanzar un grado ≤ 1 , se reducen los corticosteroides según esté indicado clínicamente. El tratamiento con Tecentriq puede reanudarse si el evento mejora hasta llegar a un grado ≤ 1 en un plazo de 12 semanas y los corticosteroides se han reducido a ≤ 10 mg al día de prednisona oral o su equivalente.

El tratamiento con Tecentriq deberá interrumpirse de manera definitiva en las reacciones adversas de grado 4 o cuando no sea posible reducir la dosis de corticosteroides al equivalente de ≤ 10 mg de prednisona al día en un plazo de 12 semanas después del inicio.

Pautas posológicas especiales

Uso en pediatría

No se han determinado la seguridad ni la eficacia de Tecentriq en menores de 18 años. (v. 2.5.4 Uso en pediatría y 3.2.5 Farmacocinética en poblaciones especiales).

Uso en geriatría

Según un análisis farmacocinético poblacional, no es preciso ajustar la dosis de Tecentriq en pacientes de 65 y más años de edad (v. 2.5.5 Uso en geriatría y 3.2.5 Farmacocinética en poblaciones especiales).

Insuficiencia renal

Según un análisis farmacocinético poblacional, no es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal (v. 3.2.5 Farmacocinética en poblaciones especiales).

Insuficiencia hepática

Según un análisis farmacocinético poblacional, no es preciso ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. No se dispone de datos sobre pacientes con insuficiencia hepática o grave (v. 3.2.5 Farmacocinética en poblaciones especiales).

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto y la información para prescribir.

3.4.2.3. KEYTRUDA® 100 mg

Expediente : 20085509
Radicado : 20211228279 / 20211239104
Fecha : 05/11/2021
Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S.

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La salud
es de todos

Minsalud

Composición: Cada vial (4ml) contiene 100 mg de Pembrolizumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Melanoma

Keytruda (pembrolizumab) está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma no resecable o metastásico.

Keytruda está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma en 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 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.

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

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

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742 2121

www.invima.gov.co





Keytruda, como agente único, 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 (pembrolizumab) 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: (Del Registro)

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones:

Keytruda® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a pembrolizumab o a alguno de sus excipientes

Nuevas precauciones y advertencias:

Reacciones adversas mediadas inmunológicamente

Se han presentado reacciones adversas mediadas inmunológicamente, incluyendo casos severos y fatales, en pacientes que recibieron keytruda. Reacciones adversas inmunomediadas, pueden ocurrir luego de la discontinuación del tratamiento. En los ensayos clínicos, la mayoría de las reacciones adversas mediadas inmunológicamente fueron reversibles y fueron manejadas con interrupciones de keytruda, administración de corticoides y/o con tratamiento de apoyo. Reacciones adversas inmunomediadas que afectan mas de un sistema corporal, pueden ocurrir simultáneamente.

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Cuando se sospechan reacciones adversas mediadas inmunológicamente, se debe garantizar 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 corticoides. Después de mejorar a grado 1 o menos, iniciar la disminución de corticoides y continuar la disminución gradual durante al menos 1 mes. Con base en datos limitados de los estudios clínicos en pacientes cuyas reacciones adversas relacionadas inmunológicamente no pudieron ser controladas con el uso de corticoides, puede considerarse la administración de otros inmunosupresores sistémicos. Reiniciar keytruda si la reacción adversa permanece en grado 1 o menos después de la disminución gradual de corticoides. Si se produce otro episodio de reacción adversa severa, suspenda keytruda permanentemente.

Neumonitis mediada inmunológicamente

Se reportó neumonitis (incluyendo los casos fatales) en pacientes que recibieron. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de neumonitis. Si se sospecha neumonitis, evaluar con imágenes radiográficas y excluir otras causas. Administrar corticoides para grado 2 o eventos mayores (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona 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 severa (grado 3), con riesgo para la vida (grado 4) o moderada recurrente (grado 2).

Colitis mediada inmunológicamente

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 corticoides para los eventos grado 2 o mayores (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender keytruda en caso de colitis moderada (grado 2) o colitis severa (grado 3) y discontinuar permanentemente keytruda en caso de colitis que ponga en riesgo la vida (grado 4).

Hepatitis mediada inmunológicamente

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 como se indica con base en la evaluación clínica) y síntomas de hepatitis y excluir otras causas. Administrar corticoides (dosis inicial 0.5-1 mg/kg/día [para eventos grado 2] y 1-2 mg/kg/día [para eventos grado 3 o mayores] de prednisona o su equivalente, seguido de una reducción gradual de la dosis) y con base en la severidad de las elevaciones de las enzimas hepáticas, interrumpir o suspender keytruda.

Nefritis mediada inmunológicamente

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Se ha reportado nefritis en pacientes que reciben keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función renal y excluir otras causas. Administrar corticoides para eventos grado 2 o mayores (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona 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 severa (grado 3) o que ponga en riesgo la vida (grado 4).

Endocrinopatías mediadas inmunológicamente

Se ha reportado hipofisitis en pacientes que reciben keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de hipofisitis (incluyendo hipopituitarismo e insuficiencia suprarrenal secundaria) y excluir otras causas. Administrar corticoides para tratar la insuficiencia suprarrenal secundaria y hacer reemplazo hormonal según lo indicado clínicamente, suspender keytruda en caso de hipofisitis moderada (grado 2), interrumpir o suspender keytruda en caso de hipofisitis severa (grado 3) o que ponga en riesgo 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 severa, 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 en base a 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 corticoides. El hipertiroidismo puede manejarse sintómicamente. Interrumpir o suspender keytruda en caso de hipertiroidismo severo (grado 3) o que ponga en riesgo la vida (grado 4).

Se puede considerar la continuación de keytruda en pacientes con endocrinopatía severa (grado 3) o que ponga en riesgo la vida (grado 4) que mejoran a grado 2 o menor y se controlan con reemplazo hormonal.

Reacciones cutáneas severas

En pacientes tratados con keytruda se han notificado reacciones cutáneas severas inmunomediadas. Monitorear a los pacientes por 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.

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Se han notificado casos de síndrome de stevens-johnson (sjs) y necrólisis epidérmica tóxica (ten), algunos con resultado fatal, en pacientes tratados con keytruda. Para signos o síntomas de sjs o ten, interrumpir keytruda y dirigir al paciente a atención especializada para evaluación y tratamiento. Si se confirma sjs o ten, discontinuar permanentemente keytruda.

Otras reacciones adversas mediadas inmunológicamente

Las siguientes reacciones adversas adicionales mediadas inmunológicamente, clínicamente significativas, fueron reportadas en menos del 1% de los pacientes tratados con keytruda en keynote-001, keynote-002, keynote-006 y keynote-010: uveítis, miositis, síndrome de guillain-barré, pancreatitis, encefalitis, sarcoidosis y síndrome miasténico/miastenia gravis (incluyendo exacerbación). En otros estudios clínicos con keytruda o en uso post-comercialización se reportó: miocarditis.

Casos de estas reacciones adversas inmunomediadas, algunas de las cuales fueron severas, han sido reportadas en estudios clínicos o en uso post-comercialización.

Reacciones adversas relacionadas con trasplante

El rechazo de trasplante de órganos sólidos ha sido reportado en el contexto post-comercialización en pacientes tratados con keytruda. El tratamiento con keytruda puede aumentar el riesgo de rechazo en receptores de trasplante de órganos sólidos. Considere el beneficio del tratamiento con keytruda versus el riesgo de posible rechazo de órganos en estos pacientes.

Enfermedad aguda del injerto contra huesped (gvhd, por sus siglas en inglés), incluyendo gvhd fatal, ha sido reportado luego del tratamiento con keytruda en pacientes con una historia de trasplante de células madre hematopoyéticas alogénicas (hsct por sus siglas en inglés). Los pacientes que han experimentado gvhd después del procedimiento del trasplante pueden estar en mayor riesgo de gvhd luego del tratamiento con keytruda.

Considere el beneficio del tratamiento con keytruda vs el riesgo del posible gvhd en pacientes con una historia de hsct alogénica.

Enzimas hepáticas elevadas cuando keytruda se administra en combinación con axitinib para rcc

Cuando keytruda se administra con axitinib, se han informado elevaciones superiores a las esperadas de los grados 3 y 4 de alt y ast en pacientes con ccr avanzado. Monitoree las enzimas hepáticas antes del inicio y periódicamente durante todo el tratamiento. Considere un monitoreo más frecuente de las enzimas hepáticas en comparación a cuando los

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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 ensayos 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 está indicado el anticuerpo bloqueador de pd-1 o pd-l1, dio como resultado 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 ensayos clínicos controlados.

Reacciones relacionadas con la infusión

Se han reportado reacciones de infusión severas, 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 severas a la infusión, suspender la infusión y discontinuar permanentemente keytruda. Los pacientes con reacción leve o moderada a la infusión pueden continuar recibiendo keytruda con supervisión cercana; se puede considerar la premedicación con antipiréticos y antihistamínicos.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto versión 092021 fecha de revisión 05- noviembre-2021 allegado mediante radicado No. 20211239104
- Información para Prescribir versión 092021 fecha de revisión 05- noviembre-2021 allegado mediante radicado No. 20211239104

Nuevas indicaciones

Melanoma

KEYTRUDA (pembrolizumab) está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma no resecable o metastásico.

KEYTRUDA está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma estadio III con afectación de ganglios linfáticos que han sido ometidos a resección completa.

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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 NSCLC 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 agente único, 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.

Linfoma de Hodgkin clásico (cLH)

KEYTRUDA en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de Hodgkin clásico en recaída o refractario, que no han respondido a un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) o después de al menos dos tratamientos previos cuando el TAPH no es una opción de tratamiento.

Carcinoma Urotelial

KEYTRUDA está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico, que han recibido quimioterapia que contiene platino.

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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 (RCC).

Cáncer Colorrectal

KEYTRUDA está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con Cáncer colorrectal (CRC, por sus siglas en inglés) no resecable o metastásico con elevada inestabilidad de microsatélites (MSI-H) o reparación deficiente de errores del emparejamiento (dMMR)".

Cáncer de Cérvix

KEYTRUDA, en combinación con quimioterapia con o sin bevacizumab, está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de cérvix persistente, recurrente o metastásico.

Nuevas reacciones adversas:

Experiencia en los Ensayos Clínicos

La seguridad de KEYTRUDA fue evaluada 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. Los eventos adversos serios (EAS) relacionados con el tratamiento reportados hasta 90 días después de la última dosis se presentaron 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 mediadas inmunológicamente:

Las reacciones adversas mediadas inmunológicamente se presentan en base a 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

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



adversas mediadas inmunológicamente de acuerdo al Grado que se produjeron en pacientes que recibieron KEYTRUDA.

Tabla 2: Reacciones Adversas Mediadas Inmunológicamente

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 cHL tratados con KEYTRUDA como monoterapia, la incidencia de neumonitis (todos los Grados) varió de 5.2% a 10.8% para pacientes con Chl en KEYNOTE-087 (n=210) y en KEYNOTE-204 (n=148), respectivamente.

‡ 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

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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 $\geq 10\%$ de los Pacientes Tratados con KEYTRUDA y con una Incidencia Mayor que en el Brazo de Ipilimumab (Diferencia Entre Brazos de $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grado 3]) (KEYNOTE-006)



	KEYTRUDA 10 mg/Kg cada 2 o 3 semanas n=555		Ipilimumab 3 mg/Kg cada 3 semanas n=256	
Eventos Adversos	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 $\geq 10\%$, 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 $\geq 10\%$ de los Pacientes con Melanoma Tratados con KEYTRUDA y con una Incidencia Mayor que en el Brazo de Quimioterapia (Diferencia Entre Brazos de $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grados 3-4]) (KEYNOTE-002).

	KEYTRUDA 2 mg/Kg cada 3 semanas n=178		Quimioterapia n=171	
Eventos Adversos	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 $\geq 10\%$, 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.

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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 $\geq 10\%$ de los Pacientes con NSCLC Tratados con KEYTRUDA y con una Incidencia Mayor que en el Brazo de Docetaxel (Diferencia Entre Brazos de $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grado 3]) (KEYNOTE-010)

	KEYTRUDA 2 o 10 mg/Kg cada 3 semanas n=682		Docetaxel 75 mg/m ² cada 3 semanas n=309	
Evento Adverso	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 $\geq 10\%$, 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

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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 $\geq 20\%$ 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 $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grados 3-4]) (KEYNOTE 189)

Eventos Adversos	KEYTRUDA + Pemetrexed + Quimioterapia basada en platino n=405		Placebo + Pemetrexed + Quimioterapia basada en platino n=202	
	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, cHL, carcinoma urotelial, cáncer esofágico o CRC 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 $\geq 2\%$) comparado con cetuximab más quimioterapia (platino y

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

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

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742 2121

www.invima.gov.co





5-FU) fueron: fatiga (7% versus 4.9%), inflamación de la mucosa (10% versus 5%) y estomatitis (8% versus 3.5%).

Cáncer de cérvix

En pacientes con cáncer de cérvix que reciben KEYTRUDA más quimioterapia (paclitaxel y cisplatino o paclitaxel y carboplatino) con o sin bevacizumab, las reacciones adversas que ocurren con una mayor incidencia ($\geq 2\%$) de Grados 3-5 de gravedad para KEYTRUDA más quimioterapia con o sin bevacizumab en comparación con placebo más quimioterapia con o sin bevacizumab fueron: anemia (30% vs. 27%), neutropenia (12% vs. 10%), trombocitopenia (8% vs. 5%), astenia (3.6% vs. 1.6%).

Carcinoma de Células Renales

Las reacciones adversas más comunes que ocurrieron en al menos el 20% de los pacientes con RCC 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 RCC 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 por ciento 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

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.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado allega como soporte clínico principal para la indicación “...*en combinación con quimioterapia con o sin bevacizumab, está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de cérvix persistente, recurrente o metastásico*”, el estudio KEYNOTE-826 que incluyó 617 pacientes con cáncer cervical persistente, recurrente o metastásico en el que se comparó pembrolizumab versus placebo que fueron añadido a quimioterapia con o sin bevacizumab. En la muestra seleccionada se encontró una diferencia en la mediana de supervivencia global de 24.4 meses versus 16.5 meses, que corresponde a un cociente de riesgo de 0.67 (0.54-0.84; $P=0.0003$), una tendencia a un mayor tiempo para el deterioro de la calidad de vida medida con la escala EQ-5D-5L, no hubo diferencia en el estado de salud global medido con la escala EORTC QLQ-C30; en el grupo de mujeres con expresión de PD-L1 *con una CPS < 1* no se encontró diferencia en supervivencia global. Adicionalmente, no surgieron nuevas señales de seguridad a las ya conocidas para pembrolizumab. Con base en lo anterior, la Sala considera que el balance beneficio-riesgo de pembrolizumab en la indicación “...*en combinación con quimioterapia con o sin bevacizumab, está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de cérvix persistente, recurrente o metastásico en mujeres adultas cuyos tumores expresen PD-L1 con una CPS ≥ 1* .” es favorable y por tanto recomienda aprobarla, con la información correspondiente en posología y demás apartados de la información farmacológica.

Por tanto, la Sala recomienda aprobar la solicitud para el producto de la referencia con la siguiente información así:

Nuevas indicaciones

Melanoma

KEYTRUDA (pembrolizumab) está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma no resecable o metastásico.

KEYTRUDA está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma estadio III con afectación de ganglios linfáticos que han sido ometidos a resección completa.

Acta No. 08 de 2022 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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 NSCLC 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 agente único, 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.

Linfoma de Hodgkin clásico (cLH)

KEYTRUDA en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de Hodgkin clásico en recaída o refractario, que no han respondido a un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) o después de al menos dos tratamientos previos cuando el TAPH no es una opción de tratamiento.

Carcinoma Urotelial

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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 (RCC).

Cáncer Colorrectal

KEYTRUDA está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con Cáncer colorrectal (CRC, por sus siglas en inglés) no resecable o metastásico con elevada inestabilidad de microsatélites (MSI-H) o reparación deficiente de errores del emparejamiento (dMMR)".

Cáncer de Cérvix

KEYTRUDA, en combinación con quimioterapia con o sin bevacizumab, está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de cérvix persistente, recurrente o metastásico en mujeres adultas cuyos tumores expresen PD-L1 con una CPS ≥ 1 .

Nuevas reacciones adversas:

Experiencia en los Ensayos Clínicos

La seguridad de KEYTRUDA fue evaluada 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. Los eventos adversos serios (EAS) relacionados con el tratamiento reportados hasta 90 días después de la última dosis se presentaron 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.

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Reacciones adversas mediadas inmunológicamente:

Las reacciones adversas mediadas inmunológicamente se presentan en base a 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 mediadas inmunológicamente de acuerdo al Grado que se produjeron en pacientes que recibieron KEYTRUDA.

Tabla 2: Reacciones Adversas Mediadas Inmunológicamente

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 cHL tratados con KEYTRUDA como monoterapia, la incidencia de neumonitis (todos los Grados) varió de 5.2% a 10.8% para pacientes con Chl en KEYNOTE-087 (n=210) y en KEYNOTE-204 (n=148), respectivamente.

‡ 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

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



adversos más comunes (reportados en al menos el 15% de los pacientes) fueron artralgias y tos.

Tabla 3: Eventos Adversos que Ocurrieron en $\geq 10\%$ de los Pacientes Tratados con KEYTRUDA y con una Incidencia Mayor que en el Brazo de Ipilimumab (Diferencia Entre Brazos de $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grado 3]) (KEYNOTE-006)

	KEYTRUDA 10 mg/Kg cada 2 o 3 semanas n=555		Ipilimumab 3 mg/Kg cada 3 semanas n=256	
Eventos Adversos	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 $\geq 10\%$, 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 $\geq 10\%$ de los Pacientes con Melanoma Tratados con KEYTRUDA y con una Incidencia Mayor que en el Brazo de Quimioterapia (Diferencia Entre Brazos de $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grados 3-4]) (KEYNOTE-002).



	KEYTRUDA 2 mg/Kg cada 3 semanas n=178		Quimioterapia n=171	
Eventos Adversos	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 $\geq 10\%$, 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 $\geq 10\%$ de los Pacientes con NSCLC Tratados con KEYTRUDA y con una Incidencia Mayor que en el Brazo de Docetaxel

Acta No. 08 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



(Diferencia Entre Brazos de $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grado 3]) (KEYNOTE-010)

	KEYTRUDA 2 o 10 mg/Kg cada 3 semanas n=682		Docetaxel 75 mg/m ² cada 3 semanas n=309	
Evento Adverso	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 $\geq 10\%$, 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 $\geq 20\%$ 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 $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grados 3-4]) (KEYNOTE 189)

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



	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, cHL, carcinoma urotelial, cáncer esofágico o CRC 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 $\geq 2\%$) 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%).

Cáncer de cérvix

En pacientes con cáncer de cérvix que reciben KEYTRUDA más quimioterapia (paclitaxel y cisplatino o paclitaxel y carboplatino) con o sin bevacizumab, las reacciones adversas que ocurren con una mayor incidencia ($\geq 2\%$) de Grados 3-5 de gravedad para KEYTRUDA más quimioterapia con o sin bevacizumab en comparación con placebo más

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



quimioterapia con o sin bevacizumab fueron: anemia (30% vs.27%), neutropenia (12% vs.10%), trombocitopenia (8% vs. 5%), astenia (3.6% vs. 1.6%).

Carcinoma de Células Renales

Las reacciones adversas más comunes que ocurrieron en al menos el 20% de los pacientes con RCC 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 RCC 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 por ciento 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

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.

La Sala recuerda al interesado que la información farmacológica propuestas para registro, inserto, información para prescribir y demás debe ajustarse a lo aprobado.

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La salud
es de todos

Minsalud

3.5. MODIFICACIÓN DE DOSIFICACIÓN DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

3.5.1 Novolin® R 100 UI/ML

Expediente : 38292

Radicado : 20211254008

Fecha : 30/11/2021

Interesado : Novo Nordisk Colombia S.A.S

Composición: Cada ml de solución inyectable contiene 100 IU Insulina Humana

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Novolin® R está indicado para el tratamiento de la diabetes mellitus.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Hiperglucemia:

Una posología inadecuada o la interrupción del tratamiento, especialmente en la diabetes tipo 1, pueden ocasionar hiperglucemia.

por lo general, los primeros síntomas de la hiperglucemia aparecen de forma gradual, a lo largo de un período de varias horas o días. incluyen sed, poliuria, náuseas, vómitos, somnolencia, piel seca enrojecida, sequedad en la boca, pérdida de apetito, así como aliento con olor a acetona.

Hipoglucemia:

En la diabetes tipo 1, los episodios hiperglucémicos no tratados pueden dar lugar a una cetoacidosis diabética, potencialmente letal.

Puede producirse una hipoglucemia si la dosis de insulina es demasiado alta en comparación con el requerimiento de insulina.

La omisión de una comida y el ejercicio físico intenso no previsto pueden producir hipoglucemia.

En pacientes cuyo control de glucosa en sangre ha mejorado significativamente, por ejemplo, por medio de terapia insulínica intensificada, los síntomas habituales de aviso de hipoglucemia pueden cambiar por lo que deben ser advertidos de esta posibilidad.

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

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

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742 2121

www.invima.gov.co





los síntomas de aviso habituales pueden desaparecer en los pacientes con diabetes de larga evolución.

Cambio desde otras insulinas:

La transferencia de un paciente a otro tipo o marca de insulina debe realizarse bajo una estricta supervisión médica. los cambios en la concentración, marca (fabricante), tipo (insulina de acción rápida, bifásica, prolongada, etc.), origen (insulina animal, humana o análogo de insulina humana) y/o método de fabricación (ADN recombinante contra insulina de origen animal), pueden hacer necesario un cambio en la dosis. Los pacientes transferidos a Novolin® R de otro tipo de insulina pueden requerir un mayor número de inyecciones diarias o un ajuste en la dosis administrada de su medicamento de insulina habitual. si es necesario un ajuste de la dosis en un paciente que cambia a Novolin® R, éste puede llevarse a cabo con la primera dosis o durante las primeras semanas o meses.

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

- Modificación de Precauciones y advertencias
- Modificación de Vía de Administración
- Modificación de reacciones Adversas
- Modificación de IPP e Inserto basado en CCDS v17 allegado mediate radicado 20211254008

Nuevas precauciones y advertencias:

Hiperglucemia

Una posología inadecuada o la interrupción del tratamiento, especialmente en la diabetes tipo 1, pueden ocasionar hiperglucemia. Por lo general, los primeros síntomas de la hiperglucemia aparecen de forma gradual, a lo largo de un período de varias horas o días. Incluyen sed, poliuria, náuseas, vómitos, somnolencia, piel seca enrojecida, sequedad en la boca, pérdida de apetito, así como aliento con olor a acetona.

Hipoglucemia

En la diabetes tipo 1, los episodios hiperglucémicos no tratados pueden dar lugar a una cetoacidosis diabética, potencialmente letal. Puede producirse una hipoglucemia si la dosis de insulina es demasiado alta en comparación con el requerimiento de insulina. La omisión de una comida y el ejercicio físico intenso no previsto pueden producir hipoglucemia.

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En pacientes cuyo control de glucosa en sangre ha mejorado significativamente, por ejemplo, por medio de terapia insulínica intensificada, los síntomas habituales de aviso de hipoglucemia pueden cambiar por lo que deben ser advertidos de esta posibilidad. Los síntomas de aviso habituales pueden desaparecer en los pacientes con diabetes de larga evolución.

Cambio desde otras insulinas

La transferencia de un paciente a otro tipo o marca de insulina debe realizarse bajo una estricta supervisión médica. Los cambios en la concentración, marca (fabricante), tipo (insulina de acción rápida, bifásica, prolongada, etc.), origen (insulina animal, humana o análogo de insulina humana) y/o método de fabricación (ADN recombinante contra insulina de origen animal), pueden hacer necesario un cambio en la dosis. Los pacientes transferidos a Novolin® R de otro tipo de insulina pueden requerir un mayor número de inyecciones diarias o un ajuste en la dosis administrada de su medicamento de insulina habitual. Si es necesario un ajuste de la dosis en un paciente que cambia a Novolin® R, éste puede llevarse a cabo con la primera dosis o durante las primeras semanas o meses.

Evitar confusiones accidentales o errores de medicación

Los pacientes deben ser instruidos en revisar siempre la etiqueta de la insulina antes de cada inyección con el fin de evitar confusiones accidentales entre Novolin® R y otras insulina.

Como en cualquier terapia con insulina, pueden producirse reacciones en el sitio de inyección, como son dolor, prurito, urticaria, hinchazón e inflamación. Una rotación continua de los sitios de inyección dentro de un área determinada puede ayudar a reducir o prevenir estas reacciones. Las reacciones normalmente desaparecen en pocos días o incluso semanas. En raras ocasiones, las reacciones en el sitio de inyección pueden requerir la interrupción del tratamiento con Novolin® R. Algunos pacientes que experimentaron reacciones hipoglucémicas al cambiar de una insulina de origen animal informaron que los síntomas de aviso de hipoglucemia iniciales fueron menos pronunciados o distintos a aquellos experimentados con su insulina anterior. Se recomienda que antes de viajar a diferentes zonas horarias el paciente consulte a su médico, ya que, al hacerlo, los momentos en que debe tomar la insulina y los alimentos pueden variar. Debido al riesgo de precipitación en los catéteres de la bomba, Novolin® R no deberá utilizarse en bombas de insulina para infusiones de insulina subcutáneas continuas.

Combinación de tiazolidindionas y medicamentos a base de insulina

Se han reportado casos de insuficiencia cardíaca congestiva al utilizar tiazolidindionas en combinación con insulina, especialmente en pacientes con factores de riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca congestiva. Esto debe de ser tomado en cuenta si se contempla

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



administrar un tratamiento con la combinación de tiazolidindionas y medicamentos a base de insulina. Si la combinación es usada, los pacientes deben de ser observados para descartar signos y síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva, aumento de peso y edema.

Se debe de suspender la administración de tiazolidindionas si algún deterioro cardíaco ocurre.

Anticuerpos contra la insulina

La administración de insulina puede causar la formación de anticuerpos contra la insulina. En raras ocasiones, la presencia de tales anticuerpos contra la insulina puede requerir de un ajuste de la dosis de insulina para corregir la tendencia a la hiper o hipoglucemia.

Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo

Se debe instruir a los pacientes para que realicen la rotación continua de la zona de la inyección y reduzcan el riesgo de desarrollar lipodistrofia y amiloidosis cutánea.

Existe un riesgo potencial de retraso en la absorción de la insulina y empeoramiento del control glucémico después de aplicar inyecciones de insulina en las zonas que tienen estas reacciones. Se ha reportado que un cambio repentino en la zona de la inyección a un área no afectada resulta en hipoglucemia. Se recomienda controlar la glucosa en sangre después de cambiar la zona de la inyección de un área afectada a un área no afectada, y se puede considerar ajustar la dosis de los medicamentos antidiabéticos.

Nueva vía de administración

Para uso subcutáneo o intravenoso

Novolin® R se administra de manera subcutánea por inyección en la pared abdominal, el muslo, la región glútea o los músculos deltoides.

Los sitios de inyección siempre deben ser rotados dentro de la misma zona con el fin de reducir el riesgo de lipodistrofia y amiloidosis cutánea.

La inyección por vía subcutánea en la pared abdominal garantiza una absorción más rápida en comparación con otros sitios de inyección.

Su inyección en el pliegue de la piel minimiza el riesgo de una inyección intramuscular no intencionada. La aguja se debe mantener bajo la piel por lo menos durante 6 segundos para asegurarse de que ha inyectado la dosis completa.

Son posibles las administraciones intramusculares con la orientación de un médico.

Novolin® R puede administrarse también por vía intravenosa, pero sólo podrá efectuarla un profesional de la salud.

Novolin® R se acompaña de un folleto en el empaque que proporciona instrucciones detalladas sobre el método de uso a seguir.

Acta No. 08 de 2022 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Novolin® R vial deberá usarse con jeringas para insulina con la correspondiente escala de unidades.

Reacciones adversas

La reacción adversa más frecuente durante el tratamiento es la hipoglucemia. En ensayos clínicos y durante la comercialización, la frecuencia varía según el tipo de paciente, los regímenes de dosis y el nivel de control glucémico, por favor vea la sección c más adelante. Al inicio del tratamiento con insulina pueden presentarse anomalías refractarias, edema y reacciones en el sitio de inyección (dolor, enrojecimiento, urticaria, inflamación, hematoma, tumefacción y prurito en el sitio de inyección). Estas reacciones son usualmente de naturaleza transitoria. La rápida mejoría en el control glucémico puede estar asociada con neuropatía aguda dolorosa, que suele ser reversible. El incremento de la terapia con insulina y una mejora abrupta en el control glucémico puede estar asociado con un empeoramiento temporal de la retinopatía diabética, mientras que el control glucémico a largo plazo disminuye el riesgo de progresión de la retinopatía diabética.

Lista tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas que se listan a continuación están basadas en la información de estudio clínico y se clasifican de acuerdo a la frecuencia MedDRA y al Sistema de Clase Orgánico. Las categorías de frecuencia se definen de acuerdo a la siguiente manera: Muy común ($\geq 1/10$); común ($\geq 1/100$ to $< 1/10$); poco común ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$); raro ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$); muy raro ($< 1/10,000$); desconocido (no puede estimarse a partir de la información disponible).

Trastornos del sistema inmunológico	Poco común – Urticaria, sarpullido
	Muy raro – Reacciones anafilácticas
Trastornos del metabolismo y nutrición	Muy común – Hipoglucemia
Trastornos del sistema nervioso	Poco común – Neuropatía periférica (neuropatía dolorosa)
Trastornos oculares	Poco común – Trastornos refractarios
	Muy raro – Retinopatía diabética
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Poco común – Lipodistrofia*
Trastornos generales y malestares en el sitio de administración	Poco común – Reacciones en el sitio de inyección
	Poco común – Edema

Las reacciones adversas listadas a continuación se basan en fuentes posteriores de la comercialización de acuerdo con la clasificación de frecuencia y sistema órgano clase de la MedDRA



La salud
es de todos

Minsalud

Trastornos en la piel y tejido subcutáneo

No conocido – Amiloidosis cutánea*

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Reacciones Anafilácticas

La aparición de reacciones de hipersensibilidad generalizadas (incluyendo erupción cutánea generalizada, prurito, sudoración, molestias gastrointestinales, edema angioneurótico, dificultad para respirar, palpitaciones, reducción de la presión arterial y síncope/pérdida de la conciencia) es muy rara pero puede ser potencialmente mortal.

Hipoglucemia

La reacción adversa más frecuente es la hipoglucemia. Puede ocurrir que la dosis de insulina sea demasiado alta en relación con la insulina requerida. La hipoglucemia grave puede producir pérdida de conocimiento y/o convulsiones y puede resultar en daño temporal o permanente de la función cerebral o incluso la muerte. Por lo general, los síntomas de la hipoglucemia pueden ocurrir repentinamente. Los cuales pueden ser sudores fríos, empaldecimiento, fatiga, nerviosismo o temblor, ansiedad, cansancio inusual o debilidad, confusión, dificultad para concentrarse, somnolencia, apetito excesivo, cambios en la visión, cefalea, náusea y palpitación

Trastornos en la piel y el tejido subcutáneo

La lipodistrofia (incluyendo lipohipertrofia, lipoatrofia y amiloidosis cutánea puede ocurrir en el sitio de inyección y demorar la absorción local de insulina. La continua rotación del sitio de inyección dentro del área dada, puede reducir o prevenir este tipo de reacciones.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar las modificaciones solicitadas, con la siguiente información

- **Modificación de Precauciones y advertencias**
- **Modificación de Vía de Administración**
- **Modificación de reacciones Adversas**

Nuevas precauciones y advertencias:

Hiperglucemia

Una posología inadecuada o la interrupción del tratamiento, especialmente en la diabetes tipo 1, pueden ocasionar hiperglucemia. Por lo general, los primeros

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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





síntomas de la hiperglucemia aparecen de forma gradual, a lo largo de un período de varias horas o días.

Incluyen sed, poliuria, náuseas, vómitos, somnolencia, piel seca enrojecida, sequedad en la boca, pérdida de apetito, así como aliento con olor a acetona.

Hipoglucemia

En la diabetes tipo 1, los episodios hiperglucémicos no tratados pueden dar lugar a una cetoacidosis diabética, potencialmente letal. Puede producirse una hipoglucemia si la dosis de insulina es demasiado alta en comparación con el requerimiento de insulina.

La omisión de una comida y el ejercicio físico intenso no previsto pueden producir hipoglucemia.

En pacientes cuyo control de glucosa en sangre ha mejorado significativamente, por ejemplo, por medio de terapia insulínica intensificada, los síntomas habituales de aviso de hipoglucemia pueden cambiar por lo que deben ser advertidos de esta posibilidad. Los síntomas de aviso habituales pueden desaparecer en los pacientes con diabetes de larga evolución.

Cambio desde otras insulinas

La transferencia de un paciente a otro tipo o marca de insulina debe realizarse bajo una estricta supervisión médica. Los cambios en la concentración, marca (fabricante), tipo (insulina de acción rápida, bifásica, prolongada, etc.), origen (insulina animal, humana o análogo de insulina humana) y/o método de fabricación (ADN recombinante contra insulina de origen animal), pueden hacer necesario un cambio en la dosis. Los pacientes transferidos a Novolin® R de otro tipo de insulina pueden requerir un mayor número de inyecciones diarias o un ajuste en la dosis administrada de su medicamento de insulina habitual. Si es necesario un ajuste de la dosis en un paciente que cambia a Novolin® R, éste puede llevarse a cabo con la primera dosis o durante las primeras semanas o meses.

Evitar confusiones accidentales o errores de medicación

Los pacientes deben ser instruidos en revisar siempre la etiqueta de la insulina antes de cada inyección con el fin de evitar confusiones accidentales entre Novolin® R y otras insulina.

Como en cualquier terapia con insulina, pueden producirse reacciones en el sitio de inyección, como son dolor, prurito, urticaria, hinchazón e inflamación. Una rotación continua de los sitios de inyección dentro de un área determinada puede ayudar a reducir o prevenir estas reacciones. Las reacciones normalmente desaparecen en

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



pocos días o incluso semanas. En raras ocasiones, las reacciones en el sitio de inyección pueden requerir la interrupción del tratamiento con Novolin® R. Algunos pacientes que experimentaron reacciones hipoglucémicas al cambiar de una insulina de origen animal informaron que los síntomas de aviso de hipoglucemia iniciales fueron menos pronunciados o distintos a aquellos experimentados con su insulina anterior. Se recomienda que antes de viajar a diferentes zonas horarias el paciente consulte a su médico, ya que, al hacerlo, los momentos en que debe tomar la insulina y los alimentos pueden variar. Debido al riesgo de precipitación en los catéteres de la bomba, Novolin® R no deberá utilizarse en bombas de insulina para infusiones de insulina subcutáneas continuas.

Combinación de tiazolidindionas y medicamentos a base de insulina

Se han reportado casos de insuficiencia cardíaca congestiva al utilizar tiazolidindionas en combinación con insulina, especialmente en pacientes con factores de riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca congestiva. Esto debe de ser tomado en cuenta si se contempla administrar un tratamiento con la combinación de tiazolidindionas y medicamentos a base de insulina. Si la combinación es usada, los pacientes deben de ser observados para descartar signos y síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva, aumento de peso y edema.

Se debe de suspender la administración de tiazolidindionas si algún deterioro cardíaco ocurre.

Anticuerpos contra la insulina

La administración de insulina puede causar la formación de anticuerpos contra la insulina. En raras ocasiones, la presencia de tales anticuerpos contra la insulina puede requerir de un ajuste de la dosis de insulina para corregir la tendencia a la hiper o hipoglucemia.

Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo

Se debe instruir a los pacientes para que realicen la rotación continua de la zona de la inyección y reduzcan el riesgo de desarrollar lipodistrofia y amiloidosis cutánea. Existe un riesgo potencial de retraso en la absorción de la insulina y empeoramiento del control glucémico después de aplicar inyecciones de insulina en las zonas que tienen estas reacciones. Se ha reportado que un cambio repentino en la zona de la inyección a un área no afectada resulta en hipoglucemia. Se recomienda controlar la glucosa en sangre después de cambiar la zona de la inyección de un área afectada a un área no afectada, y se puede considerar ajustar la dosis de los medicamentos antidiabéticos.

Nueva vía de administración

Para uso subcutáneo o intravenoso

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La salud
es de todos

Minsalud

Novolin® R se administra de manera subcutánea por inyección en la pared abdominal, el muslo, la región glútea o los músculos deltoides.

Los sitios de inyección siempre deben ser rotados dentro de la misma zona con el fin de reducir el riesgo de lipodistrofia y amiloidosis cutánea.

La inyección por vía subcutánea en la pared abdominal garantiza una absorción más rápida en comparación con otros sitios de inyección.

Su inyección en el pliegue de la piel minimiza el riesgo de una inyección intramuscular no intencionada. La aguja se debe mantener bajo la piel por lo menos durante 6 segundos para asegurarse de que ha inyectado la dosis completa.

Son posibles las administraciones intramusculares con la orientación de un médico. Novolin® R puede administrarse también por vía intravenosa, pero sólo podrá efectuarla un profesional de la salud.

Novolin® R se acompaña de un folleto en el empaque que proporciona instrucciones detalladas sobre el método de uso a seguir.

Novolin® R vial deberá usarse con jeringas para insulina con la correspondiente escala de unidades.

Reacciones adversas

La reacción adversa más frecuente durante el tratamiento es la hipoglucemia. En ensayos clínicos y durante la comercialización, la frecuencia varía según el tipo de paciente, los regímenes de dosis y el nivel de control glucémico, por favor vea la sección c más adelante.

Al inicio del tratamiento con insulina pueden presentarse anomalías refractarias, edema y reacciones en el sitio de inyección (dolor, enrojecimiento, urticaria, inflamación, hematoma, tumefacción y prurito en el sitio de inyección). Estas reacciones son usualmente de naturaleza transitoria. La rápida mejoría en el control glucémico puede estar asociada con neuropatía aguda dolorosa, que suele ser reversible. El incremento de la terapia con insulina y una mejora abrupta en el control glucémico puede estar asociado con un empeoramiento temporal de la retinopatía diabética, mientras que el control glucémico a largo plazo disminuye el riesgo de progresión de la retinopatía diabética.

Lista tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas que se listan a continuación están basadas en la información de estudio clínico y se clasifican de acuerdo a la frecuencia MedDRA y al Sistema de Clase Orgánico. Las categorías de frecuencia se definen de acuerdo a la siguiente manera: Muy común ($\geq 1/10$); común ($\geq 1/100$ to $< 1/10$); poco común ($\geq$

Acta No. 08 de 2022 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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





La salud
es de todos

Minsalud

1/1,000 a < 1/100); raro ($\geq 1/10,000$ a < 1/1,000); muy raro (< 1/10,000); desconocido (no puede estimarse a partir de la información disponible).

Trastornos del sistema inmunológico	Poco común – Urticaria, sarpullido Muy raro – Reacciones anafilácticas
Trastornos del metabolismo y nutrición	Muy común – Hipoglucemia
Trastornos del sistema nervioso	Poco común – Neuropatía periférica (neuropatía dolorosa)
Trastornos oculares	Poco común – Trastornos refractarios Muy raro – Retinopatía diabética
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Poco común – Lipodistrofia*
Trastornos generales y malestares en el sitio de administración	Poco común – Reacciones en el sitio de inyección Poco común – Edema

Las reacciones adversas listadas a continuación se basan en fuentes posteriores de la comercialización de acuerdo con la clasificación de frecuencia y sistema órgano clase de la MedDRA

Trastornos en la piel y tejido subcutáneo	No conocido – Amiloidosis cutánea*
---	------------------------------------

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Reacciones Anafilácticas

La aparición de reacciones de hipersensibilidad generalizadas (incluyendo erupción cutánea generalizada, prurito, sudoración, molestias gastrointestinales, edema angioneurótico, dificultad para respirar, palpitaciones, reducción de la presión arterial y síncope/pérdida de la conciencia) es muy rara pero puede ser potencialmente mortal.

Hipoglucemia

La reacción adversa más frecuente es la hipoglucemia. Puede ocurrir que la dosis de insulina sea demasiado alta en relación con la insulina requerida. La hipoglucemia grave puede producir pérdida de conocimiento y/o convulsiones y puede resultar en daño temporal o permanente de la función cerebral o incluso la muerte. Por lo general, los síntomas de la hipoglucemia pueden ocurrir repentinamente. Los cuales pueden ser sudores fríos, empaldecimiento, fatiga, nerviosismo o temblor, ansiedad, cansancio inusual o debilidad, confusión, dificultad para concentrarse, somnolencia, apetito excesivo, cambios en la visión, cefalea, náusea y palpitación

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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





Trastornos en la piel y el tejido subcutáneo

La lipodistrofia (incluyendo lipohipertrofia, lipoatrofia y amiloidosis cutánea puede ocurrir en el sitio de inyección y demorar la absorción local de insulina. La continua rotación del sitio de inyección dentro del área dada, puede reducir o prevenir este tipo de reacciones.

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto y la información para prescribir basado en CCDS v17 allegado mediate radicado 20211254008.

3.5.2 Novolin ® N 100 UI/ML

Expediente : 38294
Radicado : 20211285935
Fecha : 17/12/2021
Interesado : Novo Nordisk Colombia S.A.S

Composición: Cada ml de solución inyectable contiene 100 IU Insulina Humana

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Novolin® N está indicado para el tratamiento de la diabetes mellitus.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Hiperglucemia

Una posología inadecuada o la interrupción del tratamiento, especialmente en la diabetes tipo 1, pueden ocasionar hiperglucemia.

Por lo general, los primeros síntomas de la hiperglucemia aparecen de forma gradual, a lo largo de un período de varias horas o días. incluyen sed, poliuria, náuseas, vómitos, somnolencia, piel seca enrojecida, sequedad en la boca, pérdida de apetito así como aliento con olor a acetona.

Hipoglucemia

En la diabetes tipo 1, los episodios hiperglucémicos no tratados pueden dar lugar a una cetoacidosis diabética, potencialmente letal.

Puede producirse una hipoglucemia si la dosis de insulina es demasiado alta en comparación con el requerimiento de insulina.

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La omisión de una comida y el ejercicio físico intenso no previsto pueden producir hipoglucemia.

En pacientes cuyo control de glucosa en sangre ha mejorado significativamente, por ejemplo, por medio de terapia insulínica intensificada, los síntomas habituales de aviso de hipoglucemia pueden cambiar por lo que deben ser advertidos de esta posibilidad.

Los síntomas de aviso habituales pueden desaparecer en los pacientes con diabetes de larga evolución.

Cambio desde otras insulinas

La transferencia de un paciente a otro tipo o marca de insulina debe realizarse bajo una estricta supervisión médica. los cambios en la concentración, marca (fabricante), tipo (insulina de acción rápida, bifásica, prolongada, etc.), origen (insulina animal, humana o análogo de insulina humana) y/o método de fabricación (dna recombinante contra insulina de origen animal), pueden hacer necesario un cambio en la dosis. los pacientes transferidos a Novolin® n desde otro tipo de insulina pueden requerir un mayor número de inyecciones diarias o un ajuste en la dosis administrada de su medicamento de insulina habitual. si es necesario un ajuste de la dosis en un paciente que cambia a Novolin® N, éste puede llevarse a cabo con la primera dosis o durante las primeras semanas o meses.

Reacciones en la zona de inyección

Como en cualquier terapia con insulina, pueden producirse reacciones en el sitio de inyección, como son dolor, prurito, urticaria, hinchazón e inflamación. una rotación continua de los sitios de inyección dentro de un área determinada puede ayudar a reducir o prevenir estas reacciones. las reacciones normalmente desaparecen en pocos días o incluso semanas. en raras ocasiones, las reacciones en el sitio de inyección pueden requerir la interrupción del tratamiento con Novolin® N.

Algunos pacientes que experimentaron reacciones hipoglucémicas al cambiar de una insulina de origen animal informaron que los síntomas de aviso de hipoglucemia iniciales fueron menos pronunciados o distintos a aquellos experimentados con su insulina anterior. Se recomienda que antes de viajar a diferentes zonas horarias el paciente consulte a su médico, ya que al hacerlo, los momentos en que debe tomar la insulina y los alimentos pueden variar.

Las suspensiones de insulina no deben utilizarse en bombas para infusión de insulina combinación de tiazolidindionas y medicamentos a base de insulina

Se han reportado casos de insuficiencia cardíaca congestiva al utilizar tiazolidindionas en combinación con insulina, especialmente en pacientes con factores de riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca congestiva. esto debe de ser tomado en cuenta si se contempla administrar un tratamiento con la combinación des tiazolidindionas y medicamentos a base de insulina. si la combinación es usada, los pacientes deben de ser observados para descartar signos y síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva, aumento de peso y edema.

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Se debe de suspender la administración de tiazolidindionas si algún deterioro cardiaco ocurre

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

- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de vía de administración
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de IPP e Inserto basado en CCDS v16 allegado mediate radicado 20211285935

Nuevas precauciones y advertencias

Hiperglucemia

Una posología inadecuada o la interrupción del tratamiento, especialmente en la diabetes tipo 1, pueden ocasionar hiperglucemia. Por lo general, los primeros síntomas de la hiperglucemia aparecen de forma gradual, a lo largo de un período de varias horas o días. Incluyen sed, poliuria, náuseas, vómitos, somnolencia, piel seca enrojecida, sequedad en la boca, pérdida de apetito así como aliento con olor a acetona.

Hipoglucemia

En la diabetes tipo 1, los episodios hiperglucémicos no tratados pueden dar lugar a una cetoacidosis diabética, potencialmente letal. Puede producirse una hipoglucemia si la dosis de insulina es demasiado alta en comparación con el requerimiento de insulina.

La omisión de una comida y el ejercicio físico intenso no previsto pueden producir hipoglucemia.

En pacientes cuyo control de glucosa en sangre ha mejorado significativamente, por ejemplo, por medio de terapia insulínica intensificada, los síntomas habituales de aviso de hipoglucemia pueden cambiar por lo que deben ser advertidos de esta posibilidad. Los síntomas de aviso habituales pueden desaparecer en los pacientes con diabetes de larga evolución.

Cambio desde otras insulinas

La transferencia de un paciente a otro tipo o marca de insulina debe realizarse bajo una estricta supervisión médica. Los cambios en la concentración, marca (fabricante), tipo (insulina de acción rápida, bifásica, prolongada, etc.), origen (insulina animal, humana o análogo de insulina humana) y/o método de fabricación (ADN recombinante contra insulina

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La salud
es de todos

Minsalud

de origen animal), pueden hacer necesario un cambio en la dosis. Los pacientes transferidos a Novolin® N de otro tipo de insulina pueden requerir un mayor número de inyecciones diarias o un ajuste en la dosis administrada de su medicamento de insulina habitual. Si es necesario un ajuste de la dosis en un paciente que cambia a Novolin® N, éste puede llevarse a cabo con la primera dosis o durante las primeras semanas o meses.

Evitar confusiones accidentales o errores de medicación

Los pacientes deben ser instruidos en revisar siempre la etiqueta de la insulina antes de cada inyección con el fin de evitar confusiones accidentales entre Novolin® N y otras insulinas

Reacciones en la zona de inyección

Como en cualquier terapia con insulina, pueden producirse reacciones en el sitio de inyección, como son dolor, prurito, urticaria, hinchazón e inflamación. Una rotación continua de los sitios de inyección dentro de un área determinada puede ayudar a reducir o prevenir estas reacciones. Las reacciones normalmente desaparecen en pocos días o incluso semanas. En raras ocasiones, las reacciones en el sitio de inyección pueden requerir la interrupción del tratamiento con Novolin® N. Algunos pacientes que experimentaron reacciones hipoglucémicas al cambiar de una insulina de origen animal informaron que los síntomas de aviso de hipoglucemia iniciales fueron menos pronunciados o distintos a aquellos experimentados con su insulina anterior. Se recomienda que antes de viajar a diferentes zonas horarias el paciente consulte a su médico, ya que al hacerlo, los momentos en que debe tomar la insulina y los alimentos pueden variar. Debido al riesgo de precipitación en los catéteres de la bomba, Novolin® N no deberá utilizarse en bombas de insulina para infusiones de insulina subcutáneas continuas.

Combinación de tiazolidindionas y medicamentos a base de insulina

Se han reportado casos de insuficiencia cardíaca congestiva al utilizar tiazolidindionas en combinación con insulina, especialmente en pacientes con factores de riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca congestiva. Esto debe de ser tomado en cuenta si se contempla administrar un tratamiento con la combinación de tiazolidindionas y medicamentos a base de insulina. Si la combinación es usada, los pacientes deben de ser observados para descartar signos y síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva, aumento de peso y edema.

Se debe de suspender la administración de tiazolidindionas si algún deterioro cardíaco ocurre.

Anticuerpos contra la insulina

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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





La salud
es de todos

Minsalud

La administración de insulina puede causar la formación de anticuerpos contra la insulina. En raras ocasiones, la presencia de tales anticuerpos contra la insulina puede requerir de un ajuste de la dosis de insulina para corregir la tendencia a la hiper o hipoglucemia

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Se debe instruir a los pacientes para que realicen la rotación continua de la zona de la inyección y reduzcan el riesgo de desarrollar lipodistrofia y amiloidosis cutánea. Existe un riesgo potencial de retraso en la absorción de la insulina y empeoramiento del control glucémico después de aplicar inyecciones de insulina en las zonas que tienen estas reacciones.

Se ha reportado que un cambio repentino en la zona de la inyección a un área no afectada resulta en hipoglucemia. Se recomienda controlar la glucosa en sangre después de cambiar la zona de la inyección de un área afectada a un área no afectada, y se puede considerar ajustar la dosis de los medicamentos antidiabéticos.

Nueva vía de administración

Para uso subcutáneo. Las suspensiones de insulina nunca deben administrarse intravenosamente.

Novolin® N por lo regular se administra de manera subcutánea por inyección en el muslo. Si fuera conveniente, pueden usarse también la pared abdominal, la región glútea o los músculos deltoides.

Los sitios de inyección siempre deben ser rotados dentro de la misma zona con el fin de reducir el riesgo de lipodistrofia y amiloidosis cutánea (Ver secciones reacciones adversas y precauciones y advertencias). La inyección por vía subcutánea en el muslo da lugar a una absorción más lenta y menos variable, en comparación con los demás sitios de inyección. Su inyección en el pliegue de la piel minimiza el riesgo de una inyección intramuscular no intencionada. La aguja se debe mantener bajo la piel por lo menos durante 6 segundos para asegurarse de que ha inyectado la dosis completa.

Novolin® N se acompaña de un folleto en el empaque que proporciona instrucciones detalladas sobre el método de uso a seguir.

Los viales de Novolin® N deberán usarse con jeringas para insulina con la correspondiente escala de unidades.

Nuevas Reacciones adversas

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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





La reacción adversa más frecuente durante el tratamiento es la hipoglucemia. En ensayos clínicos y durante la comercialización, la frecuencia varía según el tipo de paciente, los regímenes de dosis y el nivel de control glucémico, por favor vea la sección c más adelante. Al inicio del tratamiento con insulina pueden presentarse anomalías refractarias, edema y reacciones en el sitio de inyección (dolor, enrojecimiento, urticaria, inflamación, hematoma, tumefacción y prurito en el sitio de inyección). Estas reacciones son usualmente de naturaleza transitoria. La rápida mejoría en el control glucémico puede estar asociada con neuropatía aguda dolorosa, que suele ser reversible. El incremento de la terapia con insulina y una mejora abrupta en el control glucémico puede estar asociado con un empeoramiento temporal de la retinopatía diabética, mientras que el control glucémico a largo plazo disminuye el riesgo de progresión de la retinopatía diabética.

Lista tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas que se listan a continuación están basadas en la información de estudio clínico y se clasifican de acuerdo a la frecuencia MedDRA y al Sistema de Clase Orgánico. Las categorías de frecuencia se definen de acuerdo a la siguiente manera: Muy común ($\geq 1/10$); común ($\geq 1/100$ to $< 1/10$); poco común ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$); raro ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$); muy raro ($< 1/10,000$); desconocido (no puede estimarse a partir de la información disponible).

Trastornos del sistema inmunológico	Poco común – Urticaria, sarpullido
	Muy raro – Reacciones anafilácticas
Trastornos del metabolismo y nutrición	Muy común – Hipoglucemia
Trastornos del sistema nervioso	Poco común – Neuropatía periférica (neuropatía dolorosa)
Trastornos oculares	Poco común – Trastornos refractarios
	Muy raro – Retinopatía diabética
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Poco común – Lipodistrofia
Trastornos generales y malestares en el sitio de administración	Poco común – Reacciones en el sitio de inyección
	Poco común – Edema

Las reacciones adversas listadas a continuación se basan en fuentes posteriores de la comercialización de acuerdo con la clasificación de frecuencia y sistema órgano clase de la MedDRA

Trastornos en la piel y tejido subcutáneo	No conocido – Amiloidosis cutánea*
---	------------------------------------

Descripción de Reacciones adversas Seleccionadas

Reacciones Anafilácticas

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La aparición de reacciones de hipersensibilidad generalizadas (incluyendo erupción cutánea generalizada, prurito, sudoración, molestias gastrointestinales, edema angioneurótico, dificultad para respirar, palpitaciones, reducción de la presión arterial y síncope/pérdida de la conciencia) es muy rara pero puede ser potencialmente mortal.

Hipoglucemia

La reacción adversa más frecuente es la hipoglucemia. Puede ocurrir que la dosis de insulina sea demasiado alta en relación con la insulina requerida. La hipoglucemia grave puede producir pérdida de conocimiento y/o convulsiones y puede resultar en daño temporal o permanente de la función cerebral o incluso la muerte. Por lo general, los síntomas de la hipoglucemia pueden ocurrir repentinamente. Los cuales pueden ser sudores fríos, empaldecimiento, fatiga, nerviosismo o temblor, ansiedad, cansancio inusual o debilidad, confusión, dificultad para concentrarse, somnolencia, apetito excesivo, cambios en la visión, cefalea, náusea y palpitación

Trastornos en la piel y el tejido subcutáneo

La lipodistrofia (incluyendo lipohipertrofia, lipoatrofia y amiloidosis cutánea) puede ocurrir en el sitio de inyección y demorar la absorción local de insulina. La continua rotación del sitio de inyección dentro del área dada, puede reducir o prevenir este tipo de reacciones

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar las modificaciones solicitadas, con la siguiente información

- **Modificación de precauciones y advertencias**
- **Modificación de vía de administración**
- **Modificación de reacciones adversas**

Nuevas precauciones y advertencias

Hiperglucemia

Una posología inadecuada o la interrupción del tratamiento, especialmente en la diabetes tipo 1, pueden ocasionar hiperglucemia. Por lo general, los primeros síntomas de la hiperglucemia aparecen de forma gradual, a lo largo de un período de varias horas o días.

Incluyen sed, poliuria, náuseas, vómitos, somnolencia, piel seca enrojecida, sequedad en la boca, pérdida de apetito así como aliento con olor a acetona.

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Hipoglucemia

En la diabetes tipo 1, los episodios hiperglucémicos no tratados pueden dar lugar a una cetoacidosis diabética, potencialmente letal. Puede producirse una hipoglucemia si la dosis de insulina es demasiado alta en comparación con el requerimiento de insulina.

La omisión de una comida y el ejercicio físico intenso no previsto pueden producir hipoglucemia.

En pacientes cuyo control de glucosa en sangre ha mejorado significativamente, por ejemplo, por medio de terapia insulínica intensificada, los síntomas habituales de aviso de hipoglucemia pueden cambiar por lo que deben ser advertidos de esta posibilidad. Los síntomas de aviso habituales pueden desaparecer en los pacientes con diabetes de larga evolución.

Cambio desde otras insulinas

La transferencia de un paciente a otro tipo o marca de insulina debe realizarse bajo una estricta supervisión médica. Los cambios en la concentración, marca (fabricante), tipo (insulina de acción rápida, bifásica, prolongada, etc.), origen (insulina animal, humana o análogo de insulina humana) y/o método de fabricación (ADN recombinante contra insulina de origen animal), pueden hacer necesario un cambio en la dosis. Los pacientes transferidos a Novolin® N de otro tipo de insulina pueden requerir un mayor número de inyecciones diarias o un ajuste en la dosis administrada de su medicamento de insulina habitual. Si es necesario un ajuste de la dosis en un paciente que cambia a Novolin® N, éste puede llevarse a cabo con la primera dosis o durante las primeras semanas o meses.

Evitar confusiones accidentales o errores de medicación

Los pacientes deben ser instruidos en revisar siempre la etiqueta de la insulina antes de cada inyección con el fin de evitar confusiones accidentales entre Novolin® N y otras insulinas

Reacciones en la zona de inyección

Como en cualquier terapia con insulina, pueden producirse reacciones en el sitio de inyección, como son dolor, prurito, urticaria, hinchazón e inflamación. Una rotación continua de los sitios de inyección dentro de un área determinada puede ayudar a reducir o prevenir estas reacciones. Las reacciones normalmente desaparecen en pocos días o incluso semanas. En raras ocasiones, las reacciones en el sitio de inyección pueden requerir la interrupción del tratamiento con Novolin® N. Algunos

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



pacientes que experimentaron reacciones hipoglucémicas al cambiar de una insulina de origen animal informaron que los síntomas de aviso de hipoglucemia iniciales fueron menos pronunciados o distintos a aquellos experimentados con su insulina anterior. Se recomienda que antes de viajar a diferentes zonas horarias el paciente consulte a su médico, ya que al hacerlo, los momentos en que debe tomar la insulina y los alimentos pueden variar. Debido al riesgo de precipitación en los catéteres de la bomba, Novolin® N no deberá utilizarse en bombas de insulina para infusiones de insulina subcutáneas continuas.

Combinación de tiazolidindionas y medicamentos a base de insulina

Se han reportado casos de insuficiencia cardíaca congestiva al utilizar tiazolidindionas en combinación con insulina, especialmente en pacientes con factores de riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca congestiva. Esto debe de ser tomado en cuenta si se contempla administrar un tratamiento con la combinación de tiazolidindionas y medicamentos a base de insulina. Si la combinación es usada, los pacientes deben de ser observados para descartar signos y síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva, aumento de peso y edema. Se debe de suspender la administración de tiazolidindionas si algún deterioro cardíaco ocurre.

Anticuerpos contra la insulina

La administración de insulina puede causar la formación de anticuerpos contra la insulina. En raras ocasiones, la presencia de tales anticuerpos contra la insulina puede requerir de un ajuste de la dosis de insulina para corregir la tendencia a la hiper o hipoglucemia

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Se debe instruir a los pacientes para que realicen la rotación continua de la zona de la inyección y reduzcan el riesgo de desarrollar lipodistrofia y amiloidosis cutánea. Existe un riesgo potencial de retraso en la absorción de la insulina y empeoramiento del control glucémico después de aplicar inyecciones de insulina en las zonas que tienen estas reacciones.

Se ha reportado que un cambio repentino en la zona de la inyección a un área no afectada resulta en hipoglucemia. Se recomienda controlar la glucosa en sangre después de cambiar la zona de la inyección de un área afectada a un área no afectada, y se puede considerar ajustar la dosis de los medicamentos antidiabéticos.

Nueva vía de administración

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Para uso subcutáneo. Las suspensiones de insulina nunca deben administrarse intravenosamente.

Novolin® N por lo regular se administra de manera subcutánea por inyección en el muslo. Si fuera conveniente, pueden usarse también la pared abdominal, la región glútea o los músculos deltoides.

Los sitios de inyección siempre deben ser rotados dentro de la misma zona con el fin de reducir el riesgo de lipodistrofia y amiloidosis cutánea (Ver secciones reacciones adversas y precauciones y advertencias). La inyección por vía subcutánea en el muslo da lugar a una absorción más lenta y menos variable, en comparación con los demás sitios de inyección.

Su inyección en el pliegue de la piel minimiza el riesgo de una inyección intramuscular no

intencionada. La aguja se debe mantener bajo la piel por lo menos durante 6 segundos para asegurarse de que ha inyectado la dosis completa.

Novolin® N se acompaña de un folleto en el empaque que proporciona instrucciones detalladas sobre el método de uso a seguir.

Los viales de Novolin® N deberán usarse con jeringas para insulina con la correspondiente escala de unidades.

Nuevas Reacciones adversas

La reacción adversa más frecuente durante el tratamiento es la hipoglucemia. En ensayos clínicos y durante la comercialización, la frecuencia varía según el tipo de paciente, los regímenes de dosis y el nivel de control glucémico, por favor vea la sección c más adelante.

Al inicio del tratamiento con insulina pueden presentarse anomalías refractarias, edema y reacciones en el sitio de inyección (dolor, enrojecimiento, urticaria, inflamación, hematoma, tumefacción y prurito en el sitio de inyección). Estas reacciones son usualmente de naturaleza transitoria. La rápida mejoría en el control glucémico puede estar asociada con neuropatía aguda dolorosa, que suele ser reversible. El incremento de la terapia con insulina y una mejora abrupta en el control glucémico puede estar asociado con un empeoramiento temporal de la retinopatía diabética, mientras que el control glucémico a largo plazo disminuye el riesgo de progresión de la retinopatía diabética.

Lista tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas que se listan a continuación están basadas en la información de estudio clínico y se clasifican de acuerdo a la frecuencia MedDRA y

Acta No. 08 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



al Sistema de Clase Orgánico. Las categorías de frecuencia se definen de acuerdo a la siguiente manera: Muy común ($\geq 1/10$); común ($\geq 1/100$ to $< 1/10$); poco común ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$); raro ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$); muy raro ($< 1/10,000$); desconocido (no puede estimarse a partir de la información disponible).

Trastornos del sistema inmunológico	Poco común – Urticaria, sarpullido
	Muy raro – Reacciones anafilácticas
Trastornos del metabolismo y nutrición	Muy común – Hipoglucemia
Trastornos del sistema nervioso	Poco común – Neuropatía periférica (neuropatía dolorosa)
Trastornos oculares	Poco común – Trastornos refractarios
	Muy raro – Retinopatía diabética
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Poco común – Lipodistrofia
Trastornos generales y malestares en el sitio de administración	Poco común – Reacciones en el sitio de inyección
	Poco común – Edema

Las reacciones adversas listadas a continuación se basan en fuentes posteriores de la comercialización de acuerdo con la clasificación de frecuencia y sistema órgano clase de la MedDRA

Trastornos en la piel y tejido subcutáneo	No conocido – Amiloidosis cutánea*
---	------------------------------------

Descripción de Reacciones adversas Seleccionadas

Reacciones Anafilácticas

La aparición de reacciones de hipersensibilidad generalizadas (incluyendo erupción cutánea generalizada, prurito, sudoración, molestias gastrointestinales, edema angioneurótico, dificultad para respirar, palpitaciones, reducción de la presión arterial y síncope/pérdida de la conciencia) es muy rara pero puede ser potencialmente mortal.

Hipoglucemia

La reacción adversa más frecuente es la hipoglucemia. Puede ocurrir que la dosis de insulina sea demasiado alta en relación con la insulina requerida. La hipoglucemia grave puede producir pérdida de conocimiento y/o convulsiones y puede resultar en daño temporal o permanente de la función cerebral o incluso la muerte. Por lo general, los síntomas de la hipoglucemia pueden ocurrir repentinamente. Los cuales pueden ser sudores fríos, empaldecimiento, fatiga, nerviosismo o temblor, ansiedad,

Acta No. 08 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La salud
es de todos

Minsalud

cansancio inusual o debilidad, confusión, dificultad para concentrarse, somnolencia, apetito excesivo, cambios en la visión, cefalea, náusea y palpitación

Trastornos en la piel y el tejido subcutáneo

La lipodistrofia (incluyendo lipohipertrofia, lipoatrofia y amiloidosis cutánea) puede ocurrir en el sitio de inyección y demorar la absorción local de insulina. La continua rotación del sitio de inyección dentro del área dada, puede reducir o prevenir este tipo de reacciones

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto y la información para prescribir basado en CCDS v16 allegado mediate radicado 20211285935.

3.6. RENOVAIONES DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

3.6.1. TEOTIDE®

Expediente: 20084031

Radicado: 20211029702 / 20211252542 /20211257871

Fecha: 01/12/2021

Interesado: Willow Pharma S.A.S

Composición:

- Teriparatida (Rhpth [1-34] Hormona Recombinante Humana Paratiroidea) 250.0 mcg

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Composición: Cada vial de 40 mL contiene 1000 mg de Obinutuzumab

Forma farmacéutica: Solución concentrada para infusión

Indicaciones:

Teotide® está indicado como coadyuvante en el tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas con elevado riesgo de fracturas, para aumentar la masa ósea en hombres con osteoporosis, en el tratamiento de mujeres y hombres con osteoporosis asociada con una terapia sistémica sostenida de un glucocorticoide (dosis diaria equivalente a 5 mg o mayores de prednisona) y con elevado riesgo de fractura. Esto incluye mujeres y hombres con historia de fracturas osteoporóticas o quienes tienen una DMO baja.

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

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

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742 2121

www.invima.gov.co





Contraindicaciones:

Teotide® no debe utilizarse en pacientes con hipersensibilidad a cualquiera de los componentes. Úse solo por indicación y bajo supervisión médica. No ha sido estudiado en poblaciones pediátricas. No deberá ser utilizado en pacientes pediátricos o en adultos jóvenes con epífisis abiertas. Debe excluirse del tratamiento a los pacientes con hipercalcemia preexistente. Debe ser utilizado con precaución en pacientes con urolitiasis activa o reciente, debido al potencial de exacerbar esta condición. No debe administrarse en mujeres embarazadas o que deseen amamantar.

Precauciones y advertencias:

Advertencias:

Estudios reportados en ratas indican un incremento en la aparición de osteosarcoma, relacionado con el tiempo de administración de teriparatida. Se recomienda una duración de tratamiento menor o igual a 2 años. Teotide® no ha sido estudiado en la población pediátrica. En los pacientes pediátricos se incrementa el riesgo de osteosarcoma y no puede ser usado en pacientes pediátricos y jóvenes que tengan una epífisis abierta.

Precauciones:

Urolitiasis: La teriparatida no se ha estudiado en pacientes con urolitiasis activa. Se debe utilizar con precaución en pacientes con urolitiasis activa o reciente, por el riesgo potencial de empeoramiento.

Hipotensión ortostática: En los ensayos clínicos a corto plazo realizados se han observado episodios aislados de hipotensión ortostática. Dichos episodios típicamente comenzaron dentro de las 4 horas siguientes a la administración de la dosis y se resolvieron espontáneamente unos minutos y unas pocas horas después. En los casos en los que se produjo una hipotensión ortostática transitoria, ésta ocurrió con las primeras dosis, se alivió colocando a los sujetos en decúbito, y no impidió continuar el tratamiento.

Insuficiencia renal: Se debe tener precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada.

Población adulta más joven: La experiencia en la población adulta más joven, incluyendo mujeres premenopáusicas, es limitada.

En esta población el tratamiento únicamente debe iniciarse cuando el beneficio supere claramente los riesgos.

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con teriparatida. Si el embarazo llegara a producirse, el tratamiento con teriparatida debe interrumpirse.

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La salud
es de todos

Minsalud

Duración del tratamiento: Estudios en ratas indican un aumento en la incidencia de osteosarcoma con la administración a largo plazo de teriparatida. Hasta que se disponga de más datos clínicos, no se debe exceder el tiempo recomendado de tratamiento de 24 meses.

Reacciones adversas:

Se ha utilizado la siguiente convención para la clasificación de las reacciones adversas:

- Muy común ($> 1/10$),
- Comunes ($> 1/100$ a $< 1/10$),
- Infrecuente ($> 1/1.000$ a $< 1/100$),
- Raras ($> 1/10.000$ a $< 1/1.000$),
- Muy rara ($< 1/10.000$),
- No conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Los eventos adversos informados más comúnmente en pacientes tratados con teriparatida son náuseas, dolor en extremidades, dolor de cabeza y mareos. Una visión general de efectos adversos reportados con teriparatida durante ensayos clínicos realizados por el innovador se presenta en las tablas I, II y III.

Tabla I: Eventos adversos muy comunes ($> 1/10$)

Sistema Organo Clase	Evento Adverso	Teriparatida (%)	Placebo (%)
Musculo-esqueleticas y del tejido conectivo y trastornos óseos	Dolor en miembro	10.0	9.0

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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





Tabla II: Eventos adversos muy comunes (> 1/100 a <1/10)

Sistema órgano clase	Evento adverso	Teriparatida (%)	Placebo (%)
Trastornos sanguíneos y linfáticos	Anemia	1.7	1.3
Metabolismo y trastornos alimenticios	Hipercolesterolemia	2.6	2.3
Trastornos psiquiátricos	Depresión	4.1	2.5
Trastornos del sistema nervioso	Mareo	8.0	5.2
	Dolor de cabeza	7.7	7.4
Trastornos del oído y laberinto	Ciática	1.3	0.7
	Vértigo	3.6	2.5
Trastornos cardíacos	Palpitaciones	1.4	1.2
Trastornos vasculares	Hipotensión	1.0	1.0
Respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea	3.3	2.3
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	8.5	6.2
	Vómitos	3.3	2.6
	Hernia de hiato	1.0	0.9
	Reflujo gastroesofágico enfermedad	1.0	0.4
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Aumento de la sudoración	1.9	1.3
Músculo-esqueléticas y del tejido conectivo y trastornos óseos	Calambres musculares	3.6	2.9
Trastornos generales y administración Condiciones de la prueba:	Fatiga	4.8	4.3
	Dolor en el pecho	3.8	3.5
	Astenia	1.6	1.2

Teriparatida aumenta las concentraciones de ácido úrico del suero. Sin embargo, la hiperuricemia no resulta en un aumento de gota, artralgia o urolitiasis.

Se detectaron anticuerpos que inducían con teriparatida en mujeres que recibieron teriparatida.

Generalmente, se detectaron primero los anticuerpos después de 12 meses de tratamiento y disminuyeron después de retiro de la terapia. Hubo evidencia de reacciones de hipersensibilidad, reacciones alérgicas, efectos sobre el calcio sérico o efectos en la respuesta de la densidad mineral (DMO) del hueso.

Ha habido informes espontáneos de las siguientes reacciones adversas



Tabla III: Eventos adversos poco comunes (> 1/1,000 a <1/100)

Sistema órgano clase	Evento adverso	Teriparatida	Placebo
Trastornos cardíacos	Taquicardia	0.9	0.9
Respiratorios, torácicos y mediastínicos	Enfisema	0.3	0
Trastornos mediastínicos			
Trastornos gastrointestinales	Hemorroides	0.9	0.4
Trastornos renales y urinarios	Incontinencia urinaria	0.6	0.3
	Poliuria	0.3	0.1
	Urgencia de micción	0.3	0
	Eritema en el sitio de inyección	0.7	0
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Reacciones en el sitio de	0.3	0.1
Investigaciones	Aumento de peso	0.7	0.3
	Soplo del corazón	0.4	0.1

Interacciones:

En un ensayo en 15 voluntarios sanos a los que se administró digoxina diariamente hasta alcanzar el estado estacionario, una dosis única de teriparatida no alteró el efecto cardíaco de la digoxina. Sin embargo, notificaciones esporádicas de casos, han sugerido que la hipercalcemia puede predisponer a los pacientes a una toxicidad digitálica. Debido a que teriparatida incrementa de forma transitoria el calcio sérico, se debe utilizar con precaución en pacientes que estén tomando digitálicos. La teriparatida se ha evaluado en estudios de interacción farmacodinámica con hidroclorotiazida y no se observó ninguna interacción clínicamente significativa. La coadministración de raloxifeno o terapia hormonal sustitutiva y teriparatida, no modificó los efectos de teriparatida sobre el calcio en suero y orina, ni las reacciones adversas clínicas.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario: 20 mcg / día, por un tiempo no mayor a 24 meses.

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. 2021013263 emitido mediante Acta No. 10 de 2021 numeral 3.6.3, para 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

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

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

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742 2121

www.invima.gov.co



La salud
es de todos

Minsalud

- Inserto allegado mediante radicado No. 20211029702

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar por aspectos de calidad que se detallarán en el acto administrativo.

3.6.2. ZARZIO® 30 MU/0,5 ML SOLUCION INYECTABLE O PARA PERFUSION EN JERINGA PRECARGADA

Expediente : 20022442
Radicado : 20211274594
Fecha : 9/12/2021
Interesado : SANDOZ GMBH

Composición: Cada jeringa precargada de 0,5 mL contiene 30 IU de Filgrastim recombinante

Forma farmacéutica: solución inyectable

Indicaciones:

Reducción de la duración de la neutropenia y de la incidencia de la neutropenia febril en los pacientes tratados con quimioterapia citotóxica establecida para enfermedades malignas (con excepción de la leucemia mieloide crónica y de los síndromes mielodisplásicos) y reducción de la duración de la neutropenia en los pacientes sometidos a tratamiento mieloblástico seguido de trasplante de médula ósea que se considere que presentan un mayor riesgo de experimentar neutropenia grave prolongada.

La eficacia y la seguridad del filgrastim son similares en los adultos y en los niños tratados con quimioterapia citotóxica.

Movilización de las células progenitoras de sangre periférica (PBPC) en niños adultos con neutropenia congénita grave, clínica o idiopática con recuento absoluto de neutrófilos (RAN) a $0.5 \times 10^9 / l$ y una historia de infecciones graves o recurrentes.

La administración a largo plazo de filgrastim está indicada para aumentar el recuento de neutrófilos y reducir la incidencia y la duración de los acontecimientos relacionados con las infecciones. Tratamiento de la neutropenia persistente ($RAN < 1.0 \times 10^9 / l$) en pacientes con infección avanzada por VIH para reducir el riesgo de desarrollar infecciones bacterianas cuando otras opciones de tratamiento no sean adecuadas

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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





La salud
es de todos

Minsalud

Neoplasias mieloides.

Daño hepático, renal.

Embarazo y lactancia.

Usar bajo estricta vigilancia médica. Realizar recuentos sanguíneos totales periódicamente.

Precauciones especiales:

Filgrastim no se debe utilizar para aumentar las dosis de quimioterapia citotóxica por encima de las pautas de tratamiento establecidas.

Filgrastim no se debe administrar a pacientes con neutropenia congénita grave (síndrome de Kostmann) con citogenética anómala.

Quimioterapia citotóxica establecida.

Crecimiento de células malignas.

Leucocitosis.

Riesgos asociados con el aumento de la dosis de la quimioterapia.

Movilización de PBPC.

Exposición previa a agentes citotóxicos.

Valoración del rendimiento de células progenitoras.

Donantes sanos antes del trasplante alogénico de PBPC.

Receptores de PBPC alogénicas movilizadas con filgrastim.

Neutropenia crónica grave (NCG).

Hemograma. transformación hacia leucemia o síndrome mielodisplásico.

Infección por VIH:

Hemograma.

Riesgos asociados con dosis más altas de medicamentos mielosupresores.

Informe a su médico antes de iniciar el tratamiento si tiene:

- Osteoporosis (enfermedad de los huesos);

- Alergia al látex. El capuchón de la aguja de la jeringa precargada contiene un derivado del látex que puede causar reacción alérgica grave;

- Anemia de células falciformes ya que Zarzio puede provocar crisis de células falciformes.

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

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

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742 2121

www.invima.gov.co





Informe a su médico inmediatamente durante el tratamiento con zarzio, si:

En caso de edema generalizado, hinchazón (que puede estar asociada a una disminución en la frecuencia de la orina), dificultad para respirar, sensación de plenitud abdominal y cansancio, consulte con su médico tratante

Siente dolor en la parte superior izquierda del abdomen, dolor en el lado izquierdo inferior de la caja torácica o dolor en el extremo del hombro izquierdo (estos pueden ser síntomas de un aumento de tamaño del bazo [esplenomegalia] o de una posible ruptura del mismo).

Tiene sangrados o hematomas (moretones) inusuales (estos pueden ser síntomas de una disminución de las plaquetas sanguíneas [trombocitopenia], con la consiguiente reducción de la capacidad de la sangre para formar coágulos). Es posible que su médico desee vigilarle atentamente.

Si es usted un paciente con neutropenia crónica grave, puede tener riesgo de desarrollar un cáncer de la sangre (leucemia, síndrome mielodisplásico [MDS]).

Debe consultar con su médico sobre su riesgo de desarrollar cáncer de sangre y qué pruebas deben hacerse.

Si desarrolla o es probable que desarrolle cáncer de sangre, no debe usar zarzio a menos que se lo indique su médico.

Si es donante de células madre, debe usted tener entre 16 y 60 años de edad.

Advertencias y precauciones especiales en las diferentes indicaciones

Hipersensibilidad

Se han informado casos de reacciones de hipersensibilidad, como reacciones anafilácticas, que ocurrieron durante el tratamiento inicial o subsiguiente en pacientes tratados con filgrastim. interrumpa de forma permanente la administración de filgrastim en pacientes con hipersensibilidad clínicamente significativa.

No administre filgrastim a pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a filgrastim o pegfilgrastim.

Efectos adversos pulmonares

Se han informado efectos adversos pulmonares, en particular, enfermedad pulmonar intersticial, tras la administración de G-CSF. Los pacientes con antecedentes recientes de infiltrados pulmonares o neumonía pueden tener un mayor riesgo. La aparición de signos pulmonares, tales como tos, fiebre y disnea junto con signos radiológicos de infiltrados pulmonares y deterioro en la función pulmonar pueden ser signos preliminares del síndrome

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



de dificultad respiratoria aguda (SDRA). Se debe interrumpir filgrastim y proporcionar el tratamiento adecuado.

Glomerulonefritis

Se ha informado glomerulonefritis en pacientes que reciben filgrastim o pegfilgrastim. En general, los eventos de glomerulonefritis se resolvieron tras la reducción de la dosis o el retiro de filgrastim o pegfilgrastim. Se recomienda el monitoreo mediante análisis de orina.

Síndrome de extravasación capilar

Se han informado casos de síndrome de extravasación capilar, que puede ser mortal si se demora en ser tratado, tras la administración del factor estimulante de colonias de granulocitos; este síndrome se caracteriza por hipotensión, hipoalbuminemia, edema y hemoconcentración. Los pacientes que desarrollen síntomas de síndrome de extravasación capilar deben monitorizarse atentamente y recibir el tratamiento sintomático estándar, que puede incluir una necesidad de terapia intensiva.

Esplenomegalia y ruptura esplénica

Se han informado casos de esplenomegalia y de ruptura esplénica generalmente asintomáticos en pacientes y donantes sanos tras la administración de filgrastim. Algunos casos de ruptura esplénica fueron mortales. Por lo tanto, debe monitorizarse atentamente el tamaño del bazo (por ej., examen clínico, ultrasonido). Debe considerarse un diagnóstico de ruptura esplénica en donantes o pacientes que informen que sienten dolor en la parte superior izquierda del abdomen o en la punta del hombro. Se observó que la reducción de la dosis de filgrastim lentificaba o detenía la progresión de la esplenomegalia en pacientes con neutropenia crónica grave y en el 3 % de los pacientes hubo que realizar una esplenectomía.

Se han informado casos de aortitis tras la administración de G-CSF a sujetos sanos y a pacientes con cáncer. Los síntomas experimentados fueron fiebre, dolor abdominal, malestar, dolor de espalda y aumento en los marcadores inflamatorios (por ej., proteína C reactiva y recuento de leucocitos). En la mayoría de los casos, la aortitis fue diagnosticada mediante tomografía computarizada y en general se resolvió tras el retiro de G-CSF.

Crecimiento de células malignas G-CSF puede estimular el crecimiento de células mieloides in vitro y pueden observarse efectos similares en algunas células no mieloides in vitro.

Síndrome mielodisplásico o leucemia mieloide crónica

No se ha establecido aún ni la seguridad ni la eficacia de la administración de filgrastim en pacientes con síndrome mielodisplásico o con leucemia mieloide crónica. El uso de

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



filgrastim no está indicado en pacientes con estas afecciones. Se debe tener especial cuidado al distinguir el diagnóstico de transformación de blastocitos de la leucemia mieloide crónica de la leucemia mieloide aguda.

Leucemia mieloide aguda

Dado que los datos de eficacia y seguridad son escasos para los pacientes con leucemia mielógena aguda (LMA), la administración de filgrastim debe efectuarse con cautela. No se ha establecido aún ni la seguridad ni la eficacia de la administración de filgrastim en pacientes con LMA de aparición reciente de <55 años de edad con citogenética buena [t (8; 21), t (15; 17) e inv (16)].

Trombocitopenia

Se ha informado trombocitopenia en pacientes que reciben filgrastim. Los recuentos plaquetarios deben monitorizarse atentamente, especialmente durante las primeras semanas de la terapia con filgrastim. Debe considerarse la interrupción temporaria o la reducción de la dosis de filgrastim en pacientes con neutropenia crónica grave que desarrollan trombocitopenia (recuento plaquetario $<100 \times 10^9/l$).

Leucocitosis

Se han observado recuentos leucocitarios de $100 \times 10^9/l$ o mayor en menos del 5% de pacientes con cáncer que reciben filgrastim en dosis de más de 0,3 MU/kg/día (3 $\mu g/kg/día$). No se ha informado ningún efecto no deseado atribuible a este grado de leucocitosis. No obstante, teniendo en cuenta los posibles riesgos asociados con la leucocitosis grave, debe realizarse un recuento leucocitario periódicamente durante la terapia con filgrastim. Si el recuento leucocitario es de más de $50 \times 10^9/l$ tras el valor mínimo esperado, debe interrumpirse la administración de filgrastim de inmediato. Sin embargo, durante el período de administración de filgrastim por movilización de PBPC, se debe interrumpir la administración de filgrastim o reducir su dosis si el recuento leucocitario aumenta a $>70 \times 10^9/l$.

Inmunogenicidad

Al igual que ocurre con todas las proteínas terapéuticas, existe un potencial de inmunogenicidad. Los índices de generación de anticuerpos contra filgrastim son generalmente bajos. La unión de anticuerpos sí ocurre al igual que con todos los agentes biológicos; sin embargo, no se han asociado con una actividad neutralizante por el momento.

Advertencias y precauciones especiales asociadas con comorbilidades

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Debe tenerse especial precaución en casos de rasgo drepanocítico y enfermedad drepanocítica. Se han informado casos de crisis drepanocítica, algunos de ellos mortales, con el uso de filgrastim en pacientes con rasgo drepanocítico o enfermedad drepanocítica. Los médicos deben tener precaución al recetar filgrastim a pacientes con rasgo drepanocítico y enfermedad drepanocítica.

Osteoporosis

Puede indicarse la monitorización de la densidad ósea en pacientes con enfermedades óseas de tipo osteoporosis subyacentes que realicen una terapia continua con filgrastim durante más de 6 meses.

Precauciones especiales en pacientes con cáncer

No debe utilizarse filgrastim para aumentarla dosis de quimioterapia citotóxica más allá de los regímenes de dosis establecidos.

Riesgos asociados con el aumento de las dosis de quimioterapia

Debe tenerse especial precaución cuando se traten pacientes con dosis altas de quimioterapia ya que no se han observado resultados mejores sobre el tumor y las dosis intensificadas de agentes quimioterapéuticos pueden aumentar las toxicidades, incluidos los efectos cardíacos, pulmonares, neurológicos y dermatológicos (consulte el resumen de características de producto de los agentes de quimioterapia específicos utilizados).

Efecto de la quimioterapia sobre los eritrocitos y trombocitos

El tratamiento con filgrastim solo no descarta la trombocitopenia ni la anemia debida a quimioterapia mielosupresora. Dado que existe un potencial de recibir dosis más altas de quimioterapia (por ej., dosis completas siguiendo el cronograma prescrito), el paciente podría correr un mayor riesgo de trombocitopenia y anemia. Se recomienda efectuar una monitorización periódica del recuento de plaquetas y hematocritos. Debe tener especial cuidado al administrar agentes quimioterapéuticos únicos o combinados que se sabe que causan trombocitopenia grave.

Se ha demostrado que el uso de los PBPC movilizados por filgrastim reduce la intensidad y la duración de trombocitopenia tras una quimioterapia mielosupresora o mieloablativa.

Otras precauciones especiales

No se han estudiado aún los efectos de filgrastim en pacientes con progenitores mieloides considerablemente reducidos. Filgrastim actúa principalmente sobre los precursores de neutrófilos para ejercer su efecto de elevar el recuento de los neutrófilos. Por consiguiente, en pacientes con precursores reducidos, la respuesta de los neutrófilos puede disminuir

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



(como es el caso de los pacientes tratados con radioterapia o quimioterapia extensas, o aquellos con infiltración de médula ósea por un tumor).

Los casos de trastornos vasculares, como venopatía oclusiva o alteraciones en el volumen de fluidos, son ocasionales en pacientes tratados con quimioterapia de dosis altas tras un trasplante.

Se han informado casos de enfermedad injerto contra huésped (EICH) y fallecimientos en pacientes que recibieron G-CSF tras un trasplante de médula ósea alogénico. El aumento de la actividad hematopoyética de la médula ósea en respuesta a la terapia de factor de crecimiento se ha asociado con exploraciones óseas anómalas transitorias. Esto debe considerarse al interpretar los resultados de estudios por imágenes de los huesos

Precauciones especiales en pacientes que presentan movilización de PBPC

No se ha hecho ninguna comparación aleatorizada prospectiva de los dos métodos de movilización recomendados (filgrastim solo o en combinación con quimioterapia mielosupresora) dentro de la misma población de pacientes. El grado de variación que hay entre pacientes individuales y entre ensayos de laboratorio de las células CD34⁺ hace que sea difícil efectuar una comparación directa entre estudios diferentes. Por lo tanto, es difícil recomendar un método óptimo. La elección de un método de movilización debe considerarse en relación con los objetivos generales de tratamiento de un paciente en particular.

Exposición anterior a agentes citotóxicos

Los pacientes que se hayan sometido a una terapia mielosupresora anterior muy extensa pueden no presentar una movilización suficiente de PBPC como para lograr la producción mínima recomendada ($\geq 2,0 \times 10^6$ CD 34⁺ células/kg) o la aceleración de la recuperación de plaquetas al mismo grado.

Algunos agentes citotóxicos presentan toxicidades particulares al grupo de progenitores hematopoyéticos y podrían afectar de manera adversa la movilización de progenitores.

La administración de agentes tales como melfalán, carmustina (BCNU) y carboplatino durante períodos de tiempo prolongados antes de hacer intentos de movilización de progenitores puede reducir la producción de progenitores. No obstante, la administración de melfalán, carboplatino o BCNU junto con filgrastim ha demostrado ser efectiva para la movilización de progenitores. Cuando se planea realizar un trasplante de PBPC se recomienda planificar el procedimiento de movilización de células madre en las primeras etapas del tratamiento del paciente. Se debe prestar especial atención al número de progenitores movilizados en tales pacientes antes de la administración de quimioterapia de dosis altas. Si las producciones son inadecuadas, medidas según los criterios arriba mencionados, debe considerarse la posibilidad de formas alternativas de tratamiento que no requieran apoyo del progenitor.

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

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

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742 2121

www.invima.gov.co





Evaluación de las producciones de células progenitoras

Al evaluar el número de células progenitoras cosechadas en pacientes tratados con filgrastim, debe prestarse especial atención al método de cuantificación. Los resultados del análisis citométrico de flujo de los números de células CD34⁺ varían según la metodología precisa utilizada y, por ende, las recomendaciones numéricas basadas en estudios de otros laboratorios deben interpretarse con precaución.

Análisis estadístico de la relación entre el número de células CD34⁺ reinfundidas y la tasa de recuperación de plaquetas tras la quimioterapia de dosis alta indica que hay una relación compleja pero continua.

La recomendación de una producción mínima de $\geq 2,0 \times 10^6$ CD34⁺ células/kg se basa en la experiencia publicada que resulta en una reconstitución hematológica adecuada. Las producciones superiores a esta producción mínima parecen estar correlacionadas con una recuperación más rápida y aquellas inferiores, con una recuperación más lenta.

Precauciones especiales en donantes normales que presentan movilización de PBPC

La movilización de PBPC no proporciona un beneficio clínico directo a los donantes normales y deben considerarse únicamente para los fines del trasplante de células madre alogénicas. La movilización de PBPC solo debe considerarse en donantes que cumplan con los criterios de elegibilidad clínicos y de laboratorio normales para la donación de células madre, prestando especial atención a los valores hematológicos y enfermedades infecciosas.

La seguridad y la eficacia de filgrastim no se ha estudiado en donantes normales de <16 años o >60 años. Se observó trombocitopenia (plaquetas $<100 \times 10^9/L$) transitoria tras la administración de filgrastim y leucocitaféresis en el 35 % de los sujetos estudiados. Entre ellos, se informaron dos casos de plaquetas $<50 \times 10^9/L$ que se atribuyeron al procedimiento de leucocitaféresis. Si se requiere más de una leucocitaféresis, debe prestarse especial atención a los donantes con plaquetas $<100 \times 10^9/L$ antes de la leucocitaféresis; en general, no debe realizar una aféresis si las plaquetas son $<75 \times 10^9/L$.

No debe realizarse una leucocitaféresis en donantes que tomen anticoagulantes o que se sepa que tienen defectos de hemostasis. Los donantes que reciban G-CSF para movilización de PBPC deben monitorizarse hasta que los índices hematológicos vuelvan al valor normal. Se han observado anomalías citogenéticas transitorias en donantes normales tras el uso de G-CSF. Se desconoce la significancia de estos cambios. No obstante, no puede excluirse un riesgo de estimulación de un clon mieloide maligno. Se recomienda que el centro de aféresis lleve un registro y seguimiento sistemáticos de los donantes de células madre durante por lo menos 10 años para garantizar así la monitorización de la seguridad a largo plazo.

Precauciones especiales en receptores de PBPC alogénicas movilizados con filgrastim

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

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

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742 2121

www.invima.gov.co





La información actual indica que las interacciones inmunológicas entre el injerto de PBPC alogénico y el receptor pueden estar asociadas con un aumento del riesgo de EICH aguda y crónica comparado con el caso de un trasplante de médula ósea.

Precauciones especiales en pacientes con NCG

No debe administrarse filgrastim a pacientes con neutropenia congénita grave (NCG) que desarrollen leucemia o presenten evidencia de evolución leucémica.

Hemograma completo

Pueden ocurrir otros cambios en las células de la sangre, como anemia y aumentos transitorios en los progenitores mieloides, algo que requiere una monitorización atenta de los recuentos celulares.

Transformación en leucemia o síndrome mielodisplásico

Debe tenerse especial atención en el diagnóstico de NCG para distinguirlas de otros trastornos hematopoyéticos tales como la anemia aplásica, la mielodisplasia y la leucemia mieloide. Antes del tratamiento deben realizarse hemogramas completos con recuentos diferenciales y plaquetarios y una evaluación de la morfología y el cariotipo de la médula ósea. Hubo una baja frecuencia (aproximadamente del 3 %) de síndromes mielodisplásicos (SMD) o leucemia en pacientes de ensayos clínicos con NCG tratada con filgrastim. Esta observación solo se ha hecho en pacientes con neutropenia congénita. Los SMD y las leucemias son complicaciones naturales de la enfermedad y su relación con la terapia con filgrastim es incierta. Un subconjunto de aproximadamente el 12 % de los pacientes que tenían evaluaciones citogénicas normales al inicio presentó posteriormente anomalías, incluida la monosomía 7, en la evaluación repetida de rutina. Actualmente no está claro si el tratamiento a largo plazo de pacientes con NCG predispondrá a estos pacientes a anomalías citogenéticas, SMD o transformación leucémica. Se recomienda realizar exámenes de médula ósea morfológicos y citogenéticos en pacientes a intervalos regulares (aproximadamente cada 12 meses).

Otras precauciones especiales

Las causas de la neutropenia transitoria, como las infecciones vírales, deben excluirse. La hematuria fue frecuente y la proteinuria se produjo en un pequeño número de pacientes.

Deben realizarse análisis de orina periódicos para monitorizar estos eventos.

No se ha establecido aún ni la seguridad ni la eficacia en recién nacidos y pacientes con neutropenia autoinmune.

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Precauciones especiales en pacientes con infección por VIH Hemograma completo

Debe monitorizarse atentamente el recuento absoluto de neutrófilos (RAN), especialmente durante las primeras semanas de terapia con filgrastim. Algunos pacientes pueden responder muy rápidamente y con un aumento considerable en el recuento de neutrófilos a la dosis inicial de filgrastim. Se recomienda medir diariamente el RAN durante los primeros 2 a 3 días de administración de filgrastim. De allí en adelante, se recomienda medir el RAN por lo menos dos veces por semana durante las primeras 2 semanas y luego una vez por semana o semana por medio durante la terapia de mantenimiento. Durante la administración de la dosis intermitente de 30 MU/día (300 µg/día) de filgrastim, puede haber fluctuaciones amplias en el RAN del paciente con el tiempo. Para poder determinar el valor mínimo de RAN de un paciente, se recomienda tomar muestras de sangre para medición de RAN inmediatamente antes de cualquier administración programada de filgrastim.

Riesgos asociados con el aumento de las dosis de productos médicos mielosupresores
El tratamiento con filgrastim solo no descarta la trombocitopenia ni la anemia debido a tratamientos mielosupresores. Dado que existe un potencial de recibir dosis más altas o una mayor cantidad de estos productos médicos con la terapia con filgrastim, el paciente podría correr un mayor riesgo de trombocitopenia y anemia. Se recomienda efectuar una monitorización periódica del hemograma (ver arriba).

Infecciones y neoplasias malignas que provocan mielosupresión

La neutropenia puede deberse a infecciones oportunistas que se infiltran en la médula ósea, como el complejo mycobacterium avium o las neoplasias malignas como los linfomas. En los pacientes que se sabe tienen infecciones infiltradas en la médula ósea o neoplasias malignas, debe considerarse una terapia adecuada para tratar la afección subyacente, además de la administración de filgrastim para tratar la neutropenia. Los efectos de filgrastim sobre la neutropenia debido a una infección infiltrada en la médula ósea o una neoplasia maligna aún no fueron bien establecidos. Todos los pacientes para poder mejorar la capacidad de rastreo de los factores estimulantes de colonias de granulocitos (G-CSF), el nombre comercial del producto administrado debe registrarse claramente en el archivo del paciente.

Nueva información para embarazo y lactancia,

Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y operar máquinas embarazo

No existen datos o los datos son limitados en cuanto al uso del filgrastim en mujeres embarazadas.

En estudios realizados en animales, se han demostrado efectos de toxicidad reproductiva. Se ha observado un aumento en la incidencia de la pérdida de embriones en conejos con

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



múltiplos elevados de la exposición clínica y en presencia de toxicidad materna. Hay informes en la bibliografía en donde se ha demostrado el paso de filgrastim a través de la placenta en mujeres embarazadas.

No se recomienda el uso de filgrastim durante el embarazo.

Lactancia

No se sabe si filgrastim/los metabolitos se excretan en la leche humana. No puede excluirse un riesgo para los recién nacidos/bebés. Se deberá decidir entre interrumpir la lactancia o interrumpir permanentemente/no empezar el tratamiento con filgrastim, teniendo en cuenta los beneficios de la lactancia para el bebé y los beneficios de la terapia para la mujer.

Fertilidad

Filgrastim no afectó la capacidad reproductora ni la fertilidad de ratas macho y hembra. conducción y uso de máquinas filgrastim puede tener una ligera influencia sobre la capacidad para conducir y operar máquinas pueden ocurrir mareos tras la administración de filgrastim

Precauciones y advertencias:

- Osteoporosis (enfermedad de los huesos);
- Alergia al látex. El capuchón de la aguja de la jeringa precargada contiene un derivado del látex que puede causar reacción alérgica grave;
- Anemia de células falciformes ya que zarzio puede provocar crisis de células falciformes.

Informe a su médico inmediatamente durante el tratamiento con zarzio, si:

En caso de edema generalizado, hinchazón (que puede estar asociada a una disminución en la frecuencia de la orina), dificultad para respirar, sensación de plenitud abdominal y cansancio, consulte con su médico tratante

Siente dolor en la parte superior izquierda del abdomen, dolor en el lado izquierdo inferior de la caja torácica o dolor en el extremo del hombro izquierdo (estos pueden ser síntomas de un aumento de tamaño del bazo [esplenomegalia] o de una posible ruptura del mismo).

Tiene sangrados o hematomas (moretones) inusuales (estos pueden ser síntomas de una disminución de las plaquetas sanguíneas [trombocitopenia], con la consiguiente reducción de la capacidad de la sangre para formar coágulos).

Es posible que su médico desee vigilarle atentamente.

Si es usted un paciente con neutropenia crónica grave, puede tener riesgo de desarrollar un cáncer de la sangre (leucemia, síndrome mielodisplásico [MDS]).

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La salud
es de todos

Minsalud

Debe consultar con su médico sobre su riesgo de desarrollar cáncer de sangre y qué pruebas deben hacerse.

Si desarrolla o es probable que desarrolle cáncer de sangre, no debe usar zarzio a menos que se lo indique su médico.

Si es donante de células madre, debe usted tener entre 16 y 60 años de edad.

Advertencias especiales

No debe utilizarse filgrastim para aumentarla dosis de quimioterapia citotóxica más allá de los regímenes de dosis establecidos.

No debe administrarse filgrastim a pacientes con neutropenia congénita grave (NCG) que desarrollen leucemia o presenten evidencia de evolución leucémica.

Se han informado casos de reacciones de hipersensibilidad, como reacciones anafilácticas por ejemplo, que ocurrieron durante el tratamiento inicial o subsiguiente en pacientes tratados con Filgrastim. Interrumpa de forma permanente la administración de filgrastim en pacientes con hipersensibilidad clínicamente significativa

No administre filgrastim a pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a filgrastim o pegfilgrastim.

Al igual que ocurre con todas las proteínas terapéuticas, existe un potencial de inmunogenicidad. Los índices de generación de anticuerpos contra filgrastim son generalmente bajos. La unión de anticuerpos sí ocurre al igual que con todos los agentes biológicos; sin embargo, no se han asociado con una actividad neutralizante por el momento.

Quimioterapia citotóxica establecida.

Crecimiento de células malignas.

G-CSF puede estimular el crecimiento de células mieloides in vitro y pueden observarse efectos similares en algunas células no mieloides invitro.

No se ha establecido aún ni la seguridad ni la eficacia de la administración de filgrastim en pacientes con síndrome mielodisplásico o con leucemia mielógena crónica.

El uso de filgrastim no está indicado en pacientes con estas afecciones. Se debe tener especial cuidado al distinguir el diagnóstico de transformación de blastocitos de la leucemia mieloide crónica de la leucemia mieloide aguda.

Dado que los datos de eficacia y seguridad son escasos para los pacientes con leucemia mielógena aguda (LMA), la administración de filgrastim debe efectuarse con cautela. No se ha establecido aún ni la seguridad ni la eficacia de la administración de filgrastim en pacientes con LMA de aparición reciente de <55 años de edad con citogenética buena [t (8; 21), t (15; 17) e inv (16)].

Precauciones especiales para pacientes con cáncer

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

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

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742 2121

www.invima.gov.co





Los casos de esplenomegalia y ruptura esplénica son poco frecuentes tras la administración de filgrastim. Algunos casos de ruptura esplénica fueron fatales. Debe examinarse a las personas medicadas con filgrastim que indiquen que siente dolor en la parte superior izquierda del abdomen o en la punta del hombro para comprobar si presenta esplenomegalia o ruptura esplénica

Leucocitosis

Se han observado recuentos leucocitarios de $100 \times 10^9/l$ o mayor en menos del 5% de pacientes con cáncer que reciben filgrastim en dosis de más de $0,3 \text{ MU/kg/día}$ ($3 \mu\text{g/kg/día}$). No se ha informado ningún efecto no deseado atribuible a este grado de leucocitosis. No obstante, teniendo en cuenta los posibles riesgos asociados con la leucocitosis grave, debe realizarse un recuento leucocitario periódicamente durante la terapia con filgrastim. Si el recuento leucocitario es de más de $50 \times 10^9/l$ tras el valor mínimo esperado, debe interrumpirse la administración de filgrastim de inmediato. Sin embargo, durante el período de administración de filgrastim por movilización de PBPC, se debe interrumpir la administración de filgrastim o reducir su dosis si el recuento leucocitario aumenta a $>70 \times 10^9/l$.

Riesgos asociados con el aumento de las dosis de quimioterapia

Debe tenerse especial precaución cuando se traten pacientes con dosis altas de quimioterapia ya que no se han observado resultados mejores sobre el tumor y las dosis intensificadas de agentes quimioterapéuticos pueden aumentar las toxicidades, incluidos los efectos cardíacos, pulmonares, neurológicos y dermatológicos (consulte el resumen de características de producto de los agentes de quimioterapia específicos utilizados).

El tratamiento con filgrastim solo no descarta la trombocitopenia ni la anemia debida a quimioterapia mielosupresora. Dado que existe un potencial de recibir dosis más altas de quimioterapia (por ej., dosis completas siguiendo el cronograma prescrito), el paciente podría correr un mayor riesgo de trombocitopenia y anemia. Se recomienda efectuar una monitorización periódica del recuento de plaquetas y hematocritos. Debe tener especial cuidado al administrar agentes quimioterapéuticos únicos o combinados que se sabe que causan trombocitopenia grave.

Se ha demostrado que el uso de Células progenitoras de sangre periférica (peripheral blood progenitor cell PBPC) movilizados por filgrastim reduce la profundidad y la duración de trombocitopenia tras una quimioterapia mielosupresora o mieloablativa.

Precauciones especiales de conservación

No se han estudiado aún los efectos de filgrastim en pacientes con progenitores mieloides considerablemente reducidos. Filgrastim actúa principalmente sobre los precursores de neutrófilos para ejercer su efecto de elevar el recuento de los neutrófilos. Por consiguiente, en pacientes con precursores reducidos, la respuesta de los neutrófilos puede disminuir

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



(como es el caso de los pacientes tratados con radioterapia o quimioterapia extensas, o aquellos con infiltración de médula ósea por un tumor).

Los casos de trastornos vasculares, como venopatía oclusiva o alteraciones en el volumen de fluidos, son ocasionales en pacientes tratados con quimioterapia de dosis altas tras un trasplante.

Se han informado casos de enfermedad injerto contra huésped (GvHD) y fallecimientos en pacientes que recibieron G-CSF tras un trasplante de médula ósea alogénico.

El aumento de la actividad hematopoyética de la médula ósea en respuesta a la terapia de factor de crecimiento se ha asociado con exploraciones óseas anómalas transitorias. Esto debe considerarse al interpretar los resultados de estudios por imágenes de los huesos.

Movilización de PBPC

No se ha hecho ninguna comparación aleatorizada prospectiva de los dos métodos de movilización recomendados (filgrastim solo o en combinación con quimioterapia mielosupresora) dentro de la misma población de pacientes. El grado de variación que hay entre pacientes individuales y entre ensayos de laboratorio de las células CD34+ hace que sea difícil efectuar una comparación directa entre estudios diferentes. Por lo tanto, es difícil recomendar un método óptimo. La elección de un método de movilización debe considerarse en relación con los objetivos generales de tratamiento de un paciente en particular.

Exposición anterior a agentes citotóxicos

Los pacientes que se hayan sometido a una terapia mielosupresora anterior muy extensa pueden no presentar una movilización suficiente de PBPC como para lograr la producción mínima recomendada ($\geq 2,0 \times 10^6$ CD 34+ células/kg) o la aceleración de la recuperación de plaquetas al mismo grado.

Algunos agentes citotóxicos presentan toxicidades particulares al grupo de progenitores hematopoyéticos y podrían afectar de manera adversa la movilización de progenitores.

La administración de agentes tales como melfalán, carmustina (BCNU) y carboplatino durante períodos de tiempo prolongados antes de hacer intentos de movilización de progenitores puede reducir la producción de progenitores. No obstante, la administración de melfalán, carboplatino o BCNU junto con filgrastim ha demostrado ser efectiva para la movilización de progenitores. Cuando se planea realizar un trasplante de PBPC se recomienda planificar el procedimiento de movilización de células madre en las primeras etapas del tratamiento del paciente. Se debe prestar especial atención al número de progenitores movilizados en tales pacientes antes de la administración de quimioterapia de dosis altas. Si las producciones son inadecuadas, medidas según los criterios arriba

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



mencionados, debe considerarse la posibilidad de formas alternativas de tratamiento que no requieran apoyo del progenitor.

Evaluación de las producciones de células progenitoras

Al evaluar el número de células progenitoras cosechadas en pacientes tratados con filgrastim, debe prestarse especial atención al método de cuantificación. Los resultados del análisis citométrico de flujo de los números de células CD34+ varían según la metodología precisa utilizada y, por ende, las recomendaciones numéricas basadas en estudios de otros laboratorios deben interpretarse con precaución.

Análisis estadístico de la relación entre el número de células CD34+ reinfundidas y la tasa de recuperación de plaquetas tras la quimioterapia de dosis alta indica que hay una relación compleja pero continua.

La recomendación de una producción mínima de $\geq 2,0 \times 10^6$ CD34+ células/kg se basa en la experiencia publicada que resulta en una reconstitución hematológica adecuada. Las producciones superiores a esta producción mínima parecen estar correlacionadas con una recuperación más rápida y aquellas inferiores, con una recuperación más lenta.

Donantes normales que presentan movilización de PBPC

La movilización de PBPC no proporciona un beneficio clínico directo a los donantes normales y deben considerarse únicamente para los fines del trasplante de células madre alogénicas.

La movilización de PBPC solo debe considerarse en donantes que cumplan con los criterios de elegibilidad clínicos y de laboratorio normales para la donación de células madre, prestando especial atención a los valores hematológicos y enfermedades infecciosas.

La seguridad y la eficacia de filgrastim no se ha estudiado en donantes normales de <16 años o >60 años. Se observó trombocitopenia (plaquetas $<100 \times 10^9/l$) transitoria tras la administración de filgrastim y leucocitaféresis en el 35 % de los sujetos estudiados. Entre ellos, se informaron dos casos de plaquetas $<50 \times 10^9/L$ que se atribuyeron al procedimiento de leucocitaféresis.

Si se requiere más de una leucocitaféresis, debe prestarse especial atención a los donantes con plaquetas $<100 \times 10^9/L$ antes de la leucocitaféresis; en general, no debe realizar una aféresis si las plaquetas son $<75 \times 10^9/L$.

No debe realizarse una leucocitaféresis en donantes que tomen anticoagulantes o que se sepa que tienen defectos de hemostasis.

La administración de filgrastim debe interrumpirse de forma permanente o se debe reducir la dosis si los recuentos de leucositos aumentan hasta $>70 \times 10^9/L$.

Los donantes que reciban G-CSF para movilización de PBPC deben monitorizarse hasta que los índices hematológicos vuelvan al valor normal.

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Se han observado anomalías citogenéticas transitorias en donantes normales tras el uso de G-CSF. Se desconoce la significancia de estos cambios. No obstante, no puede excluirse un riesgo de estimulación de un clon mieloide maligno. Se recomienda que el centro de aféresis lleve un registro y seguimiento sistemáticos de los donantes de células madre durante por lo menos 10 años para garantizar así la monitorización de la seguridad a largo plazo.

Los casos de esplenomegalia son frecuentes, pero generalmente asintomáticos y los casos de ruptura esplénica son poco frecuentes en donantes sanos (y pacientes) tras la administración de G-CSF. Algunos casos de ruptura esplénica fueron fatales. Por lo tanto, debe monitorizarse atentamente el tamaño del bazo (por ej., examen clínico, ultrasonido). Debe considerarse un diagnóstico de ruptura esplénica en donantes o pacientes que informen que sienten dolor en la parte superior izquierda del abdomen o en la punta del hombro.

En donantes normales los casos de disnea son frecuentes y otros eventos adversos pulmonares (hemoptisis, hemorragia pulmonar, infiltrados pulmonares e hipoxia) son pocos frecuentes. En caso de eventos adversos pulmonares sospechosos o confirmados, hay que considerar la interrupción permanente del tratamiento con filgrastim y proporcionar la atención médica adecuada.

Receptores de PBPC alogénicas movilizados con filgrastim

La información actual indica que las interacciones inmunológicas entre el injerto de PBPC alogénico y el receptor pueden estar asociadas con un aumento del riesgo de GvHD aguda y crónica comparada con el caso de un trasplante de médula ósea.

SCH

Hemograma completo

Los casos de trombocitopenia son frecuentes en pacientes medicados con filgrastim. Los recuentos de plaquetas deben monitorizarse atentamente, especialmente durante las primeras semanas de la terapia con filgrastim. Se debe considerar interrumpir de forma intermitente o reducir la dosis de filgrastim en pacientes que desarrollen trombocitopenia, es decir, plaquetas constantemente $<100\,000/\text{mm}^3$

Pueden ocurrir otros cambios en las células de la sangre, como anemia y aumentos transitorios en los progenitores mieloides, algo que requiere una monitorización atenta de los recuentos celulares.

Transformación en leucemia o síndrome mielodisplásico



Debe tenerse especial atención en el diagnóstico de neutropenia crónica severa (severe chronic neutropenia, SCN) para distinguirlas de otros trastornos hematopoyéticos tales como la anemia aplásica, la mielodisplasia y la leucemia mieloide. Debe realizarse hemograma completo con recuento y recuento diferencial de plaquetas y una evaluación de la morfología de la médula ósea y el cariotipo antes del tratamiento.

Hubo una baja frecuencia (aproximadamente del 3 %) de síndromes mielodisplásicos (myelodysplastic syndromes, MDS) o leucemia en pacientes de ensayos clínicos con SCN tratada con filgrastim. Esta observación solo se ha hecho en pacientes con neutropenia congénita. Los MDS y las leucemias son complicaciones naturales de la enfermedad y su relación con la terapia con filgrastim es incierta. Un subconjunto de aproximadamente el 12 % de los pacientes que tenían evaluaciones citogénicas normales al inicio presentó posteriormente anomalías, incluida la monosomía 7, en la evaluación repetida de rutina.

Actualmente no está claro si el tratamiento a largo plazo de pacientes con SCN predispondrá a estos pacientes a anomalías citogenéticas, MDS o transformación leucémica. Se recomienda realizar exámenes de médula ósea morfológicos y citogenéticos en pacientes a intervalos regulares (aproximadamente cada 12 meses).

Precauciones especiales de conservación

Las causas de la neutropenia transitoria, como las infecciones vírales, deben excluirse. Los casos de esplenomegalia son muy frecuentes y los casos de ruptura esplénica son frecuentes tras la administración de filgrastim. Debe examinarse a las personas medicadas con filgrastim que indiquen que sienten dolor en la parte superior izquierda del abdomen o en la punta del hombro para comprobar si presentan esplenomegalia o ruptura esplénica.

La esplenomegalia es un efecto directo de tratamiento con filgrastim. Se ha documentado que el treinta y uno (31%) de los pacientes de los estudios tenían esplenomegalia palpable. Los aumentos en el volumen, medidos por radiografía, se produjeron en las primeras etapas de la terapia y tendieron a estabilizarse. Se observó que las reducciones de dosis lentificaban o detenían la progresión de esplenomegalia y en el 3% de los pacientes hubo que realizar una esplenectomía. El tamaño del bazo debe evaluarse periódicamente. La palpación abdominal debería ser suficiente para detectar aumentos anómalos en el volumen del bazo.

La hematuria fue frecuente y la proteinuria se produjo en un pequeño número de pacientes. Deben realizarse análisis de orina periódicos para monitorizar este evento.

No se ha establecido aun ni la seguridad ni la eficacia en recién nacidos y pacientes con neutropenia autoinmune.

Infección por VIH

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Los casos de esplenomegalia son frecuentes después de la administración de filgrastim. Debe examinarse a las personas medicadas con filgrastim que indiquen que sienten dolor en la parte superior izquierda del abdomen o en la punta del hombro para comprobar esplenomegalia o ruptura esplénica.

Hemograma completo

Debe monitorizarse El recuento absoluto de neutrófilos (absolute neutrophil count, ANC) especialmente durante las primeras semanas de terapia con filgrastim. Algunos pacientes pueden responder muy rápidamente y con un aumento considerable en el recuento de neutrófilos a la dosis inicial de filgrastim. Se recomienda medir diariamente el ANC durante los primeros 2 a 3 días de la administración de filgrastim. De allí en adelante, se recomienda medir el ANC por lo menos dos veces por semana durante las primeras 2 semanas y luego una vez por semana o semana por medio durante la terapia de mantenimiento. Durante la administración de dosis intermitente de 30 MU/día (300 µg/día) de filgrastim, puede haber fluctuaciones amplias en el ANC del paciente con el tiempo. Para determinar el valor mínimo de ANC de un paciente, se recomienda tomar muestras de sangre para medición de ANC inmediatamente antes de cualquier administración programada de filgrastim.

Riesgos asociados con el aumento de las dosis de productos médicos mielosupresores

El tratamiento con filgrastim solo no descarta la trombocitopenia ni la anemia debido a tratamientos mielosupresores. Dado que existe un potencial de recibir dosis más altas o una mayor cantidad de estos productos médicos con la terapia con filgrastim, el paciente podría correr un mayor riesgo de trombocitopenia y anemia. Se recomienda efectuar una monitorización periódica del hemograma.

Infecciones y neoplasias malignas que provocan mielosupresión

La neutropenia puede deberse a infecciones oportunistas que se infiltran en la médula ósea, como el complejo *Mycobacterium avium*, por ejemplo, o las neoplasias malignas como los linfomas. En los pacientes que se sabe tienen infecciones infiltradas en la médula ósea o neoplasias malignas, debe considerarse una terapia adecuada para tratar la afección subyacente, además de la administración de filgrastim para tratar la neutropenia. Los efectos de filgrastim sobre la neutropenia debido a una infección infiltrada en la médula ósea o de una neoplasia maligna no se han establecido bien aún.

Fenotipo de células falciformes y anemia de células falciformes

Se han informado de casos de crisis de células falciformes, algunos de ellos fatales, con el uso de filgrastim en pacientes con fenotipo de células falciformes o anemia de células falciformes. Los médicos deben tener precaución al recetar filgrastim a pacientes con fenotipo de células falciformes o anemia de células falciformes.



Precauciones especiales

Se han informado reacciones adversas pulmonares, en particular, enfermedad pulmonar intersticial, tras la administración de G-CSF. Los pacientes con antecedentes recientes de infiltrados pulmonares o neumonía pueden tener un mayor riesgo. La aparición de signos pulmonares, tales como tos, fiebre y disnea junto con signos radiológicos de infiltrados pulmonares y deterioro en la función pulmonar pueden ser signos preliminares del síndrome de dificultad respiratoria aguda (acute respiratory distress syndrome, ARDS). En estos casos hay que considerar la interrupción permanente de filgrastim y proporcionar el tratamiento adecuado.

Puede indicarse la monitorización de la densidad ósea en pacientes con enfermedades óseas de tipo osteoporosis subyacentes que realicen una terapia continua con filgrastim durante más de 6 meses.

Se han informado casos de síndrome de extravasación capilar tras la administración del factor estimulante de colonias de granulocitos; este síndrome se caracteriza por hipotensión, hipoalbuminemia, edema y hemo concentración. Los pacientes que desarrollen síntomas de extravasación capilar deben monitorizarse atentamente y recibir el tratamiento sintomático estándar, que puede incluir una necesidad de terapia intensiva.

Se ha reportado Glomerulonefritis en pacientes que reciben filgrastim y pegfilgrastim. Por lo general estos eventos se resuelven después de reducir la dosis o discontinuar filgrastim y pegfilgrastim. Se recomienda monitoreo de Urinalysis.

Para poder mejorar la capacidad de rastreo de los factores estimulantes de colonias de granulocitos (G-CSF), el nombre comercial del producto administrado debe registrarse claramente en el archivo del paciente.

Reacciones adversas:

a Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más serias que pueden ocurrir durante el tratamiento con filgrastim son: reacción anafiláctica, eventos adversos serios pulmonares (como pulmonía intersticial y síndrome de dificultad respiratoria aguda), síndrome de derrame capilar, esplenomegalia /ruptura esplénica grave, transformación a síndrome mielodisplásico o leucemia en pacientes con NCG, EICH en pacientes que reciben trasplante alogénico de médula ósea o trasplante de células progenitoras en sangre periférica y crisis drepanocítica en pacientes con enfermedad drepanocítica.

Las reacciones adversas informadas con mayor frecuencia son pirexia, dolor musculoesquelético (que incluye dolor óseo, dolor de espalda, artralgia, mialgia, dolor en extremidades, dolor musculoesquelético, dolor torácico musculoesquelético, dolor de

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



cuello), anemia, vómitos y náuseas. En ensayos clínicos en pacientes con cáncer, el dolor musculoesquelético fue leve o moderado en el 10 % y severo en el 3 % de los pacientes.

b. Resumen de reacciones adversas

Los datos a continuación describen las reacciones adversas informadas en ensayos clínicos e informes espontáneos.

Dentro de cada grupo de frecuencia, los efectos no deseados se presentan en orden de mayor a menor gravedad.

Las reacciones adversas que se enumeran a continuación se clasifican por frecuencia y clase por órganos, aparatos y sistemas. Las agrupaciones de frecuencia se definen según la siguiente convención:

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

Infecciones e infestaciones

Frecuentes: Septicemia, bronquitis, infección de vías respiratorias superiores, infección de vías urinarias

Trastornos sanguíneos y del sistema linfático

Muy frecuentes: Trombocitopenia, anemiae

Frecuentes: Esplenomegaliaa, disminución de hemoglobinae

Poco frecuentes: Leucocitosisa

Raros: Ruptura esplénicaa, anemia drepanocítica con crisis

Trastornos del sistema inmunitario

Poco frecuentes: Hipersensibilidad, hipersensibilidad al fármacoa, enfermedad de injerto contra huésped b

Raros: Reacción anafiláctica

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Frecuentes: Disminución del apetitoe, aumento de la lactato deshidrogenasa sanguínea.

Poco frecuentes: Hiperuricemia, aumento del ácido úrico en sangre

Raros: Disminución de glucemia, pseudogotaa (condrocalcinosis pirofosfato), trastornos en el volumen de líquidos

Trastornos psiquiátricos

Frecuentes: Insomnio

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: Cefaleaa

Frecuentes: Mareos, hipoestesia, parestesia

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Trastornos vasculares

Frecuentes: Hipertensión, hipotensión

Poco frecuentes: Enfermedad venooclusiva

Raros: Síndrome de extravasación capilar, aortitis

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuentes: Hemoptisis, disnea, tos, dolor orofaríngeo, epistaxis

Poco frecuentes: Síndrome de dificultad respiratoria aguda, insuficiencia respiratoria, edema pulmonar, hemorragia pulmonar, enfermedad pulmonar intersticial, infiltración pulmonar, hipoxia

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: Diarrea, vómitos, náuseas

Frecuentes: Dolor bucal, estreñimiento

Trastornos hepatobiliares

Frecuentes: Hepatomegalia, aumento de fosfatasa alcalina en sangre

Poco frecuentes: Aumento de aspartato aminotransferasa, aumento de gamma-glutamil transferasa

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy frecuentes: Alopecia

Frecuentes: Erupción, eritema

Poco frecuentes: Erupción maculopapular

Raros: Vasculitis cutánea, síndrome de sudoración (dermatosis neutrofílica aguda febril)

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo

Muy frecuentes: Dolor musculoesquelético

Frecuentes: Espasmos musculares

Poco frecuentes: Osteoporosis

Raros: Disminución de la densidad ósea, exacerbación de artritis reumatoide

Trastornos renales y urinarios

Frecuentes: Disuria, hematuria

Poco frecuentes: Proteinuria

Raros: Glomerulonefritis, anomalía urinaria

Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración

Muy frecuentes: Fatiga, inflamación de mucosa, pirexia

Frecuentes: Dolor torácico, dolor, astenia, malestar, edema periférico

Poco frecuentes: Reacción en el lugar de inyección

Lesión, envenenamiento y complicaciones del procedimiento

Acta No. 08 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Frecuentes: Reacción a la transfusión

Se han informado casos de EICH y mortalidad en pacientes tras el trasplante de médula ósea alogénico.

Incluye dolor óseo, dolor de espalda, artralgia, mialgia, dolor en extremidades, dolor musculoesquelético, dolor en el pecho musculoesquelético, dolor de cuello

Se observaron casos poscomercialización en pacientes que se sometieron a un trasplante de médula ósea o movilización de PBPC.

Eventos adversos con mayor incidencia en pacientes tratados con filgrastim comparado con placebo y asociada con las secuelas de la neoplasia maligna subyacente o quimioterapia citotóxica

Descripción de reacciones adversas determinadas

Hipersensibilidad

Se han informado casos de reacciones de tipo hipersensibilidad como anafilaxis, erupción, urticaria, angioedema, disnea e hipotensión durante el tratamiento inicial o posterior en estudios clínicos y en la experiencia poscomercialización. En general, estos casos fueron más frecuentes tras la administración intravenosa. En algunos casos, los síntomas han

vuelto a aparecer con la reanudación del tratamiento, lo que sugiere que hay una relación causal.

Debe interrumpirse permanentemente filgrastim en pacientes que presenten una reacción alérgica grave.

Eventos adversos pulmonares

En estudios clínicos y en la fase de poscomercialización

Se han informado efectos adversos pulmonares como enfermedad pulmonar intersticial, edema pulmonar e infiltración pulmonar en algunos casos con un resultado de insuficiencia respiratoria o síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), que puede ser mortal.

Esplenomegalia y ruptura esplénica

Los casos de esplenomegalia y ruptura esplénica son poco frecuentes tras la administración de filgrastim. Algunos casos de ruptura esplénica fueron mortales.

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Síndrome de extravasación capilar

Se han informado casos de síndrome de extravasación capilar con el uso del factor estimulante de colonias de granulocitos.

Estos han ocurrido en pacientes con enfermedades malignas avanzadas, septicemia, que tomaban varios medicamentos de quimioterapia o aféresis en curso.

Vasculitis cutánea

Se han informado casos de vasculitis cutánea en pacientes tratados con filgrastim. Se desconoce el mecanismo de la vasculitis en pacientes medicados con filgrastim. Durante el uso a largo plazo, se han informado casos de vasculitis cutánea en el 2 % de los pacientes con NCG.

Leucocitosis

Se observó leucocitosis (leucocitos $>50 \times 10^9/L$) en el 41 % de los donantes y también trombocitopenia (plaquetas $<100 \times 10^9/L$) tras la administración de filgrastim y leucocitaféresis en el 35 % de los donantes.

Síndrome de sudoración

Se han informado casos de síndrome de sudoración (dermatosis neutrofílica aguda febril) en pacientes tratados con filgrastim.

Pseudogota (condrocalcinosis pirofosfato)

Se han informado casos de pseudogota (condrocalcinosis pirofosfato) en pacientes con cáncer tratados con filgrastim.

EICH

Se han informado casos de EICH y fallecimientos en pacientes que recibieron G-CSF tras un trasplante de médula ósea alogénico.

Población pediátrica

Los datos de los estudios clínicos en pacientes pediátricos indican que la seguridad y la eficacia de filgrastim son similares en los adultos y en los niños que reciben quimioterapia citotóxica, lo que sugiere que no hay diferencias relacionadas con la edad en la farmacocinética de filgrastim.

El único evento adverso informado de manera uniforme fue el dolor musculoesquelético, algo que no fue diferente de la experiencia en la población adulta.

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



No hay datos suficientes para evaluar en mayor profundidad el uso de filgrastim en sujetos pediátricos.

Otras poblaciones especiales

Uso geriátrico

No se observó ninguna diferencia en la seguridad o la eficacia entre sujetos de más de 65 años de edad en comparación con los adultos más jóvenes (>18 años de edad) que recibían quimioterapia citotóxica y no se ha identificado en la experiencia clínica diferencias en las respuestas entre los pacientes de edad avanzada y los pacientes adultos más jóvenes. No hay datos suficientes para evaluar el uso de filgrastim en sujetos geriátricos para otras indicaciones aprobadas de filgrastim.

Pacientes pediátricos con NCG

Se han informado casos de disminución de la densidad ósea y osteoporosis en pacientes pediátricos con neutropenia crónica grave que siguieron un tratamiento crónico con filgrastim.

Sobredosis

No se han establecido los efectos de la sobredosis de filgrastim. La interrupción permanente de la terapia de filgrastim generalmente produce una reducción del 50 % en los neutrófilos circulantes a los 1 o 2 días; estos vuelven a los niveles normales en un período de 1 a 7 días.

Interacciones:

No se ha establecido definitivamente ni la seguridad ni la eficacia de filgrastim administrado el mismo día que la quimioterapia citotóxica mielosupresora. En vista de la sensibilidad de dividir rápidamente células mieloides en la quimioterapia citotóxica mielosupresora, no se recomienda de filgrastim en el periodo que va desde las 24 horas anteriores hasta las 24 horas posteriores a la quimioterapia. La evidencia preliminar de un número limitado de

pacientes tratados de forma concomitante con filgrastim y 5-fluorouracilo indica que la gravedad de la neutropenia puede verse exacerbada.

Las posibles interacciones con otros factores de crecimientos hematopoyéticos y citocinas aún no se han investigado en ensayos clínicos.

Dado que el litio estimula la liberación de neutrófilos, es probable que el litio potencie el efecto del filgrastim. Si bien esta interacción no se ha investigado formalmente, no hay evidencia alguna de que este tipo de interacción sea perjudicial.

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La salud
es de todos

Minsalud

Vía de administración: Infusión intravenosa
Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Zarzio se administra habitualmente como una inyección diaria en el tejido situado justo debajo de la piel (es lo que se llama una inyección subcutánea). También se puede administrar como una inyección diaria lenta en la vena (lo que se conoce como infusión intravenosa). La dosis habitual varía en función de su enfermedad y peso. Su médico le indicará la cantidad de Zarzio que debe usar.

Pacientes a los que se realiza un trasplante de medula ósea después de la quimioterapia: Generalmente recibirá la primera dosis de Zarzio al menos de 24 horas después de la quimioterapia y al menos 24 horas después de la realización del trasplante de medula ósea

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 allegado mediante radicado 20211274594 V 08 mayo 2008
- Instructivo de uso allegado mediante radicado 20211274594 V 08 mayo 2008

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.

Adicionalmente, la Sala considera que revisada la versión 12.0 del PGR del producto ZARZIO, se solicita al interesado:

Diligenciar de forma completa y en español la sección 7 correspondiente al Plan de Gestión de Riesgo del FORMATO DE PRESENTACION DE SOLICITUD UNIFICADA DE EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA Y REGISTRO SANITARIO O RENOVACIÓN PARA MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS - ASS-RSA-FM110.

Nota al usuario: No se admite como respuesta a este requerimiento, carta de compromiso o similares.

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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





La salud
es de todos

Minsalud

Debido a que el PGR está dirigido a la Unión Europea se solicita allegar un oficio donde se estipule que el contenido del PGR presentado es de aplicación local o un PGR dirigido a Colombia, donde se contemplen el plan de farmacovigilancia y las medidas de minimización a utilizar en el país

Siendo las 16:00 del día 20 de mayo de 2022, se da por terminada la sesión.

Se firma por los que en ella intervinieron:

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

KERVIS ASID RODRÍGUEZ V.
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

MARIO FRANCISCO GUERRERO
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

FABIO ANCIZAR ARISTIZÁBAL
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

EDWIN LEONARDO LOPEZ ORTEGA
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

KENNY CRISTIAN DÍAZ BAYONA
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

GUILLERMO JOSÉ PÉREZ BLANCO
Director Técnico de Medicamentos y
Productos Biológicos
Presidente SEMNNIMB
Sesión Virtual

ANDREY FORERO ESPINOSA
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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





La salud
es de todos

Minsalud

Revisó: HUGO ARMANDO BADILLO ARGUELLES
Secretario Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y
Medicamentos Biológicos
Sesión Virtual

Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

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

