

COMISIÓN REVISORA

SALA ESPECIALIZADA DE MOLÉCULAS NUEVAS, NUEVAS INDICACIONES Y MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

ACTA No. 05 de 2024

**SESIONES EXTRAORDINARIA DEL 12 Y 13 DE DICIEMBRE DE 2023
SESIONES ORDINARIAS DEL 29 Y 30 DE ENERO DE 2024**

RECURSOS Y DEPURACIÓN

ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM

2. REVISIÓN DEL ACTA DE LA SESIÓN ANTERIOR

3. TEMAS A TRATAR

3.1. MOLÉCULAS NUEVAS

3.1.1. Medicamentos de síntesis

3.2. MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS COMPETIDORES (Registro Sanitario Nuevo)

3.4. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES

3.4.1. Medicamentos de síntesis

3.4.2. Medicamentos biológicos

3.5. MODIFICACIÓN DE DOSIFICACIÓN DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

3.7. CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS

3.8. ACLARACIONES

DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

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

Página 1 de 128

Acta No. 05 de 2024 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-1629

Jesualdo Fuentes González
Manuel José Martínez Orozco
Mario Francisco Guerrero Pabón
Fabio Ancizar Aristizábal Gutiérrez
José Gilberto Orozco Díaz
Kervis Asid Rodríguez Villanueva
Kenny Cristian Díaz Bayona
Jenny Patricia Clavijo Rojas
José Julián López Gutiérrez
Manuel Javier Torres Sánchez
Andrey Forero Espinosa
William Saza Londoño
Judy Hasleidy Martínez Martínez
Erwin Guzmán Aurela
Gloria Cecilia Peñuela Sánchez
Sindy Pahola Pulgarin Madrigal

Secretaria SEMNNIMB
Gicel Karina López González

2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR

Acta No. 16 de 2023 SEMNNIMB

3. TEMAS A TRATAR

Los siguientes recursos se conceptúan en el marco del Artículo 86 de la Ley 1437 de 2011 establece:

[...] “ARTÍCULO 86. Silencio administrativo en recursos. Salvo lo dispuesto en el artículo 52 de este Código, transcurrido un plazo de dos (2) meses, contados a partir de la interposición de los recursos de reposición o apelación sin que se haya notificado decisión expresa sobre ellos, se entenderá que la decisión es negativa.

El plazo mencionado se suspenderá mientras dure la práctica de pruebas. La ocurrencia del silencio negativo previsto en este artículo no exime a la autoridad de responsabilidad, ni le impide resolver siempre que no se hubiere notificado auto admisorio de la demanda cuando el interesado haya acudido ante la Jurisdicción de lo Contencioso Administrativo.

Página 2 de 128

Acta No. 05 de 2024 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-1629

La no resolución oportuna de los recursos constituye falta disciplinaria gravísima."[...].

(El aparte Subrayado fue declarado **INEXEQUIBLE** por la Corte Constitucional mediante Sentencia C-721-15 de 25 de noviembre de 2015).

3.1. MOLÉCULAS NUEVAS

3.1.1. Medicamentos de síntesis

3.1.1.1. KERENDIA 10MG

Expediente: 20202931
Radicado: 20211097671 / 20221145488
Fecha: 15/07/2022
Interesado: Bayer S.A.

Composición:

Cada tableta contiene 10 mg de Finerenona

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones:

Firialta® está indicado para el tratamiento de adultos con enfermedad renal crónica (TFGe de $\geq 25\text{mL/min/1.73 m}^2$ con albuminuria) asociada con diabetes tipo 2.

Contraindicaciones:

Firialta® está contraindicado en pacientes:

- que estén tomando medicamentos concomitantes que sean inhibidores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, itraconazol, ketoconazol, ritonavir, nelfinavir, cobicistat, claritromicina, telitromicina y nefazodona) (ver sección 'Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción').
- con enfermedad de Addison.

Precauciones y advertencias:

Hiperpotasemia

Se ha observado hiperpotasemia en pacientes tratados con Firalta®.

Algunos pacientes tienen un mayor riesgo de desarrollar hiperpotasemia. Los factores de riesgo incluyen TFGe baja, potasio sérico elevado y episodios previos de hiperpotasemia. Considerar una monitorización más frecuente en estos pacientes.

No se recomienda el inicio del tratamiento con Firalta® si el potasio sérico es > 5.0 mmol/L. Si el potasio sérico es > 4.8 a 5.0 mmol/L, se puede considerar el inicio del tratamiento con Firalta® con un control adicional de potasio sérico dentro de las primeras 4 semanas según las características del paciente y los niveles séricos de potasio.

Suspender el tratamiento con Firalta® si el potasio sérico es > 5.5 mmol/L. Seguir las directrices locales para el tratamiento de la hiperpotasemia. Reiniciar Firalta® a 10 mg una vez al día si el potasio sérico es ≤ 5.0 mmol/L.

Volver a medir el potasio sérico y la TFGe en todos los pacientes 4 semanas después del inicio, reinicio o incremento de la dosis del tratamiento con Firalta®. Posteriormente, volver a medir el potasio sérico periódicamente y según sea necesario según las características del paciente y los niveles séricos de potasio.

Medicamentos concomitantes

El riesgo de hiperpotasemia también puede aumentar con la administración de medicamentos concomitantes que pueden aumentar el potasio sérico.

Evite el uso concomitante de Firalta® con los siguientes medicamentos:

- diuréticos ahorradores de potasio (por ejemplo, amilorida, triamtereno)
- otros antagonistas del receptor de mineralocorticoides (ARM) (por ejemplo, eplerenona, esaxerenona, espironolactona, canrenona)

Use Firalta® con precaución y supervise el potasio sérico cuando se administre concomitantemente con los siguientes medicamentos:

- suplementos de potasio
- trimetoprima o trimetoprima-sulfametoxazol. Puede ser necesario suspender temporalmente Firalta®.

Insuficiencia renal

El riesgo de hiperpotasemia aumenta con la disminución de la función renal. Se debe realizar un control continuo de la función renal según sea necesario de acuerdo con la práctica clínica habitual.

No se recomienda el inicio del tratamiento con Firalta® en pacientes con TFGe <25 mL/min/1.73 m² ya que la experiencia clínica es limitada.

Continuar el tratamiento con Firalta® teniendo precaución con respecto a los niveles séricos de potasio en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal (TFGe <15 mL/min/1.73 m²) ya que la experiencia clínica es limitada.

Insuficiencia hepática

No se han estudiado pacientes con insuficiencia hepática grave (Child Pugh C). Debido a un esperado aumento significativo en la exposición a finerenona, se debe evitar el uso de Firalta® en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Debido a un incremento en la exposición a finerenona, se debe considerar la monitorización adicional del potasio sérico y adaptar la monitorización de acuerdo con las características del paciente en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B).

Uso concomitante de sustancias que afectan la exposición a finerenona

Inhibidores moderados y débiles de CYP3A4

Es esperado que el uso concomitante de Firalta® con inhibidores moderados del CYP3A4 (por ejemplo, eritromicina y verapamilo) e inhibidores débiles del CYP3A4 (por ejemplo, amiodarona y fluvoxamina) aumente la exposición a finerenona. Monitorear el potasio sérico, especialmente durante el inicio o cambios en la dosis de Firalta® o del inhibidor de CYP3A4.

Inductores potentes y moderados de CYP3A4

Evitar el uso concomitante de Firalta® con inductores potentes de CYP3A4 (por ejemplo, rifampicina, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, hierba de San Juan) o inductores moderados de CYP3A4 (por ejemplo, efavirenz), con los cuales se espera que disminuyan notablemente las concentraciones plasmáticas de finerenona y den lugar a un efecto terapéutico reducido. Considerar como alternativa la selección de un medicamento concomitante con potencial débil o nulo para inducir CYP3A4.

Toronja

Evitar la ingesta concomitante de toronja o jugo de toronja, ya que se espera que aumente la concentración plasmática de finerenona.

Toxicidad embriofetal

Los datos en animales han mostrado toxicidad reproductiva. Se desconoce la relevancia para los humanos. Firalta® no debe usarse durante el embarazo a menos que se haya considerado cuidadosamente el beneficio para la madre y el riesgo para el feto. Si la paciente queda embarazada durante el tratamiento con Firalta®, se debe informar a la paciente de los posibles riesgos para el feto.

Aconsejar a las mujeres en edad fértil que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Firalta®. Aconsejar a las mujeres que no amamenten durante el tratamiento con Firalta®

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

La seguridad de Firalta® en pacientes con enfermedad renal crónica y diabetes tipo 2 se evaluó en el estudio fundamental de fase III FIDELIO-DKD. En este estudio, 2,827 pacientes recibieron Firalta® (10 o 20 mg una vez al día) y 2,831 recibieron placebo. Para los pacientes del grupo de Firalta®, la duración media del tratamiento fue de 2.2 años.

La reacción adversa reportada con mayor frecuencia ($\geq 10\%$) fue hiperpotasemia.

Lista tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas reportadas con Firalta® se resumen en la Tabla 2 a continuación por clase de sistema u órgano de MedDRA y por frecuencia.

Las reacciones adversas están categorizadas por clase de sistema u órgano y luego por frecuencia, con las más frecuentes primero, utilizando la siguiente convención:

muy frecuentes ($\geq 1/10$)
frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)
poco frecuentes ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$)
infrecuente ($\geq 1/10,000$ a $< 1 / 1,000$)
muy infrecuente ($< 1/10,000$)

Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se clasifican en orden decreciente de severidad.

Tabla 2: Reacciones adversas reportadas con Firalta® en el estudio de fase III FIDELIO-DKD

Clase de sistema u órgano de MedDRA	Muy frecuente	Frecuente
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Hiperpotasemia	Hiponatremia
Trastornos vasculares		Hipotensión
Estudios de laboratorio y gabinete		Disminución de la tasa de filtración glomerular

¹ incluye aumento de potasio en sangre e hiperpotasemia

² incluye disminución de sodio en sangre e hiponatremia

³ incluye disminución de la presión arterial, disminución de la presión arterial diastólica, hipotensión diastólica e hipotensión

⁴ En pacientes tratados con Kerendia®, la presión arterial sistólica (PAS) media disminuyó en 3 mmHg y la presión arterial diastólica (PAD) media disminuyó en 1-2 mmHg en el primer mes, permaneciendo estable a partir de entonces. La mayoría de los episodios de hipotensión fueron leves o moderados y se resolvieron. Los eventos asociados con hipotensión, por ejemplo, mareos, síncope o desmayo, no fueron más frecuentes en los pacientes que usaban Kerendia® en comparación con el placebo.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Hiperpotasemia

En el estudio FIDELIO-DKD, se reportaron eventos de hiperpotasemia en el 18.3% de los pacientes tratados con Firalta® en comparación con el 9.0% de los pacientes tratados con placebo. En pacientes tratados con Firalta®, la mayoría de los episodios de hiperpotasemia fueron de leves a moderados. Se observó un incremento con respecto al valor inicial en el potasio sérico medio en el primer mes de tratamiento de aproximadamente 0.2 mmol/L en el grupo de Firalta® en comparación con el placebo, con una diferencia máxima entre los grupos de 0.23 mmol/L observada en el mes 4, permaneciendo estable a partir de entonces.

Interacciones:

Efectos de otras sustancias sobre finerenona

Finerenona se elimina casi exclusivamente a través de la vía del metabolismo oxidativo mediado por el citocromo P450 (CYP) (principalmente CYP3A4 [90%] con una pequeña contribución de CYP2C8 [10%]).

Efecto de los inhibidores de CYP3A4 sobre finerenona

Inhibidores potentes de CYP3A4

Las simulaciones sugieren que el uso concomitante de Firalta® con itraconazol (200 mg, dos veces al día), un inhibidor potente de CYP3A4, incrementa el ABC de finerenona (+ 531%) y la Cmáx (+137%). También se prevé que la claritromicina (500 mg, dos veces al día), otro inhibidor potente, aumente el ABC de finerenona (+428%) y la Cmáx (+ 125%). Debido a un marcado aumento esperado en la exposición a finerenona, el uso concomitante de Firalta® con itraconazol, claritromicina y otros inhibidores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, Ketoconazol, ritonavir, nelfinavir, cobicistat, telitromicina o nefazodona) está contraindicado.

Inhibidores moderados de CYP3A4

El uso concomitante de eritromicina (500 mg, tres veces al día), un inhibidor moderado de CYP3A4, aumentó el ABC y la Cmáx medias de finerenona en un 248% y un 88%, respectivamente. Otro inhibidor moderado de CYP3A4, el verapamilo (comprimido de liberación controlada de 240 mg una vez al día), aumentó el ABC y la Cmáx medias de finerenona en un 170% y un 120%, respectivamente. El potasio sérico puede aumentar y, por tanto, se recomienda la monitorización del potasio sérico.

Inhibidores débiles de CYP3A4

En un análisis de Firalta® en pacientes, se estimó que el uso de amiodarona, un inhibidor débil de CYP3A4, resultó en un aumento del 21% del ABC de finerenona. Las simulaciones sugieren que la fluvoxamina (100 mg, dos veces al día), otro inhibidor débil, aumenta el ABC (+57%) y la Cmáx (+38%) de finerenona. El potasio sérico puede aumentar y, por tanto, se recomienda monitorizar el potasio sérico.

Toronja

Se espera que la ingesta concomitante de toronja o jugo de toronja aumente la concentración plasmática de finerenona y debe evitarse.

Efecto de inductores potentes y moderados de CYP3A4 sobre finerenona

Las simulaciones sugieren que la rifampicina (600 mg, una vez al día), un inductor potente de CYP3A4, reduce el ABC (-93%) y la Cmáx (-86%) de finerenona. Se predice que efavirenz (600 mg, una vez al día), un inductor moderado de CYP3A4, disminuirá el ABC (-81%) y la Cmáx (+ -68%) de finerenona.

El uso concomitante de Firalta® con rifampicina y otros inductores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, hierba de San Juan) o con efavirenz y otros inductores moderados del CYP3A4, disminuye notablemente la concentración plasmática de finerenona, lo que resulta en un efecto terapéutico reducido y debe evitarse.

Interacciones farmacodinámicas

Medicamentos que incrementan el potasio sérico.

Se prevé que los medicamentos que incrementan el potasio sérico aumentarán el riesgo de hiperpotasemia cuando se utilicen concomitantemente con Firalta®.

Debe evitarse el uso concomitante de Firalta® con los siguientes medicamentos:

- diuréticos ahorradores de potasio (por ejemplo, amilorida, triamtereno)
- otros antagonistas de los receptores de mineralocorticoides (ARM) (por ejemplo, eplerenona, esaxerenona, espironolactona, canrenona)

Firalta® se debe usar con precaución y se debe monitorear el potasio sérico cuando se administra concomitantemente con los siguientes medicamentos:

- suplementos de potasio
- trimetoprima o trimetoprima-sulfametoxazol. Puede ser necesario suspender temporalmente Firalta®.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

La dosis objetivo recomendada de Firalta® es de 20 mg una vez al día.

Inicio del tratamiento

Se recomienda iniciar el tratamiento con Firalta® cuando el potasio sérico sea ≤ 4.8 mmol/L.

Para la monitorización del potasio sérico, ver "Continuación del tratamiento".

Si el potasio sérico es > 4.8 a 5.0 mmol/L, se puede considerar el inicio del tratamiento con Firalta® con un control adicional del potasio sérico dentro de las primeras 4 semanas según las características del paciente y los niveles séricos de potasio.

Si el potasio sérico es > 5.0 mmol/L, no se recomienda el inicio del tratamiento con Firalta®.

Determinar la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) para determinar la dosis inicial.

La dosis inicial de Firalta® es:

- 20 mg una vez al día si la TFG_e es ≥ 60 mL/min/1.73 m²
- 10 mg una vez al día si la TFG_e es ≥ 25 a <60 mL/min/1.73 m²

No se recomienda el inicio del tratamiento con Firalta® en pacientes con TFG_e < 25 mL/min/1.73 m² ya que la experiencia clínica es limitada.

Continuación del tratamiento

Cuatro semanas después del inicio, la reanudación o el incremento de la dosis del tratamiento con Firalta®, medir nuevamente el potasio sérico y la TFG_e. Consulte la Tabla 1 para determinar la continuación del tratamiento con Firalta® y el ajuste de la dosis. A partir de entonces, vuelva a medir el potasio sérico periódicamente y conforme sea necesario según las características del paciente y los niveles séricos de potasio.

Tabla 1: Continuación del tratamiento con Kerendia® y ajuste de la dosis

Potasio sérico (mmol/L)	Dosis de Kerendia® (después de 4 semanas y posteriormente)
≤ 4.8	Mantener 20 mg una vez al día. Para los pacientes que toman 10 mg una vez al día, incrementar la dosis a 20 mg una vez al día si la TFG _e no ha disminuido $> 30\%$ en comparación con la medición anterior.
$> 4.8 - 5.5$	Mantener la dosis.
> 5.5	Suspender Kerendia®. Reanudar con 10 mg una vez al día si el potasio sérico es ≤ 5.0 mmol/L.

Dosis olvidadas

La dosis olvidada debe tomarse lo antes posible una vez detectada la omisión, pero solo el mismo día.

Si esto no es posible, se debe omitir la dosis y tomar la siguiente dosis de acuerdo a la prescripción. No se deben tomar dos dosis para compensar la dosis olvidada.

La dosis diaria máxima de Firalta® es de 20 mg.

Información adicional sobre poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia renal

Inicio del tratamiento con Firlalta®

En pacientes con TFG_e > 25 a <60 mL/min/1.73 m², la dosis inicial de Firlalta® es de 10 mg una vez al día. Ver sección "Inicio del tratamiento".

En pacientes con TFG_e <25 mL/min/1.73 m², no se recomienda el inicio del tratamiento con Firlalta® ya que la experiencia clínica es limitada.

Continuación del tratamiento con Firlalta®

En pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave, continuar el tratamiento con Firlalta® y ajustar la dosis en función del potasio sérico. Medir la TFG_e 4 semanas después del inicio para determinar el incremento de la dosis. Ver la Tabla 1 y la sección "Continuación del tratamiento".

En pacientes con enfermedad renal en etapa terminal (TFG_e <15 mL/min/1.73 m²), continuar el tratamiento con Firlalta® teniendo precaución con respecto a los niveles séricos de potasio ya que la experiencia clínica es limitada.

Pacientes con insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática grave (Child Pugh C), evite el tratamiento con Firlalta®.

En pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B), considere la monitorización adicional del potasio sérico y adapte la monitorización de acuerdo a las características del paciente.

Pacientes que toman medicamentos concomitantes

En pacientes que toman Firlalta® de forma concomitante con inhibidores moderados o débiles del CYP3A4, suplementos de potasio, trimetoprima o trimetoprima-sulfametoxazol, considerar una monitorización adicional del potasio sérico y adaptar la monitorización de acuerdo con las características del paciente y tomar las decisiones de tratamiento de Firlalta® como se indica en la Tabla 1. Puede ser necesaria la suspensión temporal de Firlalta® cuando se toma trimetoprima o trimetoprimasulfametoxazol.

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 revisión de la información disponible de manera transparente, respetuosa; dar respuesta en tiempo al Auto No. 2022004757 de 17 de Junio de 2022, notificado el 21 de Junio de 2022, vía correo electrónico (Anexo No. 2).

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado da respuesta al Auto No. 2022004757 del Acta No. 14 de 2021 SEMNNIMB, numeral 3.1.1.3, en la cual propone la indicación “Firialta® está indicado para el tratamiento de adultos con enfermedad renal crónica (TFGe de $\geq 25 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ con albuminuria) asociada con diabetes tipo 2”. Como soporte presenta:

El estudio fase III FIDELIO-DKD (NCT02540993) evaluó la eficacia y seguridad de finerenona en sujetos con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad renal diabética. El objetivo primario fue demostrar si, además del tratamiento estándar, finerenona era superior a placebo en el retraso de la progresión de la enfermedad renal, medida por el criterio de valoración compuesto de tiempo hasta la primera aparición de insuficiencia renal, una disminución sostenida de la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) $\geq 40\%$ con respecto al valor basal durante al menos 4 semanas, o muerte por causas renales. Como criterio de inclusión, los pacientes debían tener una relación albúmina/creatinina en orina (albúmina medida en miligramos y creatinina medida en gramos) de 30 a menos de 300, una tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) de 25 a menos de 60 ml por minuto por $1,73 \text{ m}^2$ de superficie corporal y retinopatía diabética, o tenían una relación albúmina/creatinina en orina de 300 a 5000 y una TFGe de 25 a menos de 75 ml por minuto por $1,73 \text{ m}^2$. Desde septiembre de 2015 hasta junio de 2018, un total de 13911 pacientes de 48 países se sometieron a cribado, de los cuales 5734 fueron aleatorizados en una proporción 1:1 para recibir finerenona o placebo. Como resultados se encontró que a los 2.6 años de seguimiento, el 17.8% de los pacientes del grupo finerenona vs 21.1% en el grupo placebo (IC 95% 0.732 - 0.928, HR 0.825, $p=0.0014$) presentó la primera ocurrencia del desenlace compuesto de falla renal con un descenso sostenido de $\text{eGFR} \geq 40\%$ o muerte de origen renal. De cada uno de los componentes la disminución sostenida de $\geq 40\%$ de la TFGe con respecto al valor basal la HR fue 0.81 (IC 95%: 0.72 - 0.92), falla renal HR 0.87 (IC 95%: 0.72-1.05). No hubo diferencias significativas entre los grupos en el riesgo de muerte por cualquier causa. Los eventos adversos totales y serios se presentaron en similares proporciones; dentro de los serios el 31.91% se presentaron en el grupo finerenona vs 34.3% grupo placebo, siendo las más frecuentes cataratas 0.67% (19) vs 0.42% (12), desprendimiento de retina 0.14% (4) VS 0.07% (2), respectivamente. Las reacciones adversas generales relacionadas con la

hiperpotasemia fueron dos veces más frecuentes con finerenona que con placebo (18,3% y 9,0%, respectivamente), y la frecuencia de hiperpotasemia que condujo a la interrupción de la pauta del ensayo también fue mayor con finerenona (2,3% y 0,9% en los grupos respectivos). No se notificaron acontecimientos adversos mortales por hiperpotasemia.

El estudio FIGARO-DKD (NCT02545049) con diseño similar al anterior, evaluó el desenlace compuesto de muerte de origen cardiovascular, infarto de miocardio no fatal, accidente cerebrovascular no fatal y hospitalización por falla cardíaca. Como desenlace secundario, evaluó el desenlace compuesto de primera ocurrencia de falla renal, descenso sostenido desde la línea de base de al menos el 40% de la eGFR en un periodo de 4 semanas y muerte por causa renal. Como resultado se encontró que la incidencia de muerte por causas cardiovasculares, infarto de miocardio no mortal, ictus no mortal u hospitalización por insuficiencia cardíaca (el resultado compuesto primario) fue menor en el grupo de finerenona que en el de placebo (458 de 3.686 pacientes [12,4%] frente a 519 de 3.666 pacientes [14,2%]; HR 0,87; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,76 a 0,98; P=0,03). En el desglose de cada uno de los componentes, la muerte cardiovascular tuvo HR 0.90 (IC 95%:0.74-1.09), infarto de miocardio no fatal HR 0.99 (IC 95%:0.76-1.31), ictus no fatal HR 0.97 (IC 95% 0.74-1.26) y hospitalización por falla cardíaca HR 0.71 (IC 95%: 0.56-0.9). No hubo diferencias significativas entre los grupos en la incidencia del primer resultado secundario compuesto de insuficiencia renal, una disminución sostenida desde el valor basal de al menos el 40% en la TFG_e, o muerte por causas renales (350 pacientes [9,5%] en el grupo de finerenona y 395 [10,8%] en el grupo placebo; HR 0,87; IC del 95%, 0,76 a 1,01).

Con base en los resultados de ambos estudios, la Sala considera que en el estudio Fidelio, si bien hay una disminución modesta del riesgo en el desenlace principal compuesto de falla renal, descenso sostenido de la tasa de filtración glomerular estimada (TFG_e) $\geq 40\%$ o muerte de origen renal, en la evaluación individual no se evidencia que exista una respuesta ampliamente favorable para la disminución del riesgo de falla renal. Por otra parte, el estudio Figaro, tampoco encontró respuesta notablemente favorable en el desenlace compuesto de la valoración renal en pacientes con diabetes tipo 2.

Por otra parte análisis indirectos muestran que agentes inhibidores del transportador sodio glucosa (SGLT2) como empagliflozina tienen desempeño superior en la disminución del deterioro de la función renal en pacientes con diabetes mellitus.

Por lo anterior, la Sala recomienda aprobar la indicación en estos términos:

Finerenona (Firialta®) está indicado como agente alternativo para el tratamiento de adultos con enfermedad renal crónica (TFGe de $\geq 25 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ con albuminuria) asociada con diabetes tipo 2.

Composición:

Cada tableta contiene 10 mg de Finerenona

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones:

Finerenona (Firialta®) está indicado como agente alternativo para el tratamiento de adultos con enfermedad renal crónica (TFGe de $\geq 25 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ con albuminuria) asociada con diabetes tipo 2.

Contraindicaciones:

Firialta® está contraindicado en pacientes:

- que estén tomando medicamentos concomitantes que sean inhibidores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, itraconazol, ketoconazol, ritonavir, nelfinavir, cobicistat, claritromicina, telitromicina y nefazodona) (ver sección 'Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción').
- con enfermedad de Addison.

Precauciones y advertencias:

Hiperpotasemia

Se ha observado hiperpotasemia en pacientes tratados con Firialta®.

Algunos pacientes tienen un mayor riesgo de desarrollar hiperpotasemia. Los factores de riesgo incluyen TFGe baja, potasio sérico elevado y episodios previos de hiperpotasemia. Considerar una monitorización más frecuente en estos pacientes.

No se recomienda el inicio del tratamiento con Firialta® si el potasio sérico es $> 5.0 \text{ mmol/L}$. Si el potasio sérico es > 4.8 a 5.0 mmol/L , se puede considerar el inicio del tratamiento con Firialta® con un control adicional de potasio sérico dentro de las primeras 4 semanas según las características del paciente y los niveles séricos de potasio.

Suspender el tratamiento con Firalta® si el potasio sérico es > 5.5 mmol/L. Seguir las directrices locales para el tratamiento de la hiperpotasemia. Reiniciar Firalta® a 10 mg una vez al día si el potasio sérico es ≤ 5.0 mmol/L.

Volver a medir el potasio sérico y la TFGe en todos los pacientes 4 semanas después del inicio, reinicio o incremento de la dosis del tratamiento con Firalta®. Posteriormente, volver a medir el potasio sérico periódicamente y según sea necesario según las características del paciente y los niveles séricos de potasio.

Medicamentos concomitantes

El riesgo de hiperpotasemia también puede aumentar con la administración de medicamentos concomitantes que pueden aumentar el potasio sérico.

Evite el uso concomitante de Firalta® con los siguientes medicamentos:

- **diuréticos ahorradores de potasio (por ejemplo, amilorida, triamtereno)**
- **otros antagonistas del receptor de mineralocorticoides (ARM) (por ejemplo, eplerenona, esaxerenona, espironolactona, canrenona)**

Use Firalta® con precaución y supervise el potasio sérico cuando se administre concomitantemente con los siguientes medicamentos:

- **suplementos de potasio**
- **trimetoprima o trimetoprima-sulfametoxazol. Puede ser necesario suspender temporalmente Firalta®.**

Insuficiencia renal

El riesgo de hiperpotasemia aumenta con la disminución de la función renal. Se debe realizar un control continuo de la función renal según sea necesario de acuerdo con la práctica clínica habitual.

No se recomienda el inicio del tratamiento con Firalta® en pacientes con TFGe <25 mL/min/1.73 m² ya que la experiencia clínica es limitada.

Continuar el tratamiento con Firalta® teniendo precaución con respecto a los niveles séricos de potasio en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal (TFGe <15 mL/min/1.73 m²) ya que la experiencia clínica es limitada.

Insuficiencia hepática

No se han estudiado pacientes con insuficiencia hepática grave (Child Pugh C). Debido a un esperado aumento significativo en la exposición a finerenona, se debe evitar el uso de Firalta® en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Debido a un incremento en la exposición a finerenona, se debe considerar la monitorización adicional del potasio sérico y adaptar la monitorización de acuerdo con las características del paciente en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B).

Uso concomitante de sustancias que afectan la exposición a finerenona

Inhibidores moderados y débiles de CYP3A4

Es esperado que el uso concomitante de Firalta® con inhibidores moderados del CYP3A4 (por ejemplo, eritromicina y verapamilo) e inhibidores débiles del CYP3A4 (por ejemplo, amiodarona y fluvoxamina) aumente la exposición a finerenona. Monitorear el potasio sérico, especialmente durante el inicio o cambios en la dosis de Firalta® o del inhibidor de CYP3A4.

Inductores potentes y moderados de CYP3A4

Evitar el uso concomitante de Firalta® con inductores potentes de CYP3A4 (por ejemplo, rifampicina, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, hierba de San Juan) o inductores moderados de CYP3A4 (por ejemplo, efavirenz), con los cuales se espera que disminuyan notablemente las concentraciones plasmáticas de finerenona y den lugar a un efecto terapéutico reducido. Considerar como alternativa la selección de un medicamento concomitante con potencial débil o nulo para inducir CYP3A4.

Toronja

Evitar la ingesta concomitante de toronja o jugo de toronja, ya que se espera que aumente la concentración plasmática de finerenona.

Toxicidad embriofetal

Los datos en animales han mostrado toxicidad reproductiva. Se desconoce la relevancia para los humanos. Firalta® no debe usarse durante el embarazo a menos que se haya considerado cuidadosamente el beneficio para la madre y el riesgo para el feto. Si la paciente queda embarazada durante el tratamiento con Firalta®, se debe informar a la paciente de los posibles riesgos para el feto.

Aconsejar a las mujeres en edad fértil que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Firalta®. Aconsejar a las mujeres que no amamenten durante el tratamiento con Firalta®

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

La seguridad de Firalta® en pacientes con enfermedad renal crónica y diabetes tipo 2 se evaluó en el estudio fundamental de fase III FIDELIO-DKD. En este estudio, 2,827 pacientes recibieron Firalta® (10 o 20 mg una vez al día) y 2,831 recibieron placebo. Para los pacientes del grupo de Firalta®, la duración media del tratamiento fue de 2.2 años.

La reacción adversa reportada con mayor frecuencia ($\geq 10\%$) fue hiperpotasemia.

Lista tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas reportadas con Firalta® se resumen en la Tabla 2 a continuación por clase de sistema u órgano de MedDRA y por frecuencia.

Las reacciones adversas están categorizadas por clase de sistema u órgano y luego por frecuencia, con las más frecuentes primero, utilizando la siguiente convención:

muy frecuentes ($\geq 1/10$)
frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)
poco frecuentes ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$)
infrecuente ($\geq 1/10,000$ a $< 1 / 1,000$)
muy infrecuente ($< 1/10,000$)

Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se clasifican en orden decreciente de severidad.

Tabla 2: Reacciones adversas reportadas con Firalta® en el estudio de fase III FIDELIO-DKD

Clase de sistema u órgano de MedDRA	Muy frecuente	Frecuente
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Hiperpotasemia	Hiponatremia
Trastornos vasculares		Hipotensión
Estudios de laboratorio y gabinete		Disminución de la tasa de filtración glomerular

¹ incluye aumento de potasio en sangre e hiperpotasemia

² incluye disminución de sodio en sangre e hiponatremia

³ incluye disminución de la presión arterial, disminución de la presión arterial diastólica, hipotensión diastólica e hipotensión

⁴ En pacientes tratados con Kerendia®, la presión arterial sistólica (PAS) media disminuyó en 3 mmHg y la presión arterial diastólica (PAD) media disminuyó en 1-2 mmHg en el primer mes, permaneciendo estable a partir de entonces. La mayoría de los episodios de hipotensión fueron leves o moderados y se resolvieron. Los eventos asociados con hipotensión, por ejemplo, mareos, síncope o desmayo, no fueron más frecuentes en los pacientes que usaban Kerendia® en comparación con el placebo.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Hiperpotasemia

En el estudio FIDELIO-DKD, se reportaron eventos de hiperpotasemia en el 18.3% de los pacientes tratados con Firalta® en comparación con el 9.0% de los pacientes tratados con placebo. En pacientes tratados con Firalta®, la mayoría de los episodios de hiperpotasemia fueron de leves a moderados. Se observó un incremento con respecto al valor inicial en el potasio sérico medio en el primer mes de tratamiento de aproximadamente 0.2 mmol/L en el grupo de Firalta® en comparación con el placebo, con una diferencia máxima entre los grupos de 0.23 mmol/L observada en el mes 4, permaneciendo estable a partir de entonces.

Interacciones:

Efectos de otras sustancias sobre finerenona

Finerenona se elimina casi exclusivamente a través de la vía del metabolismo oxidativo mediado por el citocromo P450 (CYP) (principalmente CYP3A4 [90%] con una pequeña contribución de CYP2C8 [10%]).

Efecto de los inhibidores de CYP3A4 sobre finerenona

Inhibidores potentes de CYP3A4

Las simulaciones sugieren que el uso concomitante de Firalta® con itraconazol (200 mg, dos veces al día), un inhibidor potente de CYP3A4, incrementa el ABC de

finerenona (+ 531%) y la $C_{m\acute{a}x}$ (+137%). También se prevé que la claritromicina (500 mg, dos veces al día), otro inhibidor potente, aumente el ABC de finerenona (+428%) y la $C_{m\acute{a}x}$ (+ 125%). Debido a un marcado aumento esperado en la exposición a finerenona, el uso concomitante de Firialta® con itraconazol, claritromicina y otros inhibidores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, Ketoconazol, ritonavir, nelfinavir, cobicistat, telitromicina o nefazodona) está contraindicado.

Inhibidores moderados de CYP3A4

El uso concomitante de eritromicina (500 mg, tres veces al día), un inhibidor moderado de CYP3A4, aumentó el ABC y la $C_{m\acute{a}x}$ medias de finerenona en un 248% y un 88%, respectivamente. Otro inhibidor moderado de CYP3A4, el verapamilo (comprimido de liberación controlada de 240 mg una vez al día), aumentó el ABC y la $C_{m\acute{a}x}$ medias de finerenona en un 170% y un 120%, respectivamente. El potasio sérico puede aumentar y, por tanto, se recomienda la monitorización del potasio sérico.

Inhibidores débiles de CYP3A4

En un análisis de Firialta® en pacientes, se estimó que el uso de amiodarona, un inhibidor débil de CYP3A4, resultó en un aumento del 21% del ABC de finerenona. Las simulaciones sugieren que la fluvoxamina (100 mg, dos veces al día), otro inhibidor débil, aumenta el ABC (+57%) y la $C_{m\acute{a}x}$ (+38%) de finerenona. El potasio sérico puede aumentar y, por tanto, se recomienda monitorizar el potasio sérico.

Toronja

Se espera que la ingesta concomitante de toronja o jugo de toronja aumente la concentración plasmática de finerenona y debe evitarse.

Efecto de inductores potentes y moderados de CYP3A4 sobre finerenona

Las simulaciones sugieren que la rifampicina (600 mg, una vez al día), un inductor potente de CYP3A4, reduce el ABC (-93%) y la $C_{m\acute{a}x}$ (-86%) de finerenona. Se predice que efavirenz (600 mg, una vez al día), un inductor moderado de CYP3A4, disminuirá el ABC (-81%) y la $C_{m\acute{a}x}$ (+ -68%) de finerenona.

El uso concomitante de Firialta® con rifampicina y otros inductores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, hierba de San Juan) o con efavirenz y otros inductores moderados del CYP3A4, disminuye notablemente la concentración plasmática de finerenona, lo que resulta en un efecto terapéutico reducido y debe evitarse.

Interacciones farmacodinámicas

Medicamentos que incrementan el potasio sérico.

Se prevé que los medicamentos que incrementan el potasio sérico aumentarán el riesgo de hiperpotasemia cuando se utilicen concomitantemente con Firalta®.

Debe evitarse el uso concomitante de Firalta® con los siguientes medicamentos:

- **diuréticos ahorradores de potasio (por ejemplo, amilorida, triamtereno)**
- **otros antagonistas de los receptores de mineralocorticoides (ARM) (por ejemplo, eplerenona, esaxerenona, espironolactona, canrenona)**

Firalta® se debe usar con precaución y se debe monitorear el potasio sérico cuando se administra concomitantemente con los siguientes medicamentos:

- **suplementos de potasio**
- **trimetoprima o trimetoprima-sulfametoxazol. Puede ser necesario suspender temporalmente Firalta®.**

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

La dosis objetivo recomendada de Firalta® es de 20 mg una vez al día.

Inicio del tratamiento

Se recomienda iniciar el tratamiento con Firalta® cuando el potasio sérico sea ≤ 4.8 mmol/L.

Para la monitorización del potasio sérico, ver "Continuación del tratamiento".

Si el potasio sérico es > 4.8 a 5.0 mmol/L, se puede considerar el inicio del tratamiento con Firalta® con un control adicional del potasio sérico dentro de las primeras 4 semanas según las características del paciente y los niveles séricos de potasio.

Si el potasio sérico es > 5.0 mmol/L, no se recomienda el inicio del tratamiento con Firalta®.

Determinar la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) para determinar la dosis inicial.

La dosis inicial de Firlalta® es:

- 20 mg una vez al día si la TFGe es ≥ 60 mL/min/1.73 m²
- 10 mg una vez al día si la TFGe es ≥ 25 a <60 mL/min/1.73 m²

No se recomienda el inicio del tratamiento con Firlalta® en pacientes con TFGe < 25 mL/min/1.73 m² ya que la experiencia clínica es limitada.

Continuación del tratamiento

Cuatro semanas después del inicio, la reanudación o el incremento de la dosis del tratamiento con Firlalta®, medir nuevamente el potasio sérico y la TFGe. Consulte la Tabla 1 para determinar la continuación del tratamiento con Firlalta® y el ajuste de la dosis. A partir de entonces, vuelva a medir el potasio sérico periódicamente y conforme sea necesario según las características del paciente y los niveles séricos de potasio.

Tabla 1: Continuación del tratamiento con Kerendia® y ajuste de la dosis

Potasio sérico (mmol/L)	Dosis de Kerendia® (después de 4 semanas y posteriormente)
≤ 4.8	Mantener 20 mg una vez al día. Para los pacientes que toman 10 mg una vez al día, incrementar la dosis a 20 mg una vez al día si la TFGe no ha disminuido $> 30\%$ en comparación con la medición anterior.
$> 4.8 - 5.5$	Mantener la dosis.
> 5.5	Suspender Kerendia®. Reanudar con 10 mg una vez al día si el potasio sérico es ≤ 5.0 mmol/L.

Dosis olvidadas

La dosis olvidada debe tomarse lo antes posible una vez detectada la omisión, pero solo el mismo día.

Si esto no es posible, se debe omitir la dosis y tomar la siguiente dosis de acuerdo a la prescripción. No se deben tomar dos dosis para compensar la dosis olvidada.

La dosis diaria máxima de Firlalta® es de 20 mg.

Información adicional sobre poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia renal

Inicio del tratamiento con Firalta®

En pacientes con TFG_e > 25 a <60 mL/min/1.73 m², la dosis inicial de Firalta® es de 10 mg una vez al día. Ver sección "Inicio del tratamiento".

En pacientes con TFG_e <25 mL/min/1.73 m², no se recomienda el inicio del tratamiento con Firalta® ya que la experiencia clínica es limitada.

Continuación del tratamiento con Firalta®

En pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave, continuar el tratamiento con Firalta® y ajustar la dosis en función del potasio sérico. Medir la TFG_e 4 semanas después del inicio para determinar el incremento de la dosis. Ver la Tabla 1 y la sección "Continuación del tratamiento".

En pacientes con enfermedad renal en etapa terminal (TFG_e <15 mL/min/1.73 m²), continuar el tratamiento con Firalta® teniendo precaución con respecto a los niveles séricos de potasio ya que la experiencia clínica es limitada.

Pacientes con insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática grave (Child Pugh C), evite el tratamiento con Firalta®.

En pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B), considere la monitorización adicional del potasio sérico y adapte la monitorización de acuerdo a las características del paciente.

Pacientes que toman medicamentos concomitantes

En pacientes que toman Firalta® de forma concomitante con inhibidores moderados o débiles del CYP3A4, suplementos de potasio, trimetoprima o trimetoprima-sulfametoxazol, considerar una monitorización adicional del potasio sérico y adaptar la monitorización de acuerdo con las características del paciente y tomar las decisiones de tratamiento de Firalta® como se indica en la Tabla 1. Puede ser necesaria la suspensión temporal de Firalta® cuando se toma trimetoprima o trimetoprimasulfametoxazol.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 7.5.0.0.N10

El inserto y la IPP deben ajustarse al presente concepto.

La Sala se permite aclarar que el presente concepto aplica para la concentración 20 mg de Finerenona tableta.

La Sala se permite aclarar que el interesado informa que el nombre con el que comercializarán el principio activo Finerenona tabletas recubiertas 10 y 20 mg es Firialta® y no Kerendia®.

En cuanto a la declaración de nueva entidad, se trata de un fármaco antagonista de aldosterona, grupo al que pertenecen agentes como espironolactona y eplerenona, con quienes comparte el mecanismo fundamental de acción: antagonizar aldosterona. Por lo anterior la Sala recomienda negar la declaración de nueva entidad química.

Aprobado PGR versión 1.0 del producto KERENDIA. De ser aprobada su comercialización, se solicita allegar al grupo de farmacovigilancia, como anexo al expediente, el ultimo PSUR disponible, seis meses después de su comercialización en Colombia, con información del análisis del comportamiento en el país durante ese periodo y posteriormente con frecuencia que el Invima determine según el perfil de seguridad del producto.

En lo relacionado al cumplimiento de calidad se especificará en el acto administrativo.

Los reportes e informes de Farmacovigilancia deben presentarse a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos – Grupo Farmacovigilancia, con la periodicidad establecida en la Resolución No 2004009455 del 28 de mayo de 2004.

3.2. MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS COMPETIDORES (Registro Sanitario Nuevo)

3.2.1. REUMAB® ADALIMUMAB 40MG - 20MG SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN SUBCUTÁNEA

Expediente: 20187975
Radicado: 20201158023 / 20211181991/20231057474
Fecha: 07/03/2023
Interesado: Laboratorios Legrand S.A.

Composición:

Cada jeringa Prellenada contiene Adalimumab 40mg / 0.8mL

Cada jeringa Prellenada contiene Adalimumab 20mg / 0.4mL

Forma farmacéutica:

Solución para inyección subcutánea

Indicaciones:

Artritis reumatoidea:

Adalimumab está indicado para reducir los signos y síntomas e inhibir la progresión del daño estructural en pacientes adultos con artritis reumatoide moderada a severamente activa que no han respondido satisfactoriamente a uno o más agentes antirreumáticos modificadores de enfermedad (FARMES). Puede emplearse solo o en combinación con metotrexato u otros agentes FARMES.

Artritis temprana:

Espondilitis anquilosante: Reumab esta indicado para reducir los signos y síntomas en pacientes con Espondilitis anquilosante activa.

Espondiloartritis axial no radiográfica (espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de EA): Adalimumab está indicado para reducir los signos y síntomas en pacientes con espondiloartritis axial activa, no radiográfica, quienes han tenido una respuesta inadecuada, son intolerantes o tienen contraindicación para recibir AINEs.

Psoriasis:

Reumab esta indicado para el tratamiento de pacientes con psoriasis crónica en placa moderada a severa que no han respondido a terapia sistémica o fototerapia.

Artritis Psoriasica:

Inhibición de la progresión del daño estructural y mejora en la función física en pacientes con artritis psoriática.

Enfermedad de Crohn:

En pacientes con enfermedad de crohn que no han respondido a la terapia convencional o han perdido respuesta o son intolerantes al infliximab. Adalimumab ha demostrado curación de la mucosa y cierre de la fístula en forma completa en pacientes con enfermedad de crohn moderada a severa ileocolónica. Adalimumab induce y mantiene la respuesta clínica a largo plazo y la remisión en pacientes con la enfermedad de crohn moderada a severa, Adalimumab reduce el riesgo de rehospitalización y cirugía relacionada con la enfermedad de Crohn.

Colitis ulcerativa:

Adalimumab está indicado para el tratamiento de colitis ulcerativa activa, de moderada a severa, en pacientes adultos que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional, incluyendo corticosteroides y 6- mercaptopurina (6-mp) o azatioprina (aza), o quienes son intolerantes a esas terapias o tienen contraindicaciones médicas para dichas terapias.

Hidradenitis supurativa:

Adalimumab está indicado para el tratamiento de Hidradenitis supurativa activa de moderada a severa (acne inverso) en pacientes adultos que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia sistémica convencional de la HS.

Uveítis:

Adalimumab está indicado para el tratamiento de uveítis no infecciosa intermedia, posterior y panuveítis en pacientes adultos que no han respondido previamente a la terapia con corticoides.

Pediatría:

Artritis idiopática juvenil:

Artritis idiopática juvenil poliarticular:

Adalimumab está indicado para reducir los signos y síntomas de la artritis idiopática juvenil poliarticular (PJIA, por sus siglas en inglés) activa, de moderada a severa, en pacientes de 2 años de edad y mayores. Adalimumab puede usarse solo o en combinación con metotrexato.

Artritis relacionada con entesitis:

Adalimumab está indicado para el tratamiento de artritis relacionada con entesitis, en pacientes de 6 años de edad y mayores, que han tenido una respuesta inadecuada, o que son intolerantes a la terapia convencional.

Enfermedad de Crohn en pediatría:

Adalimumab está indicado para reducir los signos y síntomas e inducir y mantener la remisión clínica en pacientes pediátricos, de 6 años de edad y mayores, con enfermedad de crohn activa de moderada a severa que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional.

Psoriasis en placa en pediatría:

Adalimumab está indicado para el tratamiento de pacientes con psoriasis en placa crónica y severa, en niños y adolescentes a partir de los 4 años de edad que han tenido una respuesta inadecuada o que son candidatos inapropiados para terapia tópica o fototerapia.

Contraindicaciones: (Del Documento)

Adalimumab no podrá ser administrado a pacientes con hipersensibilidad conocida al adalimumab o a cualquiera de sus componentes.

Adalimumab también está contraindicado en pacientes con tuberculosis activa u otras infecciones severas (tales como sepsis o infecciones oportunistas) y falla cardíaca moderada a severa (NYHA clase III / IV)

Precauciones y advertencias:

Reumab (Adalimumab) el tratamiento con este medicamento podrá ser únicamente empleado bajo la supervisión de reumatólogos, gastroenterólogos, ortopedistas, dermatólogos, inmunólogos clínicos y médicos internistas y pediatras con experiencia en el tratamiento de artritis reumatoidea, artritis idiopática juvenil, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa y psoriasis en placas.

Infecciones:

Infecciones serias debidas a infecciones bacterianas, micobacterianas, micóticas invasivas (histoplasmosis diseminada o extrapulmonar, aspergilosis, coccidioidomicosis), virales, por parásitos u otras infecciones oportunistas, han sido reportadas en pacientes que reciben agentes bloqueadores del TNF. También se ha reportado sepsis, casos raros de tuberculosis, candidiasis, listeriosis, Legionelosis y neumocistis con el uso de los antagonistas del TNF, incluyendo Adalimumab. Otras infecciones serias observadas en ensayos clínicos incluyen neumonía, pielonefritis, artritis séptica y septicemia. Se han reportado hospitalizaciones o resultados fatales asociados con infecciones. Muchas de las infecciones serias han ocurrido en pacientes bajo tratamiento concomitante con agentes inmunosupresores que, junto con su enfermedad subyacente, pudieron haberlos predispuesto a las infecciones.

El tratamiento con Reumab no debe iniciarse en pacientes con infecciones activas, incluyendo infecciones crónicas o localizadas, hasta que las infecciones estén controladas. Los pacientes que hayan estado expuestos a tuberculosis y en pacientes que hayan viajado a áreas de alto riesgo de tuberculosis o endémicas para enfermedades micóticas, tales como histoplasmosis, coccidioidomicosis o blastomicosis, se debe considerar el riesgo y los beneficios del tratamiento con Reumab antes de comenzar la terapia.

Como ocurre con otros antagonistas del TNF, los pacientes deberán ser estrechamente controlados por infecciones, incluyendo la tuberculosis, antes, durante y después del tratamiento con Reumab.

Los pacientes que desarrollen una infección nueva mientras reciben tratamiento con Reumab deben ser vigilados estrechamente y recibir una evaluación diagnóstica completa. La administración de Reumab debe suspenderse si un paciente presenta una nueva infección seria o sepsis y se debe iniciar la terapia antimicrobiana o antimicótica apropiada, hasta que las infecciones estén controladas.

Los médicos deben tener precaución al considerar el uso de Reumab en pacientes con antecedentes de infecciones recurrentes o con condiciones subyacentes que puedan predisponer a los pacientes a infecciones.

Tuberculosis

Se ha reportado tuberculosis, incluyendo reactivación y nuevos brotes de tuberculosis, en pacientes bajo tratamiento con Adalimumab. Los reportes incluyen casos de tuberculosis pulmonar y extrapulmonar (es decir, diseminada).

Antes de iniciar la terapia con Reumab, todos los pacientes deben ser evaluados por infección de tuberculosis tanto activa e inactiva ("latente"). Esta evaluación debe incluir una evaluación médica detallada de la historia del paciente en lo que respecta a tuberculosis o cualquier posible exposición previa a personas con tuberculosis activa y una terapia inmunosupresora previa y/o actual. Se deben realizar pruebas de tamizaje apropiadas de acuerdo con las recomendaciones locales (por ejemplo, radiografía de tórax y prueba cutánea de tuberculina). Debe iniciarse el tratamiento de las infecciones latentes por tuberculosis antes de la terapia con Reumab.

Cuando se realiza la prueba cutánea de tuberculina para detección de la infección de tuberculosis latente se debe considerar positivo un tamaño de induración de 5 mm o mayor, aun si el paciente se ha vacunado previamente con el Bacilo de Calmette-Guerin (BCG)+.

La posibilidad de tuberculosis latente no detectada se debe considerar especialmente en pacientes que han inmigrado o viajado a países con alta prevalencia de tuberculosis o quienes hayan tenido contacto cercano con una persona con tuberculosis activa.

Si se diagnostica tuberculosis activa no se debe iniciar la terapia con Reumab.

Si se diagnostica tuberculosis latente se debe iniciar el tratamiento adecuado con tratamiento profiláctico antituberculoso antes de iniciar el tratamiento con Reumab de acuerdo con las recomendaciones locales.

El uso del tratamiento profiláctico antituberculoso también debe considerarse antes de iniciar el tratamiento con Reumab en los pacientes con varios o significativos factores de riesgo de tuberculosis, a pesar de que presenten una prueba negativa para tuberculosis, y en pacientes con historia de tuberculosis latente o activa en los cuales no se puede confirmar que haya un curso adecuado del tratamiento. La decisión de iniciar una terapia antituberculosa en estos pacientes sólo se debe tomar luego de evaluar el riesgo de infección por tuberculosis latente y los riesgos de la terapia antituberculosa. Si es necesario, se debe consultar con un médico con experiencia en el tratamiento de la tuberculosis.

El tratamiento antituberculoso de pacientes con infección de tuberculosis latente reduce el riesgo de reactivación en pacientes que reciben tratamiento con Reumab. A pesar del tratamiento profiláctico para tuberculosis, han ocurrido casos de reactivación de tuberculosis en pacientes bajo tratamiento con Adalimumab. Asimismo, se ha desarrollado tuberculosis activa en pacientes que reciben Adalimumab cuya prueba de tamizaje para la infección por tuberculosis latente fue negativa y algunos pacientes que han sido tratados exitosamente contra tuberculosis activa han vuelto a desarrollar tuberculosis al ser tratados con agentes bloqueadores del TNF.

Los pacientes que reciben Reumab deben ser vigilados por signos y síntomas de tuberculosis activa, particularmente porque las pruebas para infección por tuberculosis latente pueden ser falsos negativos. El riesgo de resultados falsos negativos en una prueba cutánea de tuberculina se debe considerar especialmente en pacientes severamente enfermos o inmunocomprometidos.

Se debe instruir a los pacientes que deben buscar la asesoría médica si se presentan signos/síntomas que sugieran una infección de tuberculosis (por ejemplo, tos persistente, pérdida de peso, febrícula, languidez) durante o después de la terapia con Reumab. Según sea permitido por las regulaciones locales.

Otras Infecciones Oportunistas

Se han observado infecciones oportunistas, incluyendo infecciones micóticas invasivas en pacientes que reciben Adalimumab. Estas infecciones no se reconocen de manera consistente en los pacientes que reciben bloqueadores del TNF, lo cual ha resultado en retrasos del tratamiento apropiado, resultando algunas veces en desenlaces fatales.

Los pacientes que toman bloqueadores del TNF son más susceptibles a infecciones micóticas serias, como histoplasmosis, coccidioidomicosis, blastomicosis, aspergilosis, candidiasis y otras infecciones oportunistas. Aquellos pacientes que desarrollen fiebre, malestar, pérdida de peso, sudoración, tos, disnea y/o infiltrados pulmonares u otras enfermedades sistémicas serias, con o sin shock concomitante, deben buscar de inmediato atención médica para una evaluación diagnóstica.

Para los pacientes que residen o que viajan a regiones donde las micosis son endémicas, se debe sospechar de infecciones micóticas invasivas si ellos desarrollan los signos y síntomas de posible infección micótica sistémica. Los pacientes están en riesgo de histoplasmosis y de otras infecciones micóticas invasivas y por lo tanto los médicos deben considerar un tratamiento antimicótico empírico hasta que el o los patógenos sean identificados. La prueba de antígeno y anticuerpo para histoplasmosis puede ser negativa en algunos pacientes con infección activa. Cuando sea factible, la decisión de administrar una terapia empírica antimicótica en estos pacientes debe hacerse consultando un médico con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de infecciones micóticas invasivas y debe tomarse en cuenta el riesgo de infección micótica severa y los riesgos de la terapia antimicótica. Se recomienda detener el uso de los bloqueadores del TNF en los pacientes que desarrollan una infección micótica severa hasta que la infección sea controlada.

Reactivación de la Hepatitis B:

El uso de agentes bloqueadores del TNF se ha asociado con reactivación del virus de la hepatitis B (VHB) en pacientes que son portadores crónicos de este virus. En algunos casos, la reactivación del VHB que ocurre junto con la terapia bloqueadora del TNF ha sido fatal. La mayoría de estos reportes han ocurrido en pacientes que reciben concomitantemente otras medicaciones supresoras del sistema inmune, lo cual también puede contribuir a la reactivación del VHB. Los pacientes en riesgo de infección por VHB deben evaluarse para establecer una evidencia previa de infección por VHB, antes de iniciar la terapia bloqueadora del TNF. Los médicos deben tener precaución al prescribir bloqueadores del TNF en pacientes identificados como portadores del VHB. Los pacientes que son portadores del VHB y que requieren tratamiento con bloqueadores del TNF deben ser vigilados estrechamente por signos y síntomas de infección activa para VHB durante la terapia y por varios meses posteriores a su finalización. No hay información disponible sobre la seguridad o eficacia de los pacientes tratados que son portadores del VHB, con terapia antiviral en conjunto con terapia bloqueadora del TNF para prevenir la reactivación del VHB. En pacientes que desarrollan reactivación del VHB, debe suspenderse la

administración de Reumab y se debe iniciar una terapia antiviral efectiva con tratamiento de soporte apropiado.

Episodios Neurológicos:

Los antagonistas del TNF, incluyendo Adalimumab, se han asociado en casos raros con la nueva aparición o exacerbación de síntomas clínicos y/o evidencia radiográfica de enfermedad desmielinizante del sistema nervioso central, incluyendo la esclerosis múltiple, neuritis óptica y la enfermedad desmielinizante periférica, incluyendo el síndrome de Guillain Barré. Los médicos deben tener precaución en considerar el uso de Reumab en pacientes con trastornos desmielinizantes del sistema nervioso central, preexistentes o de reciente aparición; la discontinuación de Reumab debe ser considerada si alguno de estos trastornos se desarrolla. Hay una asociación conocida entre uveítis intermedia y trastornos centrales desmielinizantes.

Una evaluación neurológica deber ser llevada a cabo en pacientes con uveítis intermedia no infecciosa antes de la iniciación de la terapia con Reumab para evaluar trastornos centrales desmielinizantes preexistentes.

Neoplasias:

En las secciones controladas de los ensayos clínicos de los antagonistas del TNF, se han observado más casos de neoplasias incluyendo linfoma entre los pacientes que reciben un antagonista del TNF, comparados con los pacientes control. El tamaño del grupo control y la duración limitada de las secciones controladas de los estudios no permite llegar a conclusiones firmes. Además, existe un antecedente incrementado de riesgo de linfoma en los pacientes con artritis reumatoide con enfermedad inflamatoria prolongada y altamente activa, lo que complica la evaluación de riesgo. Durante los ensayos de etiqueta abierta a largo plazo con Adalimumab, la tasa general de neoplasias fue similar a la esperada para una población general comparada por edad, género y etnia. Con el conocimiento actual, no puede excluirse un posible riesgo de desarrollo de linfomas u otras neoplasias en pacientes tratados con un antagonista del TNF. Se han reportado neoplasias, algunas fatales, entre niños y adolescentes quienes han recibido tratamiento con agentes bloqueadores del TNF. Aproximadamente la mitad de los casos fueron linfomas, incluyendo linfoma de Hodgkin y no-Hodgkin. Los otros casos representaban una variedad de diferentes neoplasias e incluían neoplasias raras usualmente asociadas con inmunosupresión. Las neoplasias ocurrieron luego de una media de 30 meses de terapia. La mayoría de los pacientes estaba recibiendo inmunosupresores concomitantemente. Estos casos fueron reportados postcomercialización y son derivados de una variedad de fuentes incluyendo registros y reportes espontáneos postcomercialización. Después de la comercialización se han identificado reportes muy raros de linfoma de células T hepatoesplénicas (HSTCL, por sus siglas en inglés), un linfoma raro y agresivo que a menudo es fatal, en pacientes tratados con Adalimumab. La mayoría de estos pacientes recibieron terapias previas con infliximab

al igual que el uso concomitante con azatioprina o 6-mercaptopurina, para la enfermedad inflamatoria intestinal. Se debería considerar el riesgo potencial con la combinación de azatioprina o 6-mercaptopurina y Reumab. No es clara la asociación causal del HSTCL con el Reumab. No se han realizado estudios que incluyan pacientes con una historia de neoplasia ni sobre el tratamiento continuo en pacientes que desarrollan neoplasia mientras reciben Reumab. Por consiguiente, debe ejercerse precaución adicional. Todos los pacientes y en particular aquellos con una historia médica de terapia inmunosupresora extensa, o pacientes con psoriasis con una historia de tratamiento con Psoralen y rayos UVA (PUVA), deben ser examinados para descartar la presencia de cáncer de piel de tipo no melanoma antes y durante el tratamiento con Reumab.

Se han reportado casos de leucemia aguda y crónica asociados con el uso post comercialización de un bloqueador del TNF en artritis reumatoide y otras indicaciones. Los pacientes con artritis reumatoide pueden presentar un riesgo mayor (hasta del doble) que la población general para el desarrollo de leucemia, incluso en ausencia de terapia con bloqueador del TNF. Con los datos disponibles actualmente, se desconoce si el tratamiento con Adalimumab influye en el riesgo de desarrollo de displasia o cáncer de colon. Todos los pacientes con colitis ulcerativa que están en riesgo de displasia o carcinoma de colon (por ejemplo, pacientes que han padecido colitis ulcerativa desde hace mucho tiempo o colangitis esclerosante primaria) o que tenían una historia previa de displasia o carcinoma de colon, deben ser evaluados para displasia a intervalos regulares antes de la terapia y a lo largo del curso de la enfermedad. Esta evaluación debe incluir colonoscopia y biopsias, según recomendaciones locales.

Alergias:

Las reacciones alérgicas serias asociadas con Adalimumab en los estudios clínicos fueron raras. Se han recibido reportes de reacciones alérgicas serias incluyendo reacciones anafilácticas después de la administración de Adalimumab. Si se presentara una reacción anafiláctica u otra reacción alérgica seria, deberá suspenderse inmediatamente la administración de Reumab e iniciarse la terapia apropiada.

Reacciones Hematológicas:

Se han hecho reportes aislados de pancitopenia incluyendo la anemia aplásica con los agentes bloqueadores del TNF. Eventos adversos del sistema hematológico, incluyendo citopenia médicamente significativa (por ejemplo, trombocitopenia, leucopenia) se han reportado con Adalimumab. No es clara la relación causal de estos reportes con el uso de Reumab. A todos los pacientes se les debe aconsejar solicitar atención médica inmediata si desarrollan signos o síntomas sugerentes de discrasias sanguíneas (por ejemplo, fiebre persistente, hematoma, hemorragias, palidez) mientras reciben Reumab. Se debe considerar la discontinuación de la terapia con Reumab en pacientes con anormalidades hematológicas significativas confirmadas. Administración concomitante de FARMES

biológicos o antagonistas del TNF Durante estudios clínicos se observaron infecciones serias debidas al uso concomitante de anakinra y otros antagonistas del TNF, etanercept, con ningún beneficio clínico adicional comparado con etanercept solo. Debido a la naturaleza de los eventos adversos observados con la terapia que combina etanercept y anakinra, pueden resultar toxicidades similares de la combinación de anakinra con otros antagonistas del TNF. Por tanto, la combinación de Adalimumab y anakinra no es recomendada. La administración concomitante de Adalimumab con otros FARMES biológicos (por ejemplo, anakinra y abatacept) u otros antagonistas del TNF no es recomendada, debido al posible aumento en el riesgo de infecciones y otras interacciones farmacológicas potenciales.

Inmunosupresión:

En un estudio que incorporó a 64 pacientes con AR tratados con Adalimumab, no hubo evidencia de depresión de la hipersensibilidad retardada, disminución de los niveles de inmunoglobulina, ni cambio los recuentos de células B y T efectoras ni en las células asesinas naturales (NK, por sus siglas en inglés), monocitos/macrófagos ni neutrófilos.

Vacunas:

En un estudio aleatorio, doble ciego, controlado con placebo realizado en 226 pacientes adultos con artritis reumatoide tratados con Adalimumab, se evaluaron las respuestas del anticuerpo a la administración concomitante de las vacunas del neumococo y de la influenza. Se lograron niveles de anticuerpos protectores a los antígenos del neumococo en 86% de los pacientes tratados en el grupo de Adalimumab en comparación con 82% en el grupo de placebo. Un total de 37% de los pacientes tratados con Adalimumab y 40% de los tratados con placebo logró un incremento de al menos dos veces en al menos tres de cinco antígenos del neumococo. En el mismo estudio, 98% de los pacientes tratados con Adalimumab y 95% de los tratados con placebo lograron niveles protectores de anticuerpos a los antígenos de la influenza. Un total de 52% de los pacientes tratados con Adalimumab y 63% de los tratados con placebo logró al menos un incremento de cuatro veces en al menos dos de tres de los antígenos de la influenza. Se ha recomendado que los pacientes pediátricos, si es posible, actualicen todas las inmunizaciones, según las directrices actuales de inmunización, antes de comenzar la terapia con Reumab. Los pacientes que se tratan con Reumab pueden recibir simultáneamente vacunas exceptuando las vacunas vivas. No hay datos disponibles sobre la transmisión secundaria de infección por vacunas vivas en pacientes tratados con Adalimumab. No se recomienda la administración de vacunas vivas a infantes que estuvieron expuestos a Adalimumab en el útero, por 5 meses después de la última inyección de Adalimumab administrada a la madre durante el embarazo.

Insuficiencia Cardíaca Congestiva:

Adalimumab no ha sido estudiado formalmente en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva (ICC), sin embargo, se ha reportado en estudios clínicos con otro antagonista del TNF una tasa más alta de eventos adversos relacionados con la ICC, incluyendo empeoramiento de la ICC y nueva aparición de ICC. Se han reportado también casos de empeoramiento de la ICC en pacientes que reciben Adalimumab. Los médicos deben tener precaución al usar Reumab en pacientes que tengan insuficiencia cardiaca y los deben vigilar cuidadosamente.

Procesos Autoinmunes:

El tratamiento con Reumab puede resultar en la formación de anticuerpos autoinmunes. Se desconoce el impacto del tratamiento con Reumab a largo plazo en el desarrollo de enfermedades autoinmunes. Si un paciente desarrolla síntomas sugerentes de un síndrome similar al lupus después del tratamiento con Reumab, la terapia debe discontinuarse.

Uso geriátrico:

La frecuencia de infección grave entre los individuos mayores de 65 años de edad tratados con Adalimumab fue más alta que para los individuos menores de 65 años de edad. Del número total de individuos en los estudios clínicos con Adalimumab, el 9.4% era de 65 años o mayores, mientras que aproximadamente el 2.0% tenía 75 años y mayores. Debido a que existe una incidencia más alta de infecciones en la población de personas de edad avanzada en general, debe tenerse precaución al tratar a estas personas.

Reacciones adversas:

Ensayos Clínicos en Artritis Reumatoide, Artritis Idiopática Juvenil (Artritis Idiopática Juvenil Poliarticular y Artritis relacionada con entesitis), Artritis Psoriásica, Espondiloartritis Axial (Espondilitis Anquilosante y Espondiloartritis Axial no radiográfica), Enfermedad de Crohn, Colitis Ulcerativa, Psoriasis, Hidradenitis supurativa y Uveitis. Adalimumab fue estudiado en 9506 pacientes en ensayos controlados, pivote y de etiqueta abierta hasta por 60 meses o más. Estos ensayos incluyeron pacientes que usan adalimumab. Los estudios pivoteales, controlados, incluyeron 6089 pacientes que recibieron adalimumab y 3801 pacientes que recibieron placebo o el comparador activo durante el periodo controlado.

La proporción de pacientes que discontinuó el tratamiento debido a reacciones adversas durante la porción controlada, doble ciega de los estudios pivote fue 5.9% para pacientes tratados con adalimumab y de 5.4% para pacientes tratados con el control. Puede esperarse que aproximadamente el 13% de los pacientes experimente reacciones en el sitio de la inyección, con base en uno de los eventos adversos más comunes en los estudios clínicos controlados con adalimumab.

Se muestran los eventos adversos relacionados con adalimumab al menos como posible causalidad, tanto clínicos como de laboratorio, por sistema/órgano y frecuencia (muy

común: mayor o igual a 1/10; común: mayor o igual a 1/100 a menor a 1/10; poco común: mayor o igual a 1/1000 a menor a 1/100; raro: mayor o igual a 1/10,000 a menor a 1/1000). Se incluyó la frecuencia más alta observada entre las diferentes indicaciones.

Infecciones e Infestaciones

Muy común

Infecciones del tracto respiratorio (incluyendo infecciones del tracto respiratorio superior e inferior, neumonía, sinusitis, faringitis, nasofaringitis y neumonía por herpes viral)

Común

Infecciones sistémicas (incluyendo sepsis, candidiasis e influenza), Infecciones intestinales (incluyendo gastroenteritis viral), infecciones de la piel y de tejidos blandos (incluyendo paroniquia, celulitis, impétigo, fascitis necrotizante y herpes zoster), infecciones del oído, infecciones orales (incluyendo herpes simple, herpes oral e infecciones de los dientes), infecciones del tracto reproductivo (incluyendo infección micótica vulvovaginal), infecciones del tracto urinario (incluyendo pielonefritis), infecciones micóticas, infecciones articulares

Poco común

Infecciones oportunistas y tuberculosis (incluyendo coccidioidomicosis, histoplasmosis e infección por *Micobacterium avium* complex), infecciones neurológicas (incluyendo meningitis viral), infecciones oculares, infecciones bacterianas Neoplasias benignas, malignas y no específicas (incluyendo quistes y pólipos)

Común

Neoplasias benignas, malignas y no específicas (incluyendo quistes y pólipos) Neoplasia benigna, cáncer de piel excluyendo melanoma (incluyendo carcinoma de células basales y carcinoma de las células escamosas)

Poco común

Linfoma, neoplasia de órganos sólidos (incluyendo cáncer de mama, neoplasia de pulmón y neoplasia de tiroides), melanoma.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático Muy común

Leucopenia (incluyendo neutropenia y agranulocitosis),
Anemia

Común

Trombocitopenia, leucocitosis

Poco común

Púrpura trombocitopénica idiopática Pancitopenia Trastornos del sistema inmune

Común

Hipersensibilidad, alergias (incluyendo alergia estacional) Trastornos del metabolismo y nutrición

Muy común

Incremento de los lípidos

Común

Hipopotasemia, elevación del ácido úrico, sodio sanguíneo anormal, hipocalcemia, hiperglucemia, hipofosfatemia, deshidratación

Trastornos psiquiátricos

Alteraciones del humor (incluyendo depresión), Ansiedad, insomnio Trastornos del sistema nervioso

Muy común Cefalea

Común

Parestesias (incluyendo hipoestesia), migraña, Compresión de la raíz nerviosa

Poco común

Tremor, neuropatía, Esclerosis múltiple Trastornos oculares

Común

Alteraciones visuales, conjuntivitis blefaritis edema ocular

Poco común Diplopia

Trastornos del oído y del laberinto Común

Vértigo

Poco común Sordera, tinitus.

Trastornos cardíacos Común

Taquicardia

Poco común

Arritmias, insuficiencia cardíaca congestiva, paro cardíaco. Trastornos vasculares

Común

Hipertensión, rubor, hematoma

Poco común

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica Enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis

Trastornos gastrointestinales Muy común

Dolor abdominal, náuseas y vómitos.

Común

Hemorragia gastrointestinal, dispepsia, enfermedad por reflujo gastroesofágico, síndrome de sicca

Poco común

Pancreatitis, disfagia, edema facial Trastornos hepatobiliares

Muy común

Elevación de enzimas hepáticas

Poco común colecistitis y colelitiasis

Común

Bilirrubina elevada, esteatosis hepática.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo Muy común

Erupción (incluyendo erupción exfoliativa)

Común

Prurito, urticaria, sufusión hemorrágica (incluyendo purpura)

Dermatitis (incluyendo eczema), onicoclasia, sudoración nocturna, cicatrices. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo

Muy común

Dolor musculoesquelético.

Común

Espasmos musculares (incluyendo incremento de creatinina fosfoquinasa en sangre), rabdomiólisis, lupus eritematoso sistémico

Trastornos renales y urinarios Común

Hematuria, insuficiencia

Poco común Nocturia

Trastornos del sistema reproductivo y de las mamas Poco común

Disfunción eréctil

Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración Muy común

Reacción en el sitio de la inyección (incluyendo eritema en el sitio de la inyección)

Común

Dolor en el pecho, Edema. Inflamación Investigaciones

Común

Trastornos de la coagulación y hemorragias (incluyendo prolongación en el tiempo parcial de tromboplastina activada), pruebas positivas de autoanticuerpos (incluyendo el anticuerpo del ADN de doble cadena), elevación de lactato deshidrogenasa en sangre. Lesiones, envenenamiento y complicaciones del procedimiento Común

Alteraciones de la cicatrización Interacciones:

Abatacept, tocilizumab: Puede producirse un aumento de la tasa de infección. La terapia concomitante no es recomendada Si ocurre la coadministración, vigilar de cerca los signos de infección.

Anakinra: No utilizar en combinación; Mayor riesgo de infecciones graves y neutropenia.

Vacunas vivas: No administrar simultáneamente.

Metotrexato: Reduce el aclaramiento aparente de (adalimumab); Sin embargo, el ajuste en la dosis de cualquiera de los fármacos no parece necesarios.

Rituximab: Se ha observado una tasa más alta de infección grave en pacientes con AR tratados con Rituximab y recibir posteriormente un bloqueador de TNF (por ejemplo, adalimumab).

Hay insuficiente información para proporcionar recomendaciones para el uso concurrente de Adalimumab y otros productos biológicos.

Vía de administración:

Reumab (adalimumab) se administra por inyección subcutánea.

Dosificación y Grupo etario:

Artritis reumatoide, artritis psoriásica o espondiloartritis axial

La dosis recomendada de Reumab para pacientes adultos con artritis reumatoide, artritis psoriásica o espondiloartritis axial (espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no radiográfica) es de 40 mg administrados en semanas alternas en dosis única por vía subcutánea. Metotrexato (MTX), glucocorticoides, salicilatos, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, analgésicos y otros FARMES pueden continuarse durante el tratamiento con Reumab. En artritis reumatoide, algunos pacientes que no toman simultáneamente MTX pueden obtener beneficio adicional al aumentar la frecuencia de la dosificación de Reumab a 40 mg cada semana (Opcional).

Enfermedad de Crohn:

El régimen de dosificación recomendado de Reumab para pacientes adultos con enfermedad de Crohn se inicia con 160 mg en el Día 1 (administrados como 4 inyecciones de 40 mg en un día o como 2 inyecciones de 40 mg al día por dos días consecutivos), seguido por 80 mg dos semanas más tarde (Día 15). Otras dos semanas más tarde (Día 29) comenzar con una dosis de mantenimiento de 40 mg administrada en semanas alternas. Se pueden continuar los tratamientos con aminosalicilatos, corticosteroides y/o agentes inmunomoduladores (por ejemplo, 6-mercaptopurina y azatioprina) durante el tratamiento con Reumab. Algunos pacientes que experimenten disminución en su respuesta se pueden beneficiar de un aumento en la frecuencia de la dosificación de Reumab a 40 mg cada semana. Algunos pacientes que no hayan respondido a la semana 4 se pueden beneficiar de una terapia de mantenimiento continuo hasta la semana 12. La terapia continuada debe ser reconsiderada cuidadosamente en un paciente que no haya respondido dentro de este periodo de tiempo. Durante el tratamiento de mantenimiento, los corticosteroides pueden ser disminuidos gradualmente de acuerdo con las guías de la práctica clínica.

Colitis Ulcerativa:

El régimen de dosificación de inducción recomendado de Reumab para pacientes adultos con colitis ulcerativa moderada a severa es de 160 mg en la Semana 0 (la dosis puede administrarse como cuatro inyecciones en un día o como dos inyecciones al día por dos días consecutivos) y 80 mg en la Semana 2. Después del tratamiento de inducción, la dosis recomendada es de 40 mg en semanas alternas, vía inyección subcutánea. Se pueden continuar los tratamientos con aminosalicilatos, corticosteroides y/o agentes inmunomoduladores (por ejemplo, 6-mercaptopurina y azatioprina) durante el tratamiento con Reumab. Durante el tratamiento de mantenimiento, los corticosteroides pueden ser disminuidos gradualmente de acuerdo con las guías de la práctica clínica. Algunos pacientes que experimenten disminución en su respuesta se pueden beneficiar de un aumento en la frecuencia de la dosificación de Reumab a 40 mg cada semana. Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica se alcanza usualmente dentro de las semanas 2-8 de tratamiento. Adalimumab debe continuarse solamente en los pacientes que han presentado respuesta durante las primeras 8 semanas de terapia.

Psoriasis en Placa:

La dosis recomendada de Reumab para pacientes adultos con psoriasis en placa es una dosis inicial de 80 mg, seguido por 40 mg, administrados en semanas alternas, comenzando una semana después de la dosis inicial.

Los pacientes con respuesta inadecuada después de 16 semanas se pueden beneficiar de un aumento en la frecuencia de dosificación a 40 mg cada semana. Los beneficios y riesgos de la terapia continua semanal de Reumab se deben reconsiderar cuidadosamente en pacientes con una respuesta inadecuada después del aumento de la frecuencia. Si se

obtiene una respuesta adecuada con el incremento de la dosificación, subsecuentemente se puede reducir a 40 mg cada dos semanas. El tratamiento más allá de 16 semanas se debe considerar en pacientes que no han respondido.

Hidradenitis supurativa

La dosis recomendada de Reumab para pacientes adultos con Hidradenitis supurativa (HS) es una dosis inicial de 160 mg en el Día 1 (administrada como cuatro inyecciones de 40mg en un día o dos inyecciones de 40mg diarias durante dos días consecutivos), seguidos de 80mg dos semanas después al Día 15 (administrados como dos inyecciones de 40mg en un día). Dos semanas después (Día 29) continuar con una dosis de 40mg cada semana. Si fuera necesario, es posible continuar con el uso de antibióticos durante el tratamiento con Reumab. Si el tratamiento necesita ser interrumpido, Reumab puede volver a ser introducido. En pacientes que no presenten ningún beneficio luego de 12 semanas de tratamiento, debe reconsiderarse la continuación de la terapia.

Uveítis:

La dosis recomendada de Reumab para pacientes adultos con uveítis no infecciosa intermedia, posterior y panuveítis que no han respondido previamente a la terapia con corticoides es una dosis inicial de 80 mg, seguido por 40 mg, administrados en semanas alternas, comenzando una semana después de la dosis inicial. Reumab puede ser usado solo o en combinación con corticosteroides, los cuales pueden disminuirse gradualmente hasta retirarlos, de acuerdo a la práctica clínica, de la misma forma que otros agentes inmunomoduladores no biológicos.

Hay experiencia limitada en el inicio del tratamiento con Reumab en monoterapia. **Pediatría**
Artritis Idiopática Juvenil
Artritis Idiopática Juvenil Poliarticular de 2 a 12 años de edad. La dosis recomendada de Reumab para pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular, con edades entre 2 a 12 años es de 24 mg/m² de área de superficie corporal hasta una dosis única máxima de 20 mg de Adalimumab (para pacientes de 2 a < 4 años de edad) y hasta una dosis única máxima de 40 mg de Adalimumab (para pacientes de 4 a 12 años de edad) administrada cada dos semanas por inyección subcutánea. El volumen de la inyección se selecciona con base en la estatura y peso del paciente. Hay disponible un vial pediátrico de 40 mg/0.8 mL para los pacientes en los que se requiere administrar menos de la dosis completa de 40 mg. Para la información de dosificación pediátrica en pacientes de 2 a 12 años, ver la Información para Prescribir de Reumab 40 mg/0.8 mL solución para Inyección para uso pediátrico.

Artritis Idiopática Juvenil Poliarticular a partir de los 13 años de edad:

Para los pacientes a partir de los 13 años de edad, se administra una dosis de 40 mg cada dos semanas sin importar el área de superficie corporal. Los datos disponibles sugieren que

la respuesta clínica generalmente se logra en 12 semanas de tratamiento. Se debe considerar cuidadosamente la continuación de la terapia en un paciente que no responda dentro de este periodo de tiempo.

No hay uso relevante de Reumab en pacientes menores de 2 años para esta indicación. Artritis Relacionada con Entesitis.

La dosis recomendada de Reumab para pacientes con artritis relacionada con entesitis de 6 años de edad y mayores es de 24 mg/m² de área de superficie corporal, hasta una dosis única máxima de 40 mg de Adalimumab, administrada cada dos semanas por inyección subcutánea. El volumen de la inyección se selecciona con base en la estatura y peso del paciente. Hay disponible un vial pediátrico de 40 mg/0.8 mL para los pacientes en los que se requiere administrar menos de la dosis completa de 40 mg. Para la información de dosificación pediátrica, ver la Información para Prescribir de Reumab 40 mg/0.8 mL solución para Inyección para uso pediátrico. Reumab no ha sido estudiado en pacientes menores de 6 años de edad con artritis relacionada con entesitis.

Enfermedad de Crohn Pediátrica

Pacientes con peso corporal < 40 kg: La dosis inicial (día 1) es de 80 mg (dos inyecciones de 40 mg en un día), seguida de 80 mg dos semanas más tarde (día 15). Dos semanas más tarde (día 29) iniciar una dosis de mantenimiento así:

- 20 mg cada dos semanas, para enfermedad de Crohn severamente activa.
- 10 mg cada dos semanas, para enfermedad de Crohn moderadamente activa.

Pacientes con peso corporal ≥ 40 mg:

La dosis inicial (día 1) es de 160 mg (cuatro inyecciones de 40 mg en un día o dos inyecciones de 40 mg por día en dos días consecutivos), seguida de 80 mg dos semanas más tarde (día 15). Dos semanas más tarde (día 29) iniciar una dosis de mantenimiento:

- 40 mg cada dos semanas, para enfermedad de Crohn severamente activa
- 20 mg cada dos semanas, para enfermedad de Crohn moderadamente activa.

Algunos pacientes se pueden beneficiar al aumentar la frecuencia a una dosis por semana si se experimenta una exacerbación de la enfermedad o respuesta inadecuada durante la dosificación de mantenimiento. Reumab no ha sido estudiado en niños menores de 6 años con enfermedad de Crohn. Psoriasis en Placa Pediátrica La dosis recomendada de Reumab es de 0,8 mg por kg de peso corporal (hasta un máximo de 40 mg por dosis) administrada por vía subcutánea semanalmente para las dos primeras dosis y cada dos semanas de allí

en adelante. Se debe considerar cuidadosamente la continuación de la terapia por más de 16 semanas en los pacientes que no responden dentro de este periodo de tiempo.

Si está indicada la continuación del tratamiento con Reumab, se debe seguir la guía anterior de dosis y duración del tratamiento. No hay uso relevante de Reumab en niños menores de 4 años en esta indicación. El volumen de inyección se debe basar en el peso corporal del paciente. Hay disponible un vial pediátrico de 40 mg/0.8 mL para los pacientes en los que se requiere administrar menos de la dosis completa de 40 mg. Para la información de dosificación pediátrica, ver la Información para Prescribir de Reumab 40 mg/0.8 mL solución para inyección para uso pediátrico.

Condición de venta:

Venta con fórmula médica Uso Institucional

Solicitud: Recurso por el cual los interesados solicitan a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos SEMNNIMB de la Comisión Revisora REVOCAR la Resolución No. 2023006182 de 20 de febrero de 2023 del acta 07 del 2022, numeral 3.2.2., por la cual se niega una solicitud de concesión de Registro Sanitario por el INSTITUTO NACIONAL DE VIGILANCIA DE MEDICAMENTOS Y ALIMENTOS – INVIMA.

Que se proceda con la expedición de la nueva resolución en la cual se apruebe el producto de la referencia y se otorgue el registro sanitario y que se apruebe el inserto y la IPP sometida para el trámite.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.2.2., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda confirmar la negación del producto de la referencia puesto que no se resolvieron las inquietudes presentadas en aspectos de calidad relacionados con la comparabilidad, puentes disulfuro, mecanismo de acción y estabilidad del producto.

3.4. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES

3.4.1. Medicamentos de síntesis

3.4.1.1. TRELEGY ELLIPTA 100mcg/62.5mcg/25mcg POLVO PARA INHALACIÓN

Expediente: 20156998
Radicado: 20211034736 / 20211195553 / 20231122352
Fecha: 09/05/2023
interesado: GlaxoSmithKline Colombia S.A

Composición:

Cada dosis contiene 100 microgramos de furoato de fluticasona, 62.5 microgramos de umeclidinio (equivalentes a 74.2 microgramos de bromuro de umeclidinio) y 25 microgramos de vilanterol (como trifrenatato).

Forma farmacéutica: Polvo para inhalación

Indicaciones: (Del Registro)

Trelegly Ellipta está indicado como tratamiento de mantenimiento en pacientes adultos con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) moderada a severa, quienes no están adecuadamente controlados con la combinación de un corticosteroide inhalado y un agonista beta-2 de acción prolongada o con la combinación de un agonista beta-2 de acción prolongada y un antagonista de receptor muscarínico de acción prolongada., Para efectos en el control de síntomas y prevención de exacerbaciones ver sección de propiedades farmacológicas.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Solicitud: Recurso por el cual los interesados solicitan a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos (SEMNNIMB) de la Comisión Revisora se REVOQUE el ARTÍCULO SEGUNDO de la Resolución 2023017552 de 2 de Mayo de 2023 y notificada el 03 de Mayo de 2023, mediante el cual se niega el Inserto e Información para el prescriptor versión GDS09/IP10 de 04 de marzo de 2020, basado en la negación de la modificación de indicaciones para el producto de la referencia conceptuada en el Acta 5 de 2022 numeral 3.4.1.1 y Acta No. 13 de 2022 numeral 3.8.3 de la SEMNNIMB.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos (SEMNNIMB) de la Comisión Revisora encuentra que mediante radicado 20231122352 se solicita REVOQUE el ARTÍCULO SEGUNDO de la Resolución 2023017552 de 2 de Mayo de 2023 y notificada el 03 de Mayo de 2023, mediante el cual se niega el Inserto e

Página 42 de 128

Acta No. 05 de 2024 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-1629

Información para el prescriptor versión GDS09/IP110 de 04 de marzo de 2020, basado en la negación de la modificación de indicaciones para el producto de la referencia conceptuada en el Acta 5 de 2022 numeral 3.4.1.1 y Acta No. 13 de 2022 numeral 3.8.3 de la SEMNNIMB para el principio activo 100 microgramos de furoato de fluticasona, 62.5 microgramos de umeclidinio (equivalentes a 74.2 microgramos de bromuro de umeclidinio) y 25 microgramos de vilanterol (como trifenatato en presentación TRELEGY ELLIPTA 100mcg/62.5mcg/25mcg POLVO PARA INHALACIÓN.

Para debatir la decisión de la Sala, el interesado realiza un resumen de la enfermedad, tratamiento incluyendo guías internacionales y resumen de sus ensayos clínicos. Pero no controvierte los argumentos de negación de la Sala expresados en el Acta No. 05 de 2022 SEMNNIMB numeral 3.4.1.1: *"Revisada la documentación allegada por el interesado en respuesta a los requerimientos emitidos en el Acta No. 10 de 2021, numeral 3.4.1.4., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado no allega estudios adicionales y en su explicación no logra demostrar que la eficacia de esta triple asociación (FF/UMEC/VI) sea claramente superior a la asociación doble (FF/VI) en las variables relacionadas con exacerbaciones (moderadas y graves) lo que atribuye a aspectos del diseño del estudio, enfocada en VEF1. La Sala considera que el interesado no da respuesta satisfactoria al requerimiento y por consiguiente recomienda negar la solicitud"*

Por lo anterior, la Sala recomienda ratificar el concepto del Acta No. 10 del 2021 numeral 3.4.1.4 y Acta No. 05 de 2022 SEMNNIMB numeral 3.4.1.1, negando la modificación de indicación.

3.4.1.2. SPINRAZA 12 MG SOLUCION INYECTABLE

Expediente: 20134513
Radicado: 20211061736 / 20211112676 / 20221100685/ 20221116282/ 20231127672
Fecha: 15/05/2023
interesado: BIIB Colombia SAS

Composición:

Cada ml contiene 2,4 mg de Nusinersen

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Página 43 de 128

Acta No. 05 de 2024 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-1629

Indicaciones: (Del Registro)

El medicamento nusinersén está indicado para iniciar tratamiento a pacientes con atrofia muscular espinal 5q confirmada con diagnóstico genético con 2 o más copias del gen SMN2 y con valoración de estado funcional motor con base en escala validada:

- ☐ o tipo 1 (werdning-hoffman) en menores de 6 meses
- ☐ o tipo 2 y 3 en pacientes hasta los 6 años de edad, es decir, que no hayan cumplido los 7 años.

No hay información disponible sobre la eficacia de este medicamento a largo plazo.

En todos los casos se debe revisar periódicamente, de manera individualizada, la necesidad de continuar con el tratamiento con base en la aplicación de escalas validadas de función motora acordes con el estado clínico del paciente.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Nuevas contraindicaciones, precauciones o advertencias Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Precauciones y advertencias:

Procedimiento de punción lumbar

Existe un riesgo de presentar reacciones adversas como consecuencia del procedimiento de punción lumbar (p. Ej., cefalea, dolor de espalda y vómitos). Se pueden observar posibles dificultades con esta vía de administración en pacientes muy jóvenes y en pacientes con escoliosis. A discreción del médico, se puede considerar el uso de ecografía u otras técnicas de imagen para guiar la administración intratecal de spinraza.

Trombocitopenia y anomalías en la coagulación

Se han observado anomalías en la coagulación y trombocitopenia, incluso trombocitopenia grave aguda, tras la administración de otros oligonucleótidos antisentido administrados por vía subcutánea o intravenosa. Si está clínicamente indicado, se recomienda realizar un análisis de sangre para controlar los niveles de plaquetas y la coagulación antes de la administración de spinraza.

Toxicidad renal

Se ha observado toxicidad renal tras la administración de otros oligonucleótidos antisentido administrados por vía subcutánea e intravenosa. Si está clínicamente indicado, se recomienda realizar un análisis de orina para controlar los niveles de proteína en orina (preferiblemente en la primera orina de la mañana). En caso de proteinuria persistente, se debe considerar la realización de evaluaciones adicionales.

Hidrocefalia

Se han presentado reports poscomercialización de hidrocefalia comunicante no asociada a meningitis o sangrado en pacientes tratados con nusinersén. Algunos pacientes fueron implantados con derivación ventriculoperitoneal. Se deberá considerar la evaluación de los pacientes con disminución del estado de conciencia para establecer si presentan hidrocefalia. Actualmente no se tiene conocimiento de los beneficios y riesgos del tratamiento con nusinersén en pacientes con derivación ventriculoperitoneal, por tanto, deberá considerarse si se continua con el tratamiento.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos o estos son limitados relativos al uso de nusinersén en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción. Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de spiranza durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si nusinersén/metabolitos se excreta en la leche materna.

No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

En los estudios de toxicidad realizados en animales no se observaron efectos sobre la fertilidad de los machos o las hembras. No hay datos disponibles sobre los efectos potenciales sobre la fertilidad en humanos.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

Solicitud: Recurso por el cual los interesados solicitan a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos (SEMNNIMB) de la Comisión Revisora REVOCAR la Resolución No. 2023017249 de 28 de abril de 2023 del Acta No. 15 de 2022, numeral 3.4.1.2 y en su lugar se apruebe la Modificación del Registro Sanitario de SPINRAZA® 12 mg SOLUCIÓN INYECTABLE, en el sentido de aprobar la modificación de indicaciones.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita REVOCAR la Resolución No. 2023017249 de 28 de abril de 2023 del Acta No. 15 de 2022, numeral 3.4.1.2 en la cual la Sala conceptuó respecto de la indicación “El medicamento nusinersén está indicado para iniciar tratamiento a pacientes con atrofia muscular espinal 5q confirmada con diagnóstico genético con 2 o más copias del gen SMN2 y con valoración de estado funcional motor con base en escala validada:

- Tipo 1 (werdning-hoffman) en menores de 10 meses.
- Tipo 2 y 3 en pacientes hasta los 9 años. No hay información disponible sobre la eficacia de este medicamento a largo plazo. En todos los casos se debe revisar periódicamente, de manera individualizada, la necesidad de continuar con el tratamiento con base en la aplicación de escalas validadas de función motora acordes con el estado clínico del paciente.” y en su lugar se apruebe la Modificación del Registro Sanitario de SPINRAZA® 12 mg solución inyectable, principio activo nusinersén, en el sentido de aprobar la modificación de indicaciones, así: El medicamento Nusinersen está indicado para iniciar tratamiento a pacientes con atrofia muscular espinal 5q confirmada con diagnóstico genético con 2 o más copias del gen SMN2 y con valoración de estado funcional motor con base en escala validada:

- Tipo 1 (Werdning-Hoffman)
- Tipo 2 y 3

En todos los casos se debe revisar periódicamente, de manera individualizada, la necesidad de continuar con el tratamiento con base en la aplicación de escalas validadas en función motora acordes con el estado clínico del paciente.

El interesado presenta informe de evaluación de tecnologías de IETS, literatura sobre la historia natural de la atrofia muscular espinal y otros de carácter académico. Dentro de los estudios en población adulta se encuentra:

El estudio de Pane y col de datos de mundo real de 12 meses sobre uso de nusinersen en 85 pacientes con atrofia muscular espinal tipo 1 de 2 años hasta 15 años y 11 meses de edad. A los pacientes se les aplicó la escala de evaluación CHOP INTEND e HINE-2. En la selección de pacientes se encontró que dos de los 85 pacientes tenían 1 copia de SMN2, 61 tenían 2 copias y 18 tenían 3 copias. En 4 pacientes no se disponía del número de copias de SMN2. Al inicio del estudio, las puntuaciones medias de CHOP INTEND oscilaban entre 0 y 52 (media = 15,66; desviación estándar [DE] = 13,48), y la puntuación media de HINE-2 estaba entre 0 y 5 (media = 0,69; DE = 1,23). Hubo una diferencia entre las puntuaciones iniciales y a los 12 meses tanto en el CHOP INTEND como en el HINE-2 para todo el grupo ($p < 0,001$), los subgrupos con 2 copias SMN2 ($p < 0,001$) y aquellos con 3 copias SMN2 ($p < 0,001$). El estudio no estratifica subgrupos etarios.

El estudio de Hagennacker y col, Nusinersen en adultos con atrofia muscular espinal (AME) 5q, con diseño observacional, multicéntrico, incluyó 173 pacientes de 16 a 65 años, ya sea homocigóticos con delección de exones 7, 8 o ambos o con mutaciones heterocigóticas. La terapia se suministró por 6 meses y seguimiento de 14 meses. Del total de pacientes, el 89% (124) fueron evaluados a los 6 meses, 66% (92) a los 10 meses y 41% (57) a los 14 meses. La media de la escala HFMSE a los 6 meses tuvo una diferencia con la línea de base de 1.73 (IC 95%:1.05-2.41), $p < 0.0001$, a los 10 meses la diferencia fue 2.58 (IC 95%: 1.76-3.39, $p < 0.0001$), a los 14 meses la diferencia fue de 3.12 (IC 95%:2.06-4.19, $p < 0.0001$). Se observaron mejoras clínicamente significativas (aumento ≥ 3 puntos) en las puntuaciones HFMSE en 35 (28%) de 124 pacientes a los 6 meses, 33 (35%) de 92 a los 10 meses y 23 (40%) de 57 a los 14 meses. A los 14 meses de seguimiento, los efectos adversos más frecuentes entre los 173 pacientes fueron cefalea (61 [35%] pacientes), dolor de espalda (38 [22%]) y náuseas (19 [11%]). No se notificaron efectos adversos graves. La función motora del brazo, medida por el RULM, a los 6 meses, 28 (23%) de los 120 pacientes mostraron un aumento de al menos 2 puntos en la puntuación RULM (es decir, mejoría clínicamente significativa), mientras que 74 (61%) no mostraron ningún cambio significativo, 18 (15%) mostraron un descenso de 1 punto o más, y diez (8%) mostraron un descenso de 2 puntos o más. 28 (23%) pacientes mantuvieron una funcionalidad completa según la puntuación RULM (37 de 37 puntos) 6 meses después del inicio del tratamiento. Un análisis de correlación no mostró evidencia de dependencia de la puntuación RULM a los 6 meses ($r=0.08$, $p=0.4$) o a los 14 meses de tratamiento ($r=0.06$, $p=0.6478$) de la edad del paciente. La edad se correlacionó negativamente con el cambio en la puntuación RULM tras 10 meses de tratamiento

($r=0.23$, $p=0.0303$). La principal limitación del estudio fue la ausencia de un grupo de control y el diseño observacional.

Estudio de Maggi y col, de seguridad de nusinersen y efectos en la función motora en adultos con atrofia muscular espinal tipo 2 y 3, diseño retrospectivo en 116 pacientes, la gran mayoría de pacientes tenían AME tipo 3, con alto riesgo de sesgo.

Un resumen del estudio observacional prospectivo, Walter y colaboradores mostraron un aumento estadísticamente significativo de la función motora, medida mediante RULM y 6MWT, tras el tratamiento con nusinersen en una cohorte de 19 pacientes adultos con atrofia muscular espinal de tipo 3. En la cohorte se encontraron mejoras similares en las puntuaciones de RULM y 6MWT.

Con base en los estudios presentados, la Sala considera que éstos presentan alto riesgo de sesgo, algunos son de diseño retrospectivo, observacional, sin grupo control, en uno de ellos no se evidenció correlación en la respuesta clínica entre las variables HFMSE y RULM y el tiempo de seguimiento es relativamente corto (hasta 14 meses), tampoco hay claridad sobre los perfiles genéticos y número de copias del gen SMN2 en los pacientes seleccionados, por lo que recomienda negar la ampliación del grupo etario. En consecuencia, la Sala ratifica el concepto del Acta 15 de 2022 SEMNIMB, numeral 3.1.1.6.

La Sala se permite aclarar que en cuanto al derecho petición presentado, se informa que el Invima con apego al procedimiento establecido para la evaluación de los trámites conceptuados por la Sala, precisa que los pronunciamientos del ente asesor deben ser acogidos mediante acto administrativo y en ese sentido se debe dar respuesta al acto administrativo emitido por este instituto y no a las actas para garantizar la trazabilidad de la respuesta y el debido proceso.

3.4.1.3. NINLARO® 4 MG

Expediente: 20147921
Radicado: 20211041518 / 20211249766 / 20231053747
Fecha: 03/03/2023
Interesado: Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S

Composición:

Cada cápsula dura contiene 5,7 mg de Ixazomib Citrato equivalentes a 4 mg de Ixazomib

Página 48 de 128

Acta No. 05 de 2024 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-1629

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

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 diagnostico se confirma mediante imágenes cerebrales, preferiblemente imagen de resonancia magnética. se debe interrumpir ixazomib en pacientes con pres.

Solicitud: Recurso por el cual los interesados solicitan a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos (SEMNNIMB) de la Comisión Revisora se REVOQUE el Artículo Primero de la Resolución No. 2023007151 de 27 de febrero de 2023, respecto a la modificación de la indicación, del Inserto y la IPP Versión CCDS 4.1, negada de acuerdo con el concepto emitido en el acta 11 de 2022, numeral 3.4.1.1 de la SEMNNIMB.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante radicados 20211041518 / 20211249766 / 20231053747 se solicita se revoque el Artículo Primero de la Resolución No. 2023007151 de 27 de febrero de 2023, respecto a la modificación de la indicación aprobada en el registro sanitario *“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” por “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”

El interesado argumenta que “no se emitió un auto claro y preciso incumpliendo el principio de eficacia”. La Sala le recuerda al interesado que la negación se basa en el hecho de que el estudio en referencia, TOURMALINE-MM1 no demostró que la eficacia del producto con principio activo Ixazomib se hubiera demostrado en pacientes con una terapia previa, y que el análisis de subgrupos de hecho confirmó lo que ya estaba aprobado, esto es, que “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”. También argumenta que “no se valoró los documentos allegados”. El interesado reconoce que los datos de OS no alcanzaron significancia estadística frente al comparador en el estudio en referencia (TOURMALINE) en la población ITT. Argumenta también en “la evidencia en mundo real” y con ello se está restringiendo la opción de tratamiento en pacientes recidivantes o refractarios. Señala también que la terapia previa con bortezomib no incide significativamente en los desenlaces de sobrevida. Menciona también que la indicación propuesta está aprobado en varias agencias de referencia. La Sala considera que los datos del estudio CI 6010 y su continuación en China sustentan justamente que el beneficio de la terapia con el principio activo Ixazomib se presenta justamente en la “población que tenía características de enfermedad más avanzadas” y “más refractario a terapias anteriores en el momento del ingreso al estudio” y que por consiguiente, su indicación más apropiada no es la que solicita.

La Sala encuentra que el interesado realizó trámites similares para otras concentraciones del mismo producto y por tanto lo remite a los conceptos emitidos en el Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB Primera Parte, numeral 3.4.1.2 y Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB, numeral 3.4.1.3.

Adicionalmente, la Sala aclara que la indicación para el principio activo Ixazomib queda así: “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 y quienes tienen características de alto riesgo”, indicación que aplica a las tres concentraciones: 2.3 mg, 3 mg y 4 mg en cápsula dura.

Finalmente, el inserto y la IPP deben ajustarse al presente concepto.

Página 51 de 128

Acta No. 05 de 2024 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-1629

3.4.1.4. RINVOQ®

Expediente: 20178268
Radicado 20221059037 / 20231227070
Fecha: 24/08/2023
Interesado: AbbVie S.A.S

Composición:

Cada tableta de liberación de prolongada contiene 15 mg de Upadacitinib

Forma farmacéutica: Tableta de liberación de prolongada

Indicaciones: (Del Registro)

Rinvoq está indicado para el tratamiento de la artritis reumatoide activa de moderada a grave en pacientes adultos con respuesta insuficiente o intolerancia a uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (farms), ya sea en monoterapia o en combinación con metotrexato.

Contraindicaciones: (Del Registro)

- hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes
- tuberculosis (tb) activa o infecciones graves activas
- insuficiencia hepática grave
- embarazo

Solicitud: Recurso por el cual los interesados solicitan a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos (SEMNNIMB) de la Comisión Revisora se REVOQUE en todas sus partes la Resolución 2023037520 de 15 de agosto de 2023 del acta No. 13 DE 2022, numeral 3.4.1.6. y en su lugar se proceda a estudiar de fondo, en cumplimiento de los términos legales, la respuesta al Auto de requerimiento.

Una vez evaluada la respuesta al Auto emitir una decisión de fondo como resultado de la evaluación que haga el INVIMA de la información presentada por AbbVie SAS dentro de los términos correspondientes de este recurso. Realizar la evaluación del expediente en su totalidad incluyendo la información complementaria según los requerimientos emitidos por el Instituto y a los cuales no se es ha dado el trámite correspondiente, por lo que el expediente sigue sin tener una evaluación técnica, científica y legal apropiada.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos (SEMNNIMB) de la Comisión Revisora encuentra que mediante radicado 20231227070 se solicita Recurso por el cual los interesados solicitan a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos (SEMNNIMB) de la Comisión Revisora se REVOQUE en todas sus partes la Resolución 2023037520 de 15 de agosto de 2023 del acta No. 13 DE 2022, numeral 3.4.1.6. y en su lugar se proceda a estudiar de fondo, en cumplimiento de los términos legales, la respuesta al Auto de requerimiento, para el principio activo Upadacitinib en presentación RINVOQ® tableta liberación prolongada.

Se presenta una respuesta auto no antes estudiada por la Sala para las indicaciones de artritis psoriásica (PsA), espondiloartritis axial no radiográfica (nr-axSpA), espondilitis anquilosante (AS) y colitis ulcerativa (CU).

Para la indicación de artritis psoriásica (PsA) nos traen datos de eficacia y seguridad a largo plazo que se extienden hasta la semana 104 (2 años) en pacientes con PsA activa del estudio M15-572. Además, está disponible el informe intermedio del estudio clínico (CSR) de 56 semanas M15-554 y se ha publicado un análisis integrado del perfil de seguridad de M15- 572 y M15-554 con un máximo de 3 años de exposición.

El estudio M15-572 (SELECT PsA 1) se han publicado datos de eficacia y seguridad a largo plazo que se extienden hasta la semana 104 (2 años) en pacientes con PsA activa. Los *endpoints* relacionados con la artritis periférica, los resultados cutáneos, la entesitis, la dactilitis, el dolor y la función física siguen demostrando una eficacia similar o mayor con upadacitinib 15 mg o 30 mg versus adalimumab hasta la semana 104. Además, la inhibición de la progresión radiográfica se mantuvo y fue comparable a la observada en la semana 56. El perfil de seguridad siguió siendo positivo, ya que no se observaron señales de seguridad nuevas hasta la semana 104 de exposición a upadacitinib.

El estudio M15-554 (SELECT PsA 2) en el radicado inicial se había reportado hasta la semana 24, ahora trae información hasta la semana 56 donde se mantuvo o mejoró aún más el tratamiento de la enfermedad musculoesquelética y cutánea psoriásica, con mejoras continuas en la función física, la fatiga y otros resultados de salud informados por los pacientes, y medidas combinadas de la actividad de la enfermedad en la PsA. Los resultados de eficacia en la semana 56 en los pacientes que cambiaron de placebo a upadacitinib en la semana 24 fueron similares a los que fueron aleatorizados inicialmente a los grupos de upadacitinib. El perfil de seguridad de upadacitinib durante 56 semanas fue comparable con el del periodo doble ciego, sin que se identificaran señales de seguridad nuevas.

Análisis de seguridad integrado de los estudios M15-554 y M15-572

El análisis presentado se basó en hasta 3 años de exposición y un total de 2257 pacientes que recibieron al menos una dosis de upadacitinib 15 mg (N = 907) o 30 mg (N = 921) para 2504,6 años-paciente (PY) de exposición o adalimumab (N = 429) para 549,7 PY de exposición. Los resultados mostraron que upadacitinib 15 mg y adalimumab tienen perfiles de seguridad similares en lo que respecta a las tasas de malignidades, MACE adjudicados y trombos.

Para la indicación espondiloartritis axial no radiográfica (nr-axSpA) nos presenta datos a 52 semanas del estudio SELECT-AXIS 2 (M19-944) un programa de fase 3 aleatorizado, controlado con placebo y doble ciego para evaluar la eficacia y seguridad de upadacitinib en sujetos adultos con espondiloartritis axial seguido de un periodo de retirada de remisión.

Los resultados de seguridad doble ciego hasta la semana 52 y los resultados disponibles de seguridad a largo plazo hasta la fecha de corte de datos del 19 de mayo de 2022 del estudio M19-944 Estudio 2 (nr-axSpA) mostraron que el tratamiento con upadacitinib 15 mg fue en general seguro y bien tolerado.

Para la indicación de espondilitis anquilosante (AS) el interesado nos responde el cuestionamiento principal diciendonos que no se dispone de una comparación directa de la relación beneficio-riesgo de upadacitinib con los TNFi e IL-17i en la AS. Sin embargo, se sugiere una eficacia similar para upadacitinib, TNFi y IL-17i con base en comparaciones de estudios indirectos en pacientes con AS. No se han observado diferencias importantes en la seguridad entre upadacitinib y adalimumab en ensayos comparativos con tratamiento activo en RA y PsA.

Para la indicación Colitis Ulserosa (UC) Se presentaron reportes para el estudio M14-234 (subestudio 1, subestudio 2 y subestudio 3) y el estudio M14-675 con datos del tratamiento de upadacitinib de 52 semanas con la solicitud de UC en Colombia junto con un reporte clínico interino para el estudio de extensión a largo plazo M14-533. Que en seguridad concluyeron que la cantidad de informes sobre malignidades, eventos adversos cardiovasculares graves (MACE) y eventos tromboembólicos venosos (VTE) adjudicados fueron escasos para permitir una comparación adecuada entre los grupos de tratamiento. No se observaron nuevos riesgos de seguridad importantes en comparación con el perfil de seguridad conocido de upadacitinib. La sala realizó una pregunta general de seguridad relacionada con los inhibidores JAK, debido a una alerta que incluye incremento del riesgo de trombosis, eventos cardiovasculares mayores y cáncer.

El interesado nos da una respuesta extensa que se podría resumir diciendo que el interesado reconoce que el estudio ORAL Surveillance de tofacitinib reveló riesgos importantes de eventos adversos cardiovasculares graves (MACE), malignidades y tromboembolia venosa (VTE) de tofacitinib en comparación con los inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNFi) en una población de pacientes con artritis reumatoide (RA) de alto riesgo. Con respecto a los resultados de upadacitinib, se realizó una evaluación de MACE, VTE y malignidades (excluido el cáncer de piel no melanoma [NMSC]) en todas las indicaciones de upadacitinib con última fecha de corte de datos del 15 de febrero de 2023 (la cantidad total de pacientes enrolados en los estudios sin enmascaramiento fue superior a 14 700 que recibieron upadacitinib y más de 1000 que recibieron adalimumab con una duración del tratamiento de hasta 7 años), información que se proporciona en esta respuesta. Aunque no hay evidencia que permita concluir que el riesgo de malignidades (excluido el NMSC), MACE o VTE fue mayor con upadacitinib que con un TNFi.

Nos dicen que cuando se evalúa el perfil beneficio-riesgo de cada producto, se debe considerar que, aunque comparten un mecanismo de acción similar, todos los JAKi son únicos, ya que son moléculas pequeñas con diferentes estructuras químicas y propiedades farmacológicas y toxicológicas, incluidos diferentes perfiles inhibitorios de las isoenzimas JAK, así como otras cinasas humanas. Con base en la diferenciación de upadacitinib y a la evidencia importante generada hasta la fecha, el perfil beneficio-riesgo para upadacitinib para el tratamiento de pacientes con RA, PsA, AS, nr-axSpA, UC, CD y AD sigue siendo favorable.

Y nos comenta textualmente que por precaución y para proporcionar el nivel adecuado de información y contexto a los médicos prescriptores, AbbVie propone cambios en la información para prescribir e inserto del producto para incluir descripciones objetivas del aumento de riesgos observado con tofacitinib versus TNFi en el estudio ORAL Surveillance.

Dado lo anterior la Sala recomienda aprobar las indicaciones para el principio activo Upadacitinib en presentación RINVOQ® tableta liberación prolongada así:

Artritis reumatoide

RINVOQ está indicado para el tratamiento de la artritis reumatoide activa de moderada a grave en pacientes adultos con respuesta inadecuada o intolerancia a uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMES) y un inhibidor del factor de necrosis tumoral (TNF). RINVOQ se puede utilizar en monoterapia o en combinación con metotrexato.

Artritis psoriásica

RINVOQ está indicado para el tratamiento de la artritis psoriásica activa en pacientes adultos con respuesta inadecuada o intolerancia a uno o más FAMEs y un inhibidor del factor de necrosis tumoral (TNF). RINVOQ se puede utilizar en monoterapia o en combinación con metotrexato.

Espondiloartritis axial

Espondiloartritis axial no radiográfica (EspAax-nr)

RINVOQ está indicado para el tratamiento de la espondiloartritis axial no radiográfica activa en pacientes adultos con signos objetivos de inflamación como indica la proteína C-reactiva elevada (PCR) y/o imagen por resonancia magnética (RM), con respuesta inadecuada a fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y un inhibidor del factor de necrosis tumoral (TNF).

Espondilitis anquilosante (EA, espondiloartritis axial radiográfica)

RINVOQ está indicado para el tratamiento de la espondilitis anquilosante activa en pacientes adultos con respuesta inadecuada al tratamiento convencional y un inhibidor del factor de necrosis tumoral (TNF).

Colitis ulcerosa

RINVOQ está indicado para el tratamiento de la colitis ulcerosa activa de moderada a grave en pacientes adultos con respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia al tratamiento convencional o a un fármaco biológico, incluido un inhibidor del factor de necrosis tumoral (TNF).

Recomienda aprobar la información farmacológica así:

Posología

Artritis reumatoide, artritis psoriásica y espondiloartritis axial

La dosis recomendada de upadacitinib es de 15 mg una vez al día.

Se debe considerar la suspensión del tratamiento en pacientes con espondiloartritis axial que no han mostrado respuesta clínica a las 16 semanas de tratamiento. Algunos pacientes con respuesta de inicio parcial pueden mejorar posteriormente con un tratamiento continuado de más de 16 semanas.

Colitis ulcerosa

Inducción

La dosis de inducción recomendada de upadacitinib es de 45 mg una vez al día durante 8 semanas. En los pacientes que no logren un beneficio terapéutico adecuado en la semana 8, se puede continuar con upadacitinib 45 mg una vez al día durante 8 semanas más. Se debe interrumpir el tratamiento con upadacitinib en los pacientes que no muestren beneficio terapéutico en la semana 16.

Mantenimiento

La dosis de mantenimiento recomendada de upadacitinib es de 15 mg o 30 mg una vez al día en función de la situación clínica de cada paciente:

- Una dosis de 15 mg se recomienda para pacientes que presentan un mayor riesgo de TEV, MACE y neoplasia maligna.
- Una dosis de 30 mg una vez al día puede ser apropiada para algunos pacientes, como los que presentan una carga de enfermedad elevada o que requieren un tratamiento de inducción de 16 semanas que no presentan un mayor riesgo de TEV, MACE y neoplasia maligna o que no muestran un beneficio terapéutico adecuado con la dosis de 15 mg una vez al día.
- Se debe usar la dosis efectiva más baja para mantener la respuesta.

Para los pacientes de 65 años de edad y mayores, la dosis recomendada es de 15 mg una vez al día.

En los pacientes que hayan respondido al tratamiento con upadacitinib, los corticosteroides se pueden reducir y/o suspender según la práctica clínica habitual.

Interacciones

Para los pacientes con colitis ulcerosa en tratamiento con inhibidores potentes de citocromo P450 (CYP) 3A4 (p. ej., ketoconazol, claritromicina), la dosis de inducción recomendada es de 30 mg una vez al día y la dosis de mantenimiento recomendada es de 15 mg una vez al día.

Inicio de la dosis

El tratamiento no se debe iniciar en pacientes con un recuento absoluto de linfocitos (RAL) que sea $< 0,5 \times 10^9$ células/l, un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) que sea $< 1 \times 10^9$ células/l o con niveles de hemoglobina (Hb) que sean < 8 g/dl.

Dosis olvidada

Si se olvida una dosis de RINVOQ, y faltan más de 10 horas hasta la siguiente dosis programada, aconseje al paciente que tome una dosis lo antes posible y luego tome la siguiente dosis a la hora habitual. Si se olvida una dosis y faltan menos de 10 horas hasta la siguiente dosis programada, aconseje al paciente que se salte la dosis olvidada y tome sólo una dosis única como de costumbre al día siguiente. Aconseje al paciente que no duplique la dosis para compensar la dosis omitida.

Interrupción de la dosis

Si el paciente presenta una infección grave, se debe interrumpir el tratamiento hasta que la infección esté controlada.

La interrupción de la administración puede ser necesaria para el control de anomalías analíticas, como se describe en la tabla 1.

Tabla 1 Pruebas analíticas y guía de seguimiento

Prueba analítica	Acción	Guía de seguimiento
Recuento absoluto de neutrófilos (RAN)	Se debe interrumpir el tratamiento si el RAN es $< 1 \times 10^9$ células/l y se puede reanudar una vez que el RAN vuelva a estar por encima de este valor	Evaluar al inicio y antes de que transcurran 12 semanas desde el inicio del tratamiento. Posteriormente, evaluar según el control individual del paciente.
Recuento absoluto de linfocitos (RAL)	Se debe interrumpir el tratamiento si el RAL es $< 0,5 \times 10^9$ células/l y se puede reanudar una vez que el RAL vuelva a estar por encima de este valor	
Hemoglobina (Hb)	Se debe interrumpir el tratamiento si la Hb es < 8 g/dl y se puede reanudar una vez que la Hb vuelva a estar por encima de este valor	
Transaminasas hepáticas	Se debe interrumpir temporalmente el tratamiento si se sospecha daño hepático inducido por medicamentos	Evaluar al inicio y, posteriormente, según el control rutinario del paciente.

Lípidos	Los pacientes deben ser tratados conforme a las guías clínicas internacionales para la hiperlipidemia.	Evaluar 12 semanas después de iniciar el tratamiento y, posteriormente, según las guías clínicas internacionales para la hiperlipidemia.
---------	--	--

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

Artritis reumatoide, artritis psoriásica y espondiloartritis axial

Los datos en pacientes de 75 años de edad o más son limitados.

Colitis ulcerosa

Para el tratamiento de la colitis ulcerosa, no se recomiendan dosis de mantenimiento superiores a 15 mg una vez al día en pacientes de 65 años de edad y mayores. No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de upadacitinib en pacientes de 75 años de edad o más.

Insuficiencia renal

No se requiere un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada.

Los datos sobre el uso de upadacitinib en pacientes con insuficiencia renal grave son limitados

Upadacitinib se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia renal grave como se describe en la Tabla 2.

No se ha estudiado el uso de upadacitinib en pacientes con enfermedad renal en fase terminal y, por lo tanto, no se recomienda su uso en estos pacientes.

Tabla 2 Dosis recomendada en insuficiencia renal grave^a

Indicación terapéutica	Dosis recomendada una vez al día
Artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondiloartritis axial	15 mg
Colitis ulcerosa	Inducción: 30 mg
	Mantenimiento: 15 mg
^a tasa de filtración glomerular estimada (eGFR) 15 a < 30 ml/min/1,73 m ²	

Insuficiencia hepática

No se requiere un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A) o moderada (Child-Pugh B). Upadacitinib no se debe usar en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C).

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de RINVOQ en niños y adolescentes con artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondiloartritis axial, colitis ulcerosa de 0 a 18 años de edad. No se dispone de datos.

Forma de administración

RINVOQ se debe tomar una vez al día por vía oral, con o sin alimentos, y en cualquier momento del día. Los comprimidos se deben tragar enteros y no se deben partir, triturar ni masticar para garantizar la correcta administración de la dosis completa.

Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes
- Tuberculosis (TB) activa o infecciones graves activas
- Insuficiencia hepática grave
- Embarazo

Precauciones y advertencias:

Upadacitinib solo se debe utilizar si no se dispone de alternativas de tratamiento adecuadas en pacientes:

- de 65 años de edad y mayores;

- **pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular aterosclerótica u otros factores de riesgo cardiovascular (tales como fumadores o exfumadores de larga duración);**
- **pacientes con factores de riesgo de neoplasia maligna (p. ej. neoplasia maligna actual o antecedentes de neoplasia maligna)**

Uso en pacientes de 65 años de edad y mayores:

Teniendo en cuenta el mayor riesgo de MACE, neoplasias malignas, infecciones graves, y mortalidad por cualquier causa en pacientes de 65 años de edad y mayores, tal y como se observó en un estudio a gran escala aleatorizado de tofacitinib (otro inhibidor de Janus quinasa (JAK)), upadacitinib solo se debe utilizar en estos pacientes si no se dispone de alternativas de tratamiento adecuadas.

En pacientes de 65 años de edad y mayores, existe un mayor riesgo de reacciones adversas con la dosis de upadacitinib 30 mg una vez al día. Por lo tanto, la dosis recomendada para un uso prolongado en esta población de pacientes es de 15 mg una vez al día.

Medicamentos inmunosupresores:

La combinación con otros inmunosupresores potentes, como azatioprina, 6-mercaptopurina, ciclosporina, tacrolimus y FAMEs biológicos u otros inhibidores de JAK no se ha evaluado en ensayos clínicos y no se recomienda, ya que no se puede excluir un riesgo de inmunosupresión adicional.

Infecciones graves:

Se han notificado infecciones graves y en ocasiones mortales en pacientes en tratamiento con upadacitinib. Las infecciones graves más frecuentes notificadas con upadacitinib fueron neumonía y celulitis. Se han notificado casos de meningitis bacteriana y sepsis en pacientes en tratamiento con upadacitinib. Entre las infecciones oportunistas, se notificaron con upadacitinib tuberculosis, herpes zóster multidermatómico, candidiasis oral/esofágica y criptococosis.

No se debe iniciar el tratamiento con upadacitinib en pacientes con infección grave activa, incluyendo las infecciones localizadas. Considere los riesgos y beneficios antes de iniciar el tratamiento con upadacitinib en pacientes:

- **con infecciones crónicas o recurrentes**
- **que han estado expuestos a tuberculosis**
- **con antecedentes de infección grave u oportunista**
- **que han residido o viajado a regiones endémicas de tuberculosis o micosis; o**

- con enfermedades subyacentes que puedan predisponerles a padecer una infección.

Los pacientes deben ser vigilados estrechamente por la aparición de signos y síntomas de infección durante y después del tratamiento con upadacitinib. Se debe interrumpir el tratamiento con upadacitinib si el paciente presenta una infección grave u oportunista. Si un paciente presenta una nueva infección durante el tratamiento con upadacitinib, se debe someter inmediatamente a una prueba de diagnóstico completa y adecuada para pacientes inmunodeprimidos; se debe iniciar una terapia antimicrobiana apropiada, se debe vigilar cuidadosamente al paciente y se debe interrumpir el tratamiento con upadacitinib si el paciente no responde a la terapia antimicrobiana. Se puede reanudar el tratamiento con upadacitinib una vez que la infección esté controlada.

Se observó una tasa de infecciones graves más alta con upadacitinib 30 mg en comparación con upadacitinib 15 mg.

Debido a que, en general, hay una mayor incidencia de infecciones en las poblaciones de pacientes de edad avanzada y de diabéticos, se debe tener precaución al tratar a pacientes de edad avanzada y con diabetes. En pacientes de 65 años de edad y mayores, upadacitinib solo se debe utilizar si no se dispone de alternativas de tratamiento.

Tuberculosis:

Los pacientes deben someterse a pruebas de detección de tuberculosis (TB) antes de iniciar el tratamiento con upadacitinib. No se debe administrar upadacitinib a pacientes con TB activa. Se debe considerar la administración de tratamiento antituberculoso antes de iniciar el tratamiento con upadacitinib en pacientes con TB previa latente no tratada o en pacientes con factores de riesgo de infección por tuberculosis. Se recomienda consultar con un médico con experiencia en el tratamiento de la TB a la hora de decidir si es apropiado iniciar un tratamiento antituberculoso en un paciente concreto. Antes de iniciar el tratamiento se debe vigilar a los pacientes por si presentan signos y síntomas de TB, incluidos los pacientes con resultados negativos de infección por TB latente.

Reactivación viral:

En los ensayos clínicos se notificó reactivación viral, incluyendo casos de reactivación del virus herpes (p. ej. herpes zóster). El riesgo de herpes zóster parece ser mayor en los pacientes japoneses tratados con upadacitinib. Si un paciente

Página 62 de 128

Acta No. 05 de 2024 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-1629

desarrolla herpes zóster, se debe considerar la interrupción del tratamiento con upadacitinib hasta que el episodio se resuelva.

Se deben realizar pruebas de detección de hepatitis vírica y hacer seguimiento para detectar reactivación antes del inicio y durante el tratamiento con upadacitinib. Los pacientes que dieron positivo para anticuerpos frente al virus de la hepatitis C y para el ARN del virus de la hepatitis C fueron excluidos de los ensayos clínicos. Los pacientes que dieron positivo para antígenos de superficie del virus de la hepatitis B o para ADN del virus de la hepatitis B fueron excluidos de los ensayos clínicos. Si se detecta ADN del virus de la hepatitis B mientras se está en tratamiento con upadacitinib, se debe consultar con un hepatólogo.

Vacunación:

No se dispone de datos sobre la respuesta a la vacunación con vacunas vivas en pacientes en tratamiento con upadacitinib. No se recomienda el uso de vacunas vivas atenuadas durante el tratamiento con upadacitinib o inmediatamente antes de comenzar el mismo. Antes de iniciar el tratamiento con upadacitinib, se recomienda que todos los pacientes tengan actualizadas todas las vacunas, incluidas las vacunas profilácticas frente al virus del herpes zóster, de acuerdo con las recomendaciones de vacunación vigentes.

Neoplasias malignas:

Se ha notificado linfoma y otras neoplasias malignas en pacientes tratados con inhibidores de JAK, incluyendo upadacitinib.

En un estudio a gran escala de tofacitinib (otro inhibidor de JAK) aleatorizado y controlado con tratamiento activo en pacientes con artritis reumatoide de 50 años o más con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional, se observó una mayor tasa de neoplasias malignas, especialmente cáncer de pulmón, linfoma y cáncer de piel no melanoma (CPNM) con tofacitinib en comparación con inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF).

Se observó una mayor tasa de neoplasias malignas con upadacitinib 30 mg en comparación con upadacitinib 15 mg.

En pacientes de 65 años de edad y mayores, pacientes que sean fumadores o exfumadores de larga duración o con otros factores de riesgo de neoplasia maligna (p. ej., neoplasia maligna actual o antecedentes de neoplasia maligna), upadacitinib solo se debe utilizar si no se dispone de alternativas de tratamiento adecuadas.

Cáncer de piel no melanoma:

Se ha notificado CPNM en pacientes tratados con upadacitinib. Se observó una mayor tasa de CPNM con upadacitinib 30 mg en comparación con upadacitinib 15 mg. Se recomienda un examen periódico de la piel en todos los pacientes, especialmente en aquellos con factores de riesgo de cáncer de piel.

Anomalías hematológicas:

Se notificó un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) $< 1 \times 10^9$ células/l, un recuento absoluto de linfocitos (RAL) $< 0,5 \times 10^9$ células/l y una hemoglobina < 8 g/dl en ≤ 1 % de los pacientes en ensayos clínicos (ver sección 4.8). El tratamiento no se debe iniciar, o bien se debe interrumpir temporalmente, en pacientes con un RAN $< 1 \times 10^9$ células/l, RAL $< 0,5 \times 10^9$ células/l o una hemoglobina < 8 g/dl observados durante el tratamiento habitual del paciente.

Perforaciones gastrointestinales

Se han notificado casos de diverticulitis y perforaciones gastrointestinales en ensayos clínicos y en otras fuentes poscomercialización.

Upadacitinib se debe utilizar con precaución en pacientes que puedan presentar riesgo de perforación gastrointestinal (p. ej. pacientes con enfermedad diverticular, antecedentes de diverticulitis o que estén tomando antiinflamatorios no esteroideos [AINEs], corticoesteroides u opioides).

Los pacientes con enfermedad de Crohn activa presentan un mayor riesgo de desarrollar una perforación intestinal. Los pacientes que presenten nuevos signos y síntomas abdominales deben ser evaluados de forma inmediata para la detección precoz de diverticulitis o de perforación gastrointestinal.

Acontecimientos adversos cardiovasculares mayores

Se observaron MACE en los ensayos clínicos de upadacitinib. En un estudio a gran escala de tofacitinib (otro inhibidor de JAK), aleatorizado y controlado con tratamiento activo en pacientes con artritis reumatoide de 50 años o más con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional, se observó una mayor tasa de MACE, definidos como muerte cardiovascular, infarto de miocardio (IM) no mortal e ictus no mortal, con tofacitinib en comparación con inhibidores del TNF.

Por lo tanto, en pacientes de 65 años de edad y mayores, pacientes que sean fumadores o exfumadores de larga duración, y pacientes con antecedentes de

enfermedad cardiovascular aterosclerótica u otros factores de riesgo cardiovascular, upadacitinib solo se debe utilizar si no se dispone de alternativas de tratamiento adecuadas.

Lípidos

El tratamiento con upadacitinib se asoció con un aumento en los parámetros lipídicos dependiente de la dosis, incluyendo colesterol total, colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (LDL) y colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (HDL) (ver sección 4.8). Los aumentos en el nivel de colesterol LDL disminuyeron a niveles pre-tratamiento en respuesta al tratamiento con estatinas, aunque los datos son limitados. No se ha determinado el efecto de estas elevaciones en los niveles de lípidos sobre la morbilidad cardiovascular y la mortalidad.

Elevación de las transaminasas hepáticas

El tratamiento con upadacitinib se asoció con una mayor incidencia de elevación de las enzimas hepáticas en comparación con placebo.

Evaluar al inicio y posteriormente de acuerdo al tratamiento habitual del paciente. Se recomienda estudiar de forma inmediata la causa del aumento de las enzimas hepáticas para identificar posibles casos de daño hepático inducido por medicamentos.

Si se observan aumentos de ALT o AST durante el control rutinario del paciente y se sospecha daño hepático inducido por medicamentos, se debe interrumpir el tratamiento con upadacitinib hasta que este diagnóstico se excluya.

Tromboembolismo venoso

Se observaron acontecimientos de trombosis venosa profunda (TVP) y embolia pulmonar (EP) en los ensayos clínicos de upadacitinib. En un estudio a gran escala de tofacitinib (otro inhibidor de JAK), aleatorizado y controlado con tratamiento activo en pacientes con artritis reumatoide de 50 años o más con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional, se observó una mayor tasa de TEV, dependiente de la dosis, incluyendo TVP y EP con tofacitinib en comparación con los inhibidores del TNF. En pacientes con factores de riesgo cardiovascular o de neoplasia maligna (ver también la sección 4.4 “Acontecimientos adversos cardiovasculares mayores” y “Neoplasias malignas”) upadacitinib solo se debe utilizar si no se dispone de alternativas de tratamiento adecuadas.

En pacientes con factores de riesgo de TEV conocidos, distintos a los factores de riesgo cardiovascular o de neoplasia maligna, upadacitinib se debe utilizar con precaución. Los factores de riesgo de TEV distintos a los factores de riesgo cardiovascular o de neoplasia maligna incluyen TEV previo, pacientes que se vayan a someter a una cirugía mayor, inmovilización, uso de anticonceptivos hormonales combinados o terapia hormonal sustitutiva y trastorno hereditario de la coagulación. Se debe reevaluar a los pacientes periódicamente durante el tratamiento con upadacitinib para valorar los cambios en el riesgo de TEV. Examine inmediatamente a los pacientes con signos y síntomas de TEV y suspenda el tratamiento con upadacitinib en los pacientes con sospecha de TEV, independientemente de la dosis.

Reacciones de hipersensibilidad

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad graves como anafilaxia y angioedema en pacientes en tratamiento con upadacitinib. Si se produce una reacción de hipersensibilidad clínicamente significativa, interrumpa la administración de upadacitinib e inicie un tratamiento adecuado.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Potencial de otros medicamentos para afectar a la farmacocinética de upadacitinib

Upadacitinib se metaboliza principalmente por el CYP3A4. Por tanto, la exposición plasmática a upadacitinib puede verse afectada por medicamentos que inhiben o inducen de forma marcada el CYP3A4.

Administración concomitante con inhibidores del CYP3A4

La exposición a upadacitinib aumenta cuando se administra de forma concomitante con inhibidores potentes del CYP3A4 (como ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol, claritromicina y pomelo).

En un estudio clínico, la administración concomitante de upadacitinib con ketoconazol aumentó en un 70% y un 75% la C_{máx} y el AUC de upadacitinib, respectivamente.

Upadacitinib 15 mg una vez al día se debe utilizar con precaución en pacientes que reciben tratamiento crónico con inhibidores potentes del CYP3A4. No se recomienda la dosis de 30 mg de upadacitinib una vez al día en pacientes con dermatitis atópica en tratamiento crónico con inhibidores potentes del CYP3A4. Para los pacientes con colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn en tratamiento con inhibidores potentes del CYP3A4, la dosis de inducción recomendada es de 30 mg una vez al día y la dosis de mantenimiento recomendada es de 15 mg una vez al día. Se deben considerar alternativas a los inhibidores potentes del CYP3A4 cuando se utilicen a largo plazo. Deben evitarse los alimentos y bebidas que contengan pomelo durante el tratamiento con upadacitinib.

Administración concomitante con inductores del CYP3A4

La exposición a upadacitinib se reduce cuando se administra de forma concomitante con inductores potentes del CYP3A4 (como rifampicina y fenitoína), lo que puede disminuir el efecto terapéutico de upadacitinib.

En un estudio clínico, la administración concomitante de upadacitinib tras varias dosis de rifampicina (inductor potente del CYP3A) redujo aproximadamente en un 50% y un 60% la C_{máx} y el AUC de upadacitinib, respectivamente. Se debe vigilar a los pacientes para detectar cambios en la actividad de la enfermedad si se administra upadacitinib de forma concomitante con inductores potentes del CYP3A4.

El metotrexato y los medicamentos modificadores del pH (p. ej., antiácidos o inhibidores de la bomba de protones) no tienen efecto en la exposición plasmática a upadacitinib.

Potencial de upadacitinib para afectar a la farmacocinética de otros medicamentos

La administración una vez al día de varias dosis de 30 mg o 45 mg de upadacitinib a sujetos sanos tuvo un efecto limitado sobre la exposición plasmática a midazolam (sustrato sensible del CYP3A) (reducción del 24-26% en el AUC y la C_{máx} de midazolam), lo que indica que upadacitinib 30 mg o 45 mg una vez al día puede tener un leve efecto de inducción sobre el CYP3A. En un estudio clínico, el AUC de rosuvastatina y atorvastatina se redujo en un 33% y un 23%, respectivamente, y la C_{máx} de rosuvastatina se redujo en un 23% tras la administración de varias dosis de 30 mg de upadacitinib una vez al día a sujetos sanos.

Upadacitinib no tuvo ningún efecto relevante sobre la C_{máx} de atorvastatina ni sobre la exposición plasmática a orto-hidroxiatorvastatina (principal metabolito activo de

atorvastatina). La administración de varias dosis de upadacitinib 45 mg una vez al día a sujetos sanos dio lugar a un aumento limitado del AUC y la C_{máx} de dextrometorfano (sustrato sensible del CYP2D6) en un 30% y un 35%, respectivamente, lo que indica que upadacitinib 45 mg una vez al día tiene un leve efecto inhibitor en el CYP2D6. No se recomienda ningún ajuste de dosis para los sustratos del CYP3A y CYP2D6, rosuvastatina o atorvastatina si se administran de forma concomitante con upadacitinib.

Upadacitinib no tiene efectos relevantes sobre la exposición plasmática a etinilestradiol, levonorgestrel, metotrexato ni a medicamentos que son sustratos para su metabolización por CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9 o CYP2C19.

Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

En los ensayos clínicos controlados con placebo para artritis reumatoide, artritis psoriásica y espondiloartritis axial, las reacciones adversas notificadas con más frecuencia (≥ 2 % de los pacientes en al menos una de las indicaciones con mayor tasa entre las indicaciones presentadas) con upadacitinib 15 mg fueron infecciones del tracto respiratorio superior (19,5 %), aumento de la creatina fosfoquinasa (CPK) en sangre (8,6 %), aumento de la alanina transaminasa (4,3 %), bronquitis (3,9 %), náuseas (3,5 %), neutropenia (2,8 %), tos (2,2 %), aumento de la aspartato transaminasa (2,2 %) e hipercolesterolemia (2,2 %).

En los ensayos clínicos controlados con placebo de dermatitis atópica, las reacciones adversas notificadas con más frecuencia (≥ 2 % de los pacientes) con upadacitinib 15 mg o 30 mg fueron infección del tracto respiratorio superior (25,4 %), acné (15,1 %), herpes simple (8,4 %), cefalea (6,3 %), CPK en sangre elevada (5,5 %), tos (3,2 %), foliculitis (3,2 %), dolor abdominal (2,9 %), náuseas (2,7 %), neutropenia (2,3 %), pirexia (2,1 %) y gripe (2,1 %).

En los ensayos clínicos de inducción y mantenimiento de colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn controlados con placebo, las reacciones adversas notificadas con más frecuencia (≥ 3 % de los pacientes) con upadacitinib 45 mg, 30 mg o 15 mg fueron infecciones del tracto respiratorio superior (19,9%), pirexia (8,7 %), aumento de la CPK en sangre (7,6%), anemia (7,4 %), cefalea (6,6 %), acné (6,3%), herpes zóster (6,1 %), neutropenia (6,0%), erupción (5,2%), neumonía (4,1 %), hipercolesterolemia (4,0%), bronquitis (3,9 %), aspartato transaminasa elevada (3,9 %), fatiga (3,9 %), foliculitis (3,6 %), alanina transaminasa elevada (3,5 %), herpes simple (3,2%) y gripe (3,2%).

Las reacciones adversas graves más frecuentes fueron infecciones graves (ver sección 4.4).

El perfil de seguridad de upadacitinib en el tratamiento a largo plazo fue en general similar al perfil de seguridad durante el periodo controlado con placebo en todas las indicaciones.

Tabla de reacciones adversas

El siguiente listado de reacciones adversas está basado en la experiencia procedente de los ensayos clínicos. La frecuencia de las reacciones adversas enumeradas a continuación se define con la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$). Las frecuencias que se muestran en la Tabla 3 se basan en la mayor de las tasas de reacciones adversas notificadas con RINVOO en los ensayos clínicos de enfermedad reumatológica (15 mg), dermatitis atópica (15 mg y 30 mg), colitis ulcerosa (15 mg, 30 mg y 45 mg) o enfermedad de Crohn (15 mg, 30 mg y 45 mg). Cuando se observaron diferencias considerables en la frecuencia entre las indicaciones, estas se indican en las leyendas al pie de la tabla.

Tabla 3 Reacciones adversas

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
Infecciones e infestaciones	Infecciones respiratorias de las vías altas (IRVA) ^a	Bronquitis ^{a,b} Herpes zóster ^a Herpes simple ^a Foliculitis GripeInfección del tracto urinario ^{a,h} Neumonía	Candidiasis oral Diverticulitis Sepsis
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluistes y pólipos)		Cáncer de piel no melanoma ^f	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Anemia ^a Neutropenia ^a Linfopenia	

Trastornos del sistema inmunológico		Urticaria ^{c,g}	Reacciones de hipersensibilidad graves ^{a,e}
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Hipercolesterolemia ^{a,b} Hiperlipidemia ^{a,b}	Hipertrigliceridemia
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Tos	
Trastornos gastrointestinales		Dolor abdominal ^{a,d} Náuseas	Perforaciones gastrointestinales ⁱ
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Acné ^{a,c,d,g}	Erupción ^a	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración		Fatiga Pirexia	
Exploraciones complementarias		Aumento de la CPK en sangre Aumento de la ALT ^b Aumento de la AST ^b Aumento de peso ^g	
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea	
^a Presentadas de forma agregada. ^b En los ensayos de dermatitis atópica, la bronquitis, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, ALT elevada y AST elevada fueron poco frecuentes. ^c En los ensayos clínicos de enfermedad reumatológica, el acné fue frecuente y la urticaria poco frecuente. ^d En los ensayos clínicos de colitis ulcerosa, el acné fue frecuente; el dolor abdominal fue menos frecuente para upadacitinib que para placebo. ^e Reacciones de hipersensibilidad graves, incluyendo reacción anafiláctica y angioedema. ^f La mayoría de los acontecimientos se notifican como carcinoma basocelular y carcinoma de células escamosas de la piel. ^g En la enfermedad de Crohn, el acné fue frecuente, y la urticaria y el aumento de peso fueron poco frecuentes. ^h La neumonía fue frecuente en la enfermedad de Crohn y poco frecuente en las demás indicaciones. ⁱ La frecuencia está basada en los ensayos clínicos de enfermedad de Crohn			

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Artritis reumatoide

Infecciones

En ensayos clínicos controlados con placebo con FAMEs de base, la frecuencia de infecciones durante 12/14 semanas en el grupo de upadacitinib 15 mg fue del 27,4% en comparación con el 20,9% en el grupo placebo. En ensayos controlados con metotrexato (MTX), la frecuencia de infecciones durante 12/14 semanas en el grupo de upadacitinib 15 mg en monoterapia fue del 19,5% en comparación con el 24,0% en el grupo de MTX. La tasa global a largo plazo de infecciones correspondiente al grupo de upadacitinib 15 mg en los cinco ensayos clínicos de fase 3 (2 630 pacientes) fue de 93,7 acontecimientos por 100 pacientes-año.

En ensayos clínicos controlados con placebo con FAMEs de base, la frecuencia de infecciones graves durante 12/14 semanas en el grupo de upadacitinib 15 mg fue del 1,2% en comparación con el 0,6% en el grupo placebo. En ensayos controlados con MTX, la frecuencia de infecciones graves durante 12/14 semanas en el grupo de upadacitinib 15 mg en monoterapia fue del 0,6% en comparación con el 0,4% en el grupo de MTX. La tasa global a largo plazo de infecciones graves correspondiente al grupo de upadacitinib 15 mg en los cinco ensayos clínicos de fase 3 fue de 3,8 acontecimientos por 100 pacientes- año. La infección grave más frecuente fue neumonía. La tasa de infecciones graves se mantuvo estable con la exposición a largo plazo.

Infecciones oportunistas (excluyendo tuberculosis)

En ensayos clínicos controlados con placebo con FAMEs de base, la frecuencia de infecciones oportunistas durante 12/14 semanas en el grupo de upadacitinib 15 mg fue del 0,5% en comparación con el 0,3% en el grupo placebo. En los ensayos controlados con MTX, no hubo casos de infecciones oportunistas durante 12/14 semanas en el grupo de upadacitinib 15 mg en monoterapia y representaron el 0,2 % en el grupo de MTX. La tasa global a largo plazo de infecciones oportunistas para el grupo de upadacitinib 15 mg en los cinco ensayos de fase 3 fue de 0,6 acontecimientos por 100 pacientes-año.

La tasa a largo plazo de herpes zóster para el grupo de upadacitinib 15 mg en los cinco ensayos clínicos de fase 3 fue de 3,7 acontecimientos por 100 pacientes-año. La mayoría de los acontecimientos de herpes zóster conllevó la presencia de un único dermatoma y no fueron graves.

Elevación de las transaminasas hepáticas

En los ensayos controlados con placebo con FAMES de base, durante un periodo de hasta 12/14 semanas, se observó un aumento de la alanina transaminasa (ALT) y la aspartato transaminasa (AST) ≥ 3 x límite superior normal (LSN) en al menos una medición en el 2,1% y el 1,5% de los pacientes tratados con upadacitinib 15 mg, en comparación con el 1,5% y el 0,7%, respectivamente, de los pacientes tratados con placebo. La mayoría de los casos de elevación de las transaminasas hepáticas fueron asintomáticos y transitorios.

En los ensayos controlados con MTX, durante un periodo de hasta 12/14 semanas, se observó un aumento de la ALT y la AST ≥ 3 x LSN en al menos una medición en el 0,8% y el 0,4% de los pacientes tratados con upadacitinib 15 mg, en comparación con el 1,9% y el 0,9%, respectivamente, de los pacientes tratados con MTX.

Las características y la incidencia de la elevación de ALT/AST permanecieron estables en el tiempo incluido en los estudios de extensión a largo plazo.

Elevación de lípidos

El tratamiento con upadacitinib 15 mg se asoció con aumentos en los niveles de lípidos, incluyendo colesterol total, triglicéridos, colesterol LDL y colesterol HDL. No hubo cambio en la proporción LDL/HDL.

Las elevaciones se observaron a las 2 y las 4 semanas de tratamiento y se mantuvieron estables con el tratamiento a largo plazo. Entre los pacientes de los ensayos controlados con valores iniciales por debajo de los límites especificados, se observó que las siguientes frecuencias de pacientes aumentaban por encima de los límites especificados en al menos una ocasión durante 12/14 semanas (incluyendo los pacientes que presentaron un valor elevado aislado):

- **Colesterol total $\geq 5,17$ mmol/l (200 mg/dl): 62% vs. 31%, en los grupos de upadacitinib 15 mg y placebo, respectivamente.**
- **Colesterol LDL $\geq 3,36$ mmol/l (130 mg/dl): 42% vs. 19%, en los grupos de upadacitinib 15 mg y placebo, respectivamente.**

Página 72 de 128

Acta No. 05 de 2024 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-1629

- **Colesterol HDL $\geq 1,03$ mmol/l (40 mg/dl): 89% vs. 61%, en los grupos de upadacitinib 15 mg y placebo, respectivamente.**
- **Triglicéridos $\geq 2,26$ mmol/l (200 mg/dl): 25% vs. 15%, en los grupos de upadacitinib 15 mg y placebo, respectivamente.**

Creatina fosfoquinasa

En ensayos controlados con placebo con FAMEs de base, de hasta 12/14 semanas, se observaron aumentos en los valores de CPK. Se notificó un aumento de la CPK de > 5 x el límite superior normal (LSN) en el 1,0% y el 0,3% de los pacientes durante 12/14 semanas en los grupos de upadacitinib 15 mg y placebo, respectivamente. La mayoría de las elevaciones >5 x el LSN fueron transitorias y no requirieron la suspensión del tratamiento. Los valores medios de la CPK aumentaron en 4 semanas con un incremento medio de 60 U/l a las 12 semanas y, posteriormente, se mantuvieron estables en un valor aumentado, incluido con la prolongación del tratamiento.

Neutropenia

En los ensayos controlados con placebo con FAMEs de base, durante un periodo de hasta 12/14 semanas, se redujo el recuento de neutrófilos por debajo de 1×10^9 células/l en al menos una medición en el 1,1% y $< 0,1\%$ de los pacientes de los grupos de upadacitinib 15 mg y de placebo, respectivamente. En los ensayos clínicos, el tratamiento se interrumpió en respuesta a un RAN $< 1 \times 10^9$ células/l (ver sección 4.2). Los recuentos medios de neutrófilos descendieron durante 4-8 semanas. Este descenso en el recuento de neutrófilos permaneció estable en el tiempo en un valor inferior al valor basal, incluido con la prolongación del tratamiento.

Artritis psoriásica

En general, el perfil de seguridad observado en pacientes con artritis psoriásica activa tratados con upadacitinib 15 mg fue consistente con el perfil de seguridad observado en pacientes con artritis reumatoide. Se observó una tasa de infecciones graves más alta (2,6 acontecimientos por 100 pacientes-año y 1,3 acontecimientos por 100 pacientes-año, respectivamente) y elevación de las transaminasas hepáticas (elevación de ALT de grado 3 y tasas más altas del 1,4% y el 0,4%, respectivamente) en pacientes tratados con upadacitinib en combinación con MTX comparado con los pacientes tratados con monoterapia.

Espondiloartritis axial

En general, el perfil de seguridad observado en pacientes con espondiloartritis axial activa tratados con upadacitinib 15 mg fue consistente con el perfil de seguridad observado en pacientes con artritis reumatoide. No se identificaron nuevos hallazgos de seguridad.

Dermatitis atópica

Infecciones

En el periodo controlado con placebo de los ensayos clínicos, la frecuencia de infecciones durante 16 semanas en los grupos de upadacitinib 15 mg y 30 mg fue del 39% y del 43% en comparación con el 30% en el grupo placebo, respectivamente. La tasa a largo plazo de infecciones correspondiente a los grupos de upadacitinib 15 mg y 30 mg fue de 98,5 y 109,6 acontecimientos por 100 pacientes-año, respectivamente.

En ensayos clínicos controlados con placebo, la frecuencia de infecciones graves durante 16 semanas en los grupos de upadacitinib 15 mg y 30 mg fue del 0,8% y el 0,4% en comparación con el 0,6% en el grupo placebo, respectivamente. La tasa a largo plazo de infecciones graves correspondiente a los grupos de upadacitinib 15 mg y 30 mg fue de 2,3 y 2,8 acontecimientos por 100 pacientes-año.

Infecciones oportunistas (excluyendo la tuberculosis)

En el periodo controlado con placebo de los ensayos clínicos, todos los casos de infecciones oportunistas (excluyendo la TB y el herpes zóster) notificados fueron de eczema herpético. La frecuencia de eczema herpético durante 16 semanas en los grupos de upadacitinib 15 mg y 30 mg fue del 0,7% y el 0,8% en comparación con el 0,4% en el grupo placebo, respectivamente. La tasa a largo plazo de eczema herpético correspondiente a los grupos de upadacitinib 15 mg y 30 mg fue de 1,6 y 1,8 acontecimientos por 100 pacientes-año, respectivamente. Se notificó un caso de candidiasis esofágica con upadacitinib 30 mg.

La tasa a largo plazo de herpes zóster correspondiente a los grupos de upadacitinib 15 mg y 30 mg fue de 3,5 y 5,2 acontecimientos por 100 pacientes-año, respectivamente. La mayoría de los acontecimientos de herpes zóster conllevó la presencia de un único dermatoma y no fueron graves.

Anomalías analíticas

Los cambios dependientes de la dosis en la ALT elevada y/o la AST elevada ($\geq 3 \times$ LSN), los parámetros lipídicos, los valores de CPK ($> 5 \times$ LSN) y la neutropenia ($RAN < 1 \times 10^9$ células/l) asociados con el tratamiento con upadacitinib fueron similares a los observados en los ensayos clínicos de enfermedad reumatológica.

En los estudios de dermatitis atópica se observaron pequeños aumentos en el colesterol LDL después de la semana 16.

Colitis ulcerosa

En general, el perfil global de seguridad observado en pacientes con colitis ulcerosa fue consistente con el observado en pacientes con artritis reumatoide.

Se observó una tasa mayor de herpes zóster con un periodo de tratamiento de inducción de 16 semanas frente a 8 semanas.

Infecciones

En los estudios durante 8 semanas en el grupo de upadacitinib 45 mg en comparación con el grupo placebo fue del 20,7% y 17,5%, respectivamente. En el estudio de mantenimiento controlado con placebo, la frecuencia de infecciones durante 52 semanas en los grupos de upadacitinib 15 mg y 30 mg fue del 38,4% y 40,6%, respectivamente, en comparación con el 37,6% en el grupo placebo. La tasa de infecciones a largo plazo de upadacitinib 15 mg y 30 mg fue de 73,8 y 82,6 acontecimientos por 100 pacientes-año, respectivamente.

En los estudios de inducción controlados con placebo, la frecuencia de infecciones graves durante 8 semanas tanto en el grupo de upadacitinib 45 mg como en el de placebo fue del 1,3%. No se observaron otras infecciones graves durante la extensión de la inducción de 8 semanas con upadacitinib 45 mg. En el estudio de mantenimiento controlado con placebo, la frecuencia de infecciones graves durante 52 semanas en los grupos de upadacitinib 15 mg y 30 mg fue del 3,2% y 2,4%, respectivamente, en comparación con el 3,3% en el grupo placebo. La tasa de infecciones graves a largo plazo de los grupos de upadacitinib 15 mg y 30 mg fue de 4,1 y 3,9 acontecimientos por 100 pacientes-año respectivamente. La infección grave notificada con más frecuencia en las fases de inducción y mantenimiento fue neumonía por COVID- 19.

Infecciones oportunistas (excluyendo tuberculosis)

En los estudios de inducción controlados con placebo durante 8 semanas, la frecuencia de infección oportunista (excluyendo tuberculosis y herpes zóster) en el grupo de upadacitinib 45 mg fue del 0,4% y del 0,3% en el grupo placebo. No se observaron otras infecciones oportunistas (excluyendo tuberculosis y herpes zóster) durante la extensión de la inducción de 8 semanas con upadacitinib 45 mg. En el estudio de mantenimiento controlado con placebo durante 52 semanas, la frecuencia de infecciones oportunistas (excluyendo tuberculosis y herpes zóster) en los grupos de upadacitinib 15 mg y 30 mg fue del 0,8% y 0,4%, respectivamente, en comparación con el 0,8% en el grupo placebo. La tasa de infecciones oportunistas a largo plazo (excluyendo tuberculosis y herpes zóster) para los grupos de upadacitinib 15 mg y 30 mg fue de 0,6 y 0,3 acontecimientos por 100 pacientes-año, respectivamente.

En los estudios de inducción controlados con placebo durante 8 semanas, la frecuencia de herpes zóster en el grupo de upadacitinib 45 mg fue del 0,6% y del 0% en el grupo placebo. La frecuencia de herpes zóster fue del 3,9% durante el tratamiento de 16 semanas con upadacitinib 45 mg. En el estudio de mantenimiento controlado con placebo durante 52 semanas, la frecuencia de herpes zóster en los grupos de upadacitinib 15 mg y 30 mg fue del 4,4% y 4,0%, respectivamente, en comparación con el 0% en el grupo placebo. La tasa de herpes zóster a largo plazo para los grupos de upadacitinib 15 mg y 30 mg fue de 5,7 y 6,3 acontecimientos por 100 pacientes-año, respectivamente.

Anomalías analíticas

En los ensayos clínicos de inducción y de mantenimiento, los cambios en las pruebas analíticas en la ALT elevada o AST elevada ($\geq 3 \times \text{LSN}$), los valores de CPK ($> 5 \times \text{LSN}$) y neutropenia ($\text{RAN} < 1 \times 10^9$ células/l) asociados con el tratamiento con upadacitinib por lo general fueron similares a los observados en los ensayos clínicos de enfermedad reumatológica y dermatitis atópica. Se observaron cambios dependientes de la dosis para estos parámetros analíticos asociados con el tratamiento con upadacitinib 15 mg y 30 mg.

En los estudios de inducción controlados con placebo por un periodo de hasta 8 semanas, se produjeron descensos en los recuentos de linfocitos inferiores a $0,5 \times 10^9$ células/l en al menos una medición en el 2,0% y 0,8% de los pacientes en los grupos con upadacitinib 45 mg y placebo, respectivamente. En los estudios de mantenimiento controlados con placebo durante un periodo de hasta 52 semanas, se produjeron descensos en los recuentos de linfocitos inferiores a $0,5 \times 10^9$ células/l en al menos una medición en el 1,6%, 0,8% y 0,8% de los pacientes en los grupos con upadacitinib 15 mg, 30 mg y placebo, respectivamente. En los ensayos clínicos, el tratamiento se interrumpió en respuesta a un

$RAL < 0,5 \times 10^9$ células/l (ver sección 4.2). No se observaron cambios medios relevantes en los recuentos de linfocitos durante el tratamiento con upadacitinib a lo largo del tiempo.

Las elevaciones en los parámetros lipídicos se observaron en la semana 8 de tratamiento con upadacitinib 45 mg y en general se mantuvieron estables con un tratamiento más prolongado con upadacitinib 15 mg y 30 mg. Entre los pacientes en los estudios de inducción controlados con placebo con valores basales por debajo de los límites especificados, se observó que los siguientes porcentajes de pacientes presentaron elevaciones por encima de los límites especificados en al menos una ocasión durante 8 semanas (incluyendo los pacientes que presentaron un valor elevado aislado):

- Colesterol total $\geq 5,17$ mmol/l (200 mg/dl): 49% vs. 11%, en los grupos de upadacitinib 45 mg y placebo, respectivamente.
- Colesterol LDL $\geq 3,36$ mmol/l (130 mg/dl): 27% vs. 9%, en los grupos de upadacitinib 45 mg y placebo, respectivamente.
- Colesterol HDL $\geq 1,03$ mmol/l (40 mg/dl): 79% vs. 36%, en los grupos de upadacitinib 45 mg y placebo, respectivamente.
- Triglicéridos $\geq 2,26$ mmol/l (200 mg/dl): 6% vs. 4% en los grupos de upadacitinib 45 mg y placebo, respectivamente.

Enfermedad de Crohn

En general, el perfil de seguridad observado en pacientes con enfermedad de Crohn tratados con upadacitinib fue consistente con el perfil de seguridad conocido de upadacitinib.

Infecciones graves

En los estudios de inducción controlados con placebo, la frecuencia de infecciones graves durante 12 semanas en el grupo de upadacitinib 45 mg y en el de placebo fue del 1,9 % y 1,7 %, respectivamente. En el estudio de mantenimiento controlado con placebo, la frecuencia de infecciones graves durante 52 semanas en los grupos de upadacitinib 15 mg y 30 mg fue del 3,2 % y 5,7 %, respectivamente, en comparación con el 4,5 % en el grupo de placebo. La tasa a largo plazo de infecciones graves para los grupos de upadacitinib 15 mg y 30 mg en pacientes que respondieron a upadacitinib 45 mg como tratamiento de inducción fue de 5,1 y 7,3 acontecimientos por 100 pacientes-año, respectivamente. Las infecciones graves notificadas con

Página 77 de 128

Acta No. 05 de 2024 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-1629

mayor frecuencia en los estudios de inducción y mantenimiento fueron las infecciones gastrointestinales.

Perforaciones gastrointestinales

Durante el periodo controlado con placebo en los ensayos clínicos de inducción de fase 3, se notificó perforación gastrointestinal en 1 paciente (0,1%) tratado con upadacitinib 45 mg y en ningún paciente con placebo durante 12 semanas. Entre todos los pacientes tratados con upadacitinib 45 mg (n=938) durante los estudios de inducción, se notificó perforación gastrointestinal en 4 pacientes (0,4%).

En el periodo controlado con placebo a largo plazo, se notificó perforación gastrointestinal en 1 paciente de cada grupo tratado con placebo (0,7 por 100 pacientes-año), upadacitinib 15 mg (0,4 por 100 pacientes-año), y upadacitinib 30 mg (0,4 por 100 pacientes-año). Entre todos los pacientes que recibieron el tratamiento de rescate con upadacitinib 30 mg (n=336), se notificó perforación gastrointestinal en 3 pacientes (0,8 por 100 pacientes-año) a lo largo del tratamiento a largo plazo.

Anomalías analíticas

En los ensayos clínicos de inducción y de mantenimiento, los cambios en las pruebas analíticas en la ALT elevada o AST elevada (≥ 3 x LSN), los valores de CPK (>5 x LSN), la neutropenia

(RAN $<1 \times 10^9$ células/l) y los parámetros lipídicos asociados con el tratamiento con upadacitinib por lo general fueron similares a los observados en los ensayos clínicos de enfermedad reumatológica, dermatitis atópica y colitis ulcerosa. Se observaron cambios dependientes de la dosis para estos parámetros analíticos asociados con el tratamiento con upadacitinib 15 mg y 30 mg.

En los estudios de inducción controlados con placebo por un periodo de hasta 12 semanas, se produjeron descensos en los recuentos de linfocitos inferiores a $0,5 \times 10^9$ células/l en al menos una medición en el 2,2 % y 2,0 % de los pacientes en los grupos con upadacitinib 45 mg y placebo, respectivamente. En el estudio de mantenimiento controlado con placebo durante un periodo de hasta 52 semanas, se produjeron descensos en los recuentos de linfocitos inferiores a $0,5 \times 10^9$ células/l en al menos una medición en el 4,6 %, 5,2 % y 1,8 % de los pacientes en los grupos con upadacitinib 15 mg, 30 mg y placebo, respectivamente. En los ensayos clínicos, el tratamiento se interrumpió en respuesta a un RAL $<0,5 \times 10^9$ células/l (ver sección

4.2). No se observaron cambios medios relevantes en los recuentos de linfocitos durante el tratamiento con upadacitinib a lo largo del tiempo.

En los estudios de inducción controlados con placebo por un periodo de hasta 12 semanas, se produjeron descensos en la concentración de hemoglobina por debajo de 8 g/dl en al menos una medición en el 2,7 % y 1,4 % de los pacientes en los grupos con upadacitinib 45 mg y placebo, respectivamente. En el estudio de mantenimiento controlado con placebo durante un periodo de hasta 52 semanas, se produjeron descensos en la concentración de hemoglobina por debajo de 8 g/dl en al menos una medición en el 1,4 %, 4,4 % y 2,8 % de los pacientes en los grupos con upadacitinib 15 mg, 30 mg y placebo, respectivamente. En los ensayos clínicos, el tratamiento se interrumpió en respuesta a una Hb <8 g/dl (ver sección 4.2). No se observaron cambios medios relevantes en la concentración de hemoglobina durante el tratamiento con upadacitinib a lo largo del tiempo.

Pacientes de edad avanzada

En base a los datos limitados en pacientes con dermatitis atópica de 65 años de edad y mayores, hubo una mayor tasa de reacciones adversas en general con la dosis de 30 mg de upadacitinib, en comparación con la dosis de 15 mg.

En base a los datos limitados en pacientes con colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn de 65 años de edad y mayores, hubo una mayor tasa de reacciones adversas en general con la dosis de 30 mg de upadacitinib, en comparación con la dosis de 15 mg con el tratamiento de mantenimiento (ver sección 4.4).

Población pediátrica

Un total de 343 adolescentes de 12 a 17 años de edad con dermatitis atópica fueron tratados en los ensayos de fase 3, de los cuales 167 fueron expuestos a la dosis de 15 mg. El perfil de seguridad de upadacitinib 15 mg en adolescentes fue similar al de adultos. La seguridad y eficacia de la dosis de 30 mg en adolescentes todavía está en investigación.

Sobredosis

En los ensayos clínicos upadacitinib se administró en liberación prolongada una vez al día hasta en dosis equivalentes en el AUC a 60 mg. Las reacciones adversas fueron comparables a las observadas en dosis más bajas y no se identificaron toxicidades específicas. Aproximadamente el 90% de upadacitinib en la circulación sistémica se

elimina en las 24 horas posteriores a la dosis (en el intervalo de dosis evaluado en los ensayos clínicos). En caso de sobredosis, se recomienda vigilar al paciente en busca de signos y síntomas de reacciones adversas. Los pacientes que desarrollen reacciones adversas deben recibir un tratamiento adecuado.

La Sala recuerda al interesado actualizar IPP e inserto apegado al presente concepto.

3.4.1.5. RINVOQ®

Expediente: 20178268
Radicado 20221013512 / 20231227948
Fecha: 25/08/2023
Interesado: AbbVie S.A.S

Composición:

Cada tableta de liberación prolongada contiene 15 mg de Upadacitinib.

Forma farmacéutica: Tableta de liberación de prolongada

Indicaciones: (Del Registro)

Rinvoq está indicado para el tratamiento de la artritis reumatoide activa de moderada a grave en pacientes adultos con respuesta insuficiente o intolerancia a uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARMES), ya sea en monoterapia o en combinación con Metotrexato.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes Tuberculosis (TB) activa o infecciones graves activas Insuficiencia hepática grave
Embarazo

Solicitud: Recurso por el cual los interesados solicitan a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos (SEMNNIMB) de la Comisión Revisora se REVOQUE en todas sus partes Resolución No. 2023037521 DE 15 de agosto de 2023, del acta No. 13 DE 2022, numeral 3.4.1.1. y en su lugar se proceda a estudiar de fondo, en cumplimiento de los términos legales, la respuesta al Auto de requerimiento.

Una vez evaluada la respuesta al Auto emitir una decisión de fondo como resultado de la evaluación que haga el INVIMA de la información presentada por AbbVie SAS dentro de los términos correspondientes de este recurso. Realizar la evaluación del expediente en su totalidad incluyendo la información complementaria según los requerimientos emitidos por el Instituto y a los cuales no se les ha dado el trámite correspondiente, por lo que el expediente sigue sin tener una evaluación técnica, científica y legal apropiada.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante radicados 20221013512 / 20231227948 se presenta recurso de reposición para que “se REVOQUE en todas sus partes Resolución No. 2023037521 de 15 de agosto de 2023, del acta No. 13 de 2022, numeral 3.4.1.1. y en su lugar se proceda a estudiar de fondo, en cumplimiento de los términos legales, la respuesta al Auto de requerimiento”, para el principio activo Upadactitinib RINVOQ en presentación tableta de liberación prolongada contiene 15 mg (Rinvoq) en la indicación “tratamiento de adultos y adolescentes de 12 años o mayores, con dermatitis atópica moderada a severa que son candidatos a terapia sistémica”; así mismo, solicita, aprobación de inserto allegado mediante radicado 20221284591. El concepto inicial emitido en Acta No. 13 de 2022 SEMNNIMB, numeral 3.4.1.1. recomendó requerir “... Los estudios incluyeron pacientes en quienes había fracasado la terapia tópica y habían requerido terapia sistémica en los últimos 6 meses, 3 estudios fueron comparativos con placebo y 1 con dupilumab, los estudios comparados con placebo incluyeron un poco más de 300 pacientes entre 12 y 17 años y se encuentran en desarrollo. Los estudios muestran una mejora consistente en la evaluación del Área de Eczema e Índice de Severidad (EASI-75%) y de otros desenlaces, en 2 de los estudios se presenta seguimiento de 52 semanas. La Sala solicita al interesado que presente información clínica adicional en el grupo de pacientes de 12 a 17 años con un mayor número de pacientes y tiempo de seguimiento, dado que se espera un tratamiento a largo plazo y actualmente existen dudas sobre la seguridad del grupo de medicamentos inhibidores de Janus quinasa (JAK), en relación con el incremento de mortalidad, cáncer y eventos cardiovasculares. La Sala solicita al interesado que presente los resultados de eficacia y seguridad de los estudios discriminando los pacientes candidatos a terapia sistémica de aquellos que habían recibido tratamiento sistémico previo.”

El interesado allega información clínica adicional de los sujetos adolescentes (de 12 a 17 años de edad) con dermatitis atópica (AD) moderada a severa, en los estudios M16-045, M16- 047 y M18-891 en forma de informes actualizados (CSR) a largo plazo hasta la fecha límite en la semana 76. De igual forma adjunta resumen actualizado del

estudio M17-377 exclusivo para Japón con resultados finales de 3 años de seguimiento en adultos y adolescentes jóvenes.

Los criterios de valoración principales fueron la proporción de sujetos que lograron: 1) al menos una reducción del 75% del Índice de área y gravedad del eccema (EASI 75) con respecto al valor basal en la semana 16 y 2) Evaluación Global del Investigador Validada para la Dermatitis Atópica (vIGA-AD) de 0/1 (claro o casi claro) con al menos dos grados de reducción con respecto al valor basal en la semana 16.

En la siguiente tabla se aprecian los resultados integrados de eficacia de los estudios mencionados en la semana 16 y 76.

Tabla 2. Resumen de la eficacia de upadacitinib en adolescentes con AD en la semana 16 y en la semana 76 (estudios M16-045, M18-891, y M16-047)

Estudio	Estudio M16-045 (población ITT_A) ^a		Estudio M18-891 (población ITT_A) ^a		Estudio M16-047 (población ITT_A) ^a	
	UPA 15 mg	UPA 30 mg	UPA 15 mg	UPA 30 mg	UPA 15 mg + TCS	UPA 30 mg + TCS
Semana 16, % de sujetos con respuesta (IC del 95 %)^b						
N	64	64	56	55	58	59
vIGA-AD 0/1 ^c	46.9 (34.6, 59.1)	64.1 (52.3, 75.8)	46.4 (33.4, 59.5)	65.5 (52.9, 78.0)	41.4 (28.7, 54.1)	67.8 (55.9, 79.7)
EASI 75 ^d	75.0 (64.4, 85.6)	78.1 (68.0, 88.3)	71.4 (59.6, 83.3)	81.8 (71.6, 92.0)	67.2 (55.2, 79.3)	84.7 (75.6, 93.9)
EASI 90 ^e	48.4 (36.2, 60.7)	67.2 (55.7, 78.7)	50.0 (36.9, 63.1)	69.1 (56.9, 81.3)	51.7 (38.9, 64.6)	74.6 (63.5, 85.7)
N	52	58	48	54	51	48
NRS del peor prurito (≥ 4 - punto de mejoría) ^f	59.6 (46.3, 73.0)	60.3 (47.8, 72.9)	43.8 (29.7, 57.8)	63.0 (50.1, 75.8)	54.9 (41.2, 68.6)	62.5 (48.8, 76.2)
Semana 76, % de sujetos con respuesta (IC del 95 %)^b						
N	47	56	45	47	49	52
vIGA-AD 0/1 ^c	63.8 (50.1, 77.6)	82.1 (72.1, 92.2)	62.2 (48.1, 76.4)	76.6 (64.5, 88.7)	53.1 (39.1, 67.0)	63.5 (50.4, 76.5)
EASI 75 ^d	89.4 (80.5, 98.2)	96.4 (91.6, 100.0)	84.4 (73.9, 95.0)	93.6 (86.6, 100.0)	87.8 (78.6, 96.9)	82.7 (72.4, 93.0)
EASI 90 ^e	72.3 (59.6, 85.1)	85.7 (76.5, 94.9)	55.6 (41.0, 70.1)	80.9 (69.6, 92.1)	57.1 (43.3, 71.0)	71.2 (58.8, 83.5)
N	46	54	43	46	48	47
NRS del peor prurito (≥ 4 - punto de mejoría) ^f	60.9 (46.8, 75.0)	74.1 (62.4, 85.8)	53.5 (38.6, 68.4)	73.9 (61.2, 86.6)	60.4 (46.6, 74.3)	68.1 (54.8, 81.4)

Tomado del documento presentado por el interesado

“Los resultados de eficacia vIGA-AD 0/1, EASI 75, EASI 90 y NRS del peor prurito (≥ 4 - punto de mejoría), se mantuvieron favorablemente, aunque con tendencia a disminuir a partir de la semana 56.

Con respecto a los aspectos de seguridad, a la semana 76 en los estudios fase III, hacían parte de los estudios fase III 267 sujetos adolescentes en el grupo de upadacitinib 15 mg y 272 sujetos adolescentes en el grupo de upadacitinib 30 mg con 499.0 y 532.8 años-paciente de exposición, respectivamente. Entre estos sujetos adolescentes, el 84 % (223/267) y el 48 % (127/267) del grupo de upadacitinib 15 mg se trató por al menos 1 y 2 años, respectivamente. De forma similar, el 89 % (243/272) y el 50 % (136/272) del grupo de upadacitinib 30 mg se trató por al menos 1 y 2 años, respectivamente.

Los resultados en las dosis de UPOA 15 mg y 30 mg, se presentaron: aumento de CPK 8.4% vs 10.9%, trastorno hepático 5.0% vs 2.8%, infecciones serias en 2.8% vs 1.7%, herpes zoster 1.4% vs 3.2%, neutropenia 2.2% vs 4.3%, anemia 3.2% vs 0.8%, respectivamente”.

Al segundo interrogante, sobre presentación de análisis de resultados de eficacia y seguridad, en el que se diferencien los pacientes que son candidatos para la terapia sistémica y los pacientes que recibieron tratamiento sistémico previo, el interesado responde que según la guía europea (EuroGuiDerm 2022) sobre el eccema atópico, se considera necesario un tratamiento sistémico del eccema atópico si los signos y síntomas de éste no se pueden controlar lo suficiente con tratamientos tópicos adecuados y terapia de luz UV. Agrega, además que los agentes inmunomoduladores sistémicos convencionales tienen una eficacia variable y la mayoría no se pueden utilizar a largo plazo debido a su toxicidad acumulada (glucocorticoides orales, ciclosporina) o no están aprobados para su uso en la dermatitis atópica (azatioprina, metotrexato, micofenolato mofetilo).

Con base en la respuesta allegada, la Sala considera que ha dado respuesta satisfactoria y recomienda aprobar la ampliación de indicación en el siguiente sentido:

Dermatitis atópica:

RINVOQ está indicado para el tratamiento de adultos y pacientes pediátricos a partir de 12 años de edad con dermatitis atópica refractaria de moderada a severa cuya enfermedad no se controla adecuadamente con otros medicamentos sistémicos, incluidos los biológicos, o cuando el uso de esas terapias no sean toleradas o estén contraindicadas.

Página 83 de 128

Acta No. 05 de 2024 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-1629

- Limitaciones de uso: No se recomienda el uso de RINVOQ en combinación con otros inhibidores de JAK inmunomoduladores biológicos u otros inmunosupresores.

Recomienda aprobar la información farmacológica así:

Indicaciones:

Artritis reumatoide

RINVOQ está indicado para el tratamiento de la artritis reumatoide activa de moderada a grave en pacientes adultos con respuesta inadecuada o intolerancia a uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMES) y un inhibidor del factor de necrosis tumoral (TNF). RINVOQ se puede utilizar en monoterapia o en combinación con metotrexato.

Artritis psoriásica

RINVOQ está indicado para el tratamiento de la artritis psoriásica activa en pacientes adultos con respuesta inadecuada o intolerancia a uno o más FAMES y un inhibidor del factor de necrosis tumoral (TNF). RINVOQ se puede utilizar en monoterapia o en combinación con metotrexato.

Espondiloartritis axial

Espondiloartritis axial no radiográfica (EspAax-nr)

RINVOQ está indicado para el tratamiento de la espondiloartritis axial no radiográfica activa en pacientes adultos con signos objetivos de inflamación como indica la proteína C-reactiva elevada (PCR) y/o imagen por resonancia magnética (RM), con respuesta inadecuada a fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y un inhibidor del factor de necrosis tumoral (TNF).

Espondilitis anquilosante (EA, espondiloartritis axial radiográfica)

RINVOQ está indicado para el tratamiento de la espondilitis anquilosante activa en pacientes adultos con respuesta inadecuada al tratamiento convencional y un inhibidor del factor de necrosis tumoral (TNF).

Colitis ulcerosa

RINVOQ está indicado para el tratamiento de la colitis ulcerosa activa de moderada a grave en pacientes adultos con respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia al tratamiento convencional o a un fármaco biológico, incluido un inhibidor del factor de necrosis tumoral (TNF).

Dermatitis atópica:

RINVOQ está indicado para el tratamiento de adultos y pacientes pediátricos a partir de 12 años de edad con dermatitis atópica refractaria de moderada a severa cuya enfermedad no se controla adecuadamente con otros medicamentos sistémicos, incluidos los biológicos, o cuando el uso de esas terapias no sean toleradas o esten contraindicadas.

- Limitaciones de uso: No se recomienda el uso de RINVOQ en combinación con otros inhibidores de JAK inmunomoduladores biológicos u otros inmunosupresores.

Posología

Artritis reumatoide, artritis psoriásica y espondiloartritis axial

La dosis recomendada de upadacitinib es de 15 mg una vez al día.

Se debe considerar la suspensión del tratamiento en pacientes con espondiloartritis axial que no han mostrado respuesta clínica a las 16 semanas de tratamiento. Algunos pacientes con respuesta de inicio parcial pueden mejorar posteriormente con un tratamiento continuado de más de 16 semanas.

Colitis ulcerosa

Inducción

La dosis de inducción recomendada de upadacitinib es de 45 mg una vez al día durante 8 semanas. En los pacientes que no logren un beneficio terapéutico adecuado en la semana 8, se puede continuar con upadacitinib 45 mg una vez al día durante 8 semanas más. Se debe interrumpir el tratamiento con upadacitinib en los pacientes que no muestren beneficio terapéutico en la semana 16.

Mantenimiento

La dosis de mantenimiento recomendada de upadacitinib es de 15 mg o 30 mg una vez al día en función de la situación clínica de cada paciente:

- Una dosis de 15 mg se recomienda para pacientes que presentan un mayor riesgo de TEV, MACE y neoplasia maligna.

- Una dosis de 30 mg una vez al día puede ser apropiada para algunos pacientes, como los que presentan una carga de enfermedad elevada o que requieren un tratamiento de inducción de 16 semanas que no presentan un mayor riesgo de TEV, MACE y neoplasia maligna o que no muestran un beneficio terapéutico adecuado con la dosis de 15 mg una vez al día.
- Se debe usar la dosis efectiva más baja para mantener la respuesta.

Para los pacientes de 65 años de edad y mayores, la dosis recomendada es de 15 mg una vez al día.

En los pacientes que hayan respondido al tratamiento con upadacitinib, los corticosteroides se pueden reducir y/o suspender según la práctica clínica habitual.

Dermatitis atópica

Adultos

La dosis recomendada de upadacitinib es de 15 mg o 30 mg una vez al día en función de la situación clínica de cada paciente.

- Una dosis de 15 mg se recomienda para los pacientes que presentan un mayor riesgo de tromboembolismo venoso (TEV), acontecimientos adversos cardiovasculares mayores (MACE) y neoplasia maligna.
- Una dosis de 30 mg una vez al día puede ser apropiada para los pacientes con una carga de enfermedad elevada que no presentan un mayor riesgo de TEV, MACE y neoplasia maligna o pacientes con respuesta inadecuada a la dosis de 15 mg una vez al día.
- Se debe usar la dosis efectiva más baja para mantener la respuesta.

Pacientes de edad avanzada

Para los pacientes de 65 años de edad y mayores, la dosis recomendada es de 15 mg una vez al día.

Adolescentes (de 12 a 17 años de edad)

La dosis recomendada de upadacitinib para adolescentes que pesen al menos 40 kg es de 15 mg una vez al día.

Niños menores de 12 años

No se ha establecido la seguridad y eficacia de RINVOQ en niños con dermatitis atópica menores de 12 años de edad. No se dispone de datos.

Tratamientos tópicos concomitantes

Upadacitinib se puede utilizar con o sin corticoesteroides tópicos. Se pueden utilizar inhibidores tópicos de la calcineurina en zonas sensibles como la cara, el cuello y las áreas intertriginosas y genitales.

Se debe considerar la interrupción del tratamiento con upadacitinib en los pacientes que no muestren beneficio terapéutico después de 12 semanas de tratamiento.

Insuficiencia renal

No se requiere un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Los datos sobre el uso de upadacitinib en pacientes con insuficiencia renal grave son limitados. Upadacitinib se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia renal grave y la dosis recomendada es de 15 mg una vez al día.

No se ha estudiado el uso de upadacitinib en pacientes con enfermedad renal en fase terminal y, por lo tanto, no se recomienda su uso en estos pacientes.

Insuficiencia hepática

No se requiere un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A) o moderada (Child-Pugh B). Upadacitinib no se debe usar en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C).

Interacciones

Para los pacientes con colitis ulcerosa en tratamiento con inhibidores potentes de citocromo P450 (CYP) 3A4 (p. ej., ketoconazol, claritromicina), la dosis de inducción recomendada es de 30 mg una vez al día y la dosis de mantenimiento recomendada es de 15 mg una vez al día.

Inicio de la dosis

El tratamiento no se debe iniciar en pacientes con un recuento absoluto de linfocitos (RAL) que sea $< 0,5 \times 10^9$ células/l, un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) que sea $< 1 \times 10^9$ células/l o con niveles de hemoglobina (Hb) que sean < 8 g/dl.

Dosis olvidada

Si se olvida una dosis de RINVOQ, y faltan más de 10 horas hasta la siguiente dosis programada, aconseje al paciente que tome una dosis lo antes posible y luego tome la siguiente dosis a la hora habitual. Si se olvida una dosis y faltan menos de 10 horas hasta la siguiente dosis programada, aconseje al paciente que se salte la dosis olvidada y tome sólo una dosis única como de costumbre al día siguiente. Aconseje al paciente que no duplique la dosis para compensar la dosis omitida.

Página 87 de 128

Acta No. 05 de 2024 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-1629

Interrupción de la dosis

Si el paciente presenta una infección grave, se debe interrumpir el tratamiento hasta que la infección esté controlada.

La interrupción de la administración puede ser necesaria para el control de anomalías analíticas, como se describe en la tabla 1.

Tabla 1 Pruebas analíticas y guía de seguimiento

Prueba analítica	Acción	Guía de seguimiento
Recuento absoluto de neutrófilos (RAN)	Se debe interrumpir el tratamiento si el RAN es $< 1 \times 10^9$ células/l y se puede reanudar una vez que el RAN vuelva a estar por encima de este valor	Evaluar al inicio y antes de que transcurran 12 semanas desde el inicio del tratamiento. Posteriormente, evaluar según el control individual del paciente.
Recuento absoluto de linfocitos (RAL)	Se debe interrumpir el tratamiento si el RAL es $< 0,5 \times 10^9$ células/l y se puede reanudar una vez que el RAL vuelva a estar por encima de este valor	
Hemoglobina (Hb)	Se debe interrumpir el tratamiento si la Hb es < 8 g/dl y se puede reanudar una vez que la Hb vuelva a estar por encima de este valor	
Transaminasas hepáticas	Se debe interrumpir temporalmente el tratamiento si se sospecha daño hepático inducido por medicamentos	Evaluar al inicio y, posteriormente, según el control rutinario del paciente.
Lípidos	Los pacientes deben ser tratados conforme a las guías clínicas internacionales para la hiperlipidemia.	Evaluar 12 semanas después de iniciar el tratamiento y, posteriormente, según las guías clínicas internacionales para la hiperlipidemia.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

Artritis reumatoide, artritis psoriásica y espondiloartritis axial

Los datos en pacientes de 75 años de edad o más son limitados.

Colitis ulcerosa

Para el tratamiento de la colitis ulcerosa, no se recomiendan dosis de mantenimiento superiores a 15 mg una vez al día en pacientes de 65 años de edad y mayores. No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de upadacitinib en pacientes de 75 años de edad o más.

Insuficiencia renal

No se requiere un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada.

Los datos sobre el uso de upadacitinib en pacientes con insuficiencia renal grave son limitados

Upadacitinib se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia renal grave como se describe en la Tabla 2.

No se ha estudiado el uso de upadacitinib en pacientes con enfermedad renal en fase terminal **y, por lo tanto, no se recomienda su uso en estos pacientes.**

Tabla 2 Dosis recomendada en insuficiencia renal grave^a

Indicación terapéutica	Dosis recomendada una vez al día
Artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondiloartritis axial	15 mg
Colitis ulcerosa	Inducción: 30 mg
	Mantenimiento: 15 mg
^a tasa de filtración glomerular estimada (eGFR) 15 a < 30 ml/min/1,73 m ²	

Insuficiencia hepática

No se requiere un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A) o moderada (Child-Pugh B). Upadacitinib no se debe usar en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C).

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de RINVOQ en niños y adolescentes con artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondiloartritis axial, colitis ulcerosa de 0 a 18 años de edad. No se dispone de datos.

Forma de administración

RINVOQ se debe tomar una vez al día por vía oral, con o sin alimentos, y en cualquier momento del día. Los comprimidos se deben tragar enteros y no se deben partir, triturar ni masticar para garantizar la correcta administración de la dosis completa.

Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes
- Tuberculosis (TB) activa o infecciones graves activas
- Insuficiencia hepática grave
- Embarazo

Precauciones y advertencias:

Upadacitinib solo se debe utilizar si no se dispone de alternativas de tratamiento adecuadas en pacientes:

- de 65 años de edad y mayores;
- pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular aterosclerótica u otros factores de riesgo cardiovascular (tales como fumadores o exfumadores de larga duración);
- pacientes con factores de riesgo de neoplasia maligna (p. ej. neoplasia maligna actual o antecedentes de neoplasia maligna)

Uso en pacientes de 65 años de edad y mayores:

Teniendo en cuenta el mayor riesgo de MACE, neoplasias malignas, infecciones graves, y mortalidad por cualquier causa en pacientes de 65 años de edad y mayores, tal y como se observó en un estudio a gran escala aleatorizado de tofacitinib (otro inhibidor de Janus quinasa (JAK)), upadacitinib solo se debe utilizar en estos pacientes si no se dispone de alternativas de tratamiento adecuadas.

En pacientes de 65 años de edad y mayores, existe un mayor riesgo de reacciones adversas con la dosis de upadacitinib 30 mg una vez al día. Por lo tanto, la dosis

Página 90 de 128

Acta No. 05 de 2024 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-1629

recomendada para un uso prolongado en esta población de pacientes es de 15 mg una vez al día.

Medicamentos inmunosupresores:

La combinación con otros inmunosupresores potentes, como azatioprina, 6-mercaptopurina, ciclosporina, tacrolimus y FAMEs biológicos u otros inhibidores de JAK no se ha evaluado en ensayos clínicos y no se recomienda, ya que no se puede excluir un riesgo de inmunosupresión adicional.

Infecciones graves:

Se han notificado infecciones graves y en ocasiones mortales en pacientes en tratamiento con upadacitinib. Las infecciones graves más frecuentes notificadas con upadacitinib fueron neumonía y celulitis. Se han notificado casos de meningitis bacteriana y sepsis en pacientes en tratamiento con upadacitinib. Entre las infecciones oportunistas, se notificaron con upadacitinib tuberculosis, herpes zóster multidermatómico, candidiasis oral/esofágica y criptococosis.

No se debe iniciar el tratamiento con upadacitinib en pacientes con infección grave activa, incluyendo las infecciones localizadas. Considere los riesgos y beneficios antes de iniciar el tratamiento con upadacitinib en pacientes:

- con infecciones crónicas o recurrentes
- que han estado expuestos a tuberculosis
- con antecedentes de infección grave u oportunista
- que han residido o viajado a regiones endémicas de tuberculosis o micosis; o
- con enfermedades subyacentes que puedan predisponerles a padecer una infección.

Los pacientes deben ser vigilados estrechamente por la aparición de signos y síntomas de infección durante y después del tratamiento con upadacitinib. Se debe interrumpir el tratamiento con upadacitinib si el paciente presenta una infección grave u oportunista. Si un paciente presenta una nueva infección durante el tratamiento con upadacitinib, se debe someter inmediatamente a una prueba de diagnóstico completa y adecuada para pacientes inmunodeprimidos; se debe iniciar una terapia antimicrobiana apropiada, se debe vigilar cuidadosamente al paciente y se debe interrumpir el tratamiento con upadacitinib si el paciente no responde a la terapia antimicrobiana. Se puede reanudar el tratamiento con upadacitinib una vez que la infección esté controlada.

Se observó una tasa de infecciones graves más alta con upadacitinib 30 mg en comparación con upadacitinib 15 mg.

Debido a que, en general, hay una mayor incidencia de infecciones en las poblaciones de pacientes de edad avanzada y de diabéticos, se debe tener precaución al tratar a pacientes de edad avanzada y con diabetes. En pacientes de 65 años de edad y mayores, upadacitinib solo se debe utilizar si no se dispone de alternativas de tratamiento.

Tuberculosis:

Los pacientes deben someterse a pruebas de detección de tuberculosis (TB) antes de iniciar el tratamiento con upadacitinib. No se debe administrar upadacitinib a pacientes con TB activa. Se debe considerar la administración de tratamiento antituberculoso antes de iniciar el tratamiento con upadacitinib en pacientes con TB previa latente no tratada o en pacientes con factores de riesgo de infección por tuberculosis. Se recomienda consultar con un médico con experiencia en el tratamiento de la TB a la hora de decidir si es apropiado iniciar un tratamiento antituberculoso en un paciente concreto. Antes de iniciar el tratamiento se debe vigilar a los pacientes por si presentan signos y síntomas de TB, incluidos los pacientes con resultados negativos de infección por TB latente.

Reactivación viral:

En los ensayos clínicos se notificó reactivación viral, incluyendo casos de reactivación del virus herpes (p. ej. herpes zóster). El riesgo de herpes zóster parece ser mayor en los pacientes japoneses tratados con upadacitinib. Si un paciente desarrolla herpes zóster, se debe considerar la interrupción del tratamiento con upadacitinib hasta que el episodio se resuelva.

Se deben realizar pruebas de detección de hepatitis vírica y hacer seguimiento para detectar reactivación antes del inicio y durante el tratamiento con upadacitinib. Los pacientes que dieron positivo para anticuerpos frente al virus de la hepatitis C y para el ARN del virus de la hepatitis C fueron excluidos de los ensayos clínicos. Los pacientes que dieron positivo para antígenos de superficie del virus de la hepatitis B o para ADN del virus de la hepatitis B fueron excluidos de los ensayos clínicos. Si se detecta ADN del virus de la hepatitis B mientras se está en tratamiento con upadacitinib, se debe consultar con un hepatólogo.

Vacunación:

No se dispone de datos sobre la respuesta a la vacunación con vacunas vivas en pacientes en tratamiento con upadacitinib. No se recomienda el uso de vacunas vivas atenuadas durante el tratamiento con upadacitinib o inmediatamente antes de comenzar el mismo. Antes de iniciar el tratamiento con upadacitinib, se recomienda que todos los pacientes tengan actualizadas todas las vacunas, incluidas las vacunas profilácticas frente al virus del herpes zóster, de acuerdo con las recomendaciones de vacunación vigentes.

Neoplasias malignas:

Se ha notificado linfoma y otras neoplasias malignas en pacientes tratados con inhibidores de JAK, incluyendo upadacitinib.

En un estudio a gran escala de tofacitinib (otro inhibidor de JAK) aleatorizado y controlado con tratamiento activo en pacientes con artritis reumatoide de 50 años o más con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional, se observó una mayor tasa de neoplasias malignas, especialmente cáncer de pulmón, linfoma y cáncer de piel no melanoma (CPNM) con tofacitinib en comparación con inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF).

Se observó una mayor tasa de neoplasias malignas con upadacitinib 30 mg en comparación con upadacitinib 15 mg.

En pacientes de 65 años de edad y mayores, pacientes que sean fumadores o exfumadores de larga duración o con otros factores de riesgo de neoplasia maligna (p. ej., neoplasia maligna actual o antecedentes de neoplasia maligna), upadacitinib solo se debe utilizar si no se dispone de alternativas de tratamiento adecuadas.

Cáncer de piel no melanoma:

Se ha notificado CPNM en pacientes tratados con upadacitinib. Se observó una mayor tasa de CPNM con upadacitinib 30 mg en comparación con upadacitinib 15 mg. Se recomienda un examen periódico de la piel en todos los pacientes, especialmente en aquellos con factores de riesgo de cáncer de piel.

Anomalías hematológicas:

Se notificó un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) $< 1 \times 10^9$ células/l, un recuento absoluto de linfocitos (RAL) $< 0,5 \times 10^9$ células/l y una hemoglobina < 8 g/dl en ≤ 1 % de los pacientes en ensayos clínicos (ver sección 4.8). El tratamiento no se debe iniciar, o bien se debe interrumpir temporalmente, en pacientes con un RAN $< 1 \times 10^9$

células/l, RAL $< 0,5 \times 10^9$ células/l o una hemoglobina < 8 g/dl observados durante el tratamiento habitual del paciente.

Perforaciones gastrointestinales

Se han notificado casos de diverticulitis y perforaciones gastrointestinales en ensayos clínicos y en otras fuentes poscomercialización.

Upadacitinib se debe utilizar con precaución en pacientes que puedan presentar riesgo de perforación gastrointestinal (p. ej. pacientes con enfermedad diverticular, antecedentes de diverticulitis o que estén tomando antiinflamatorios no esteroideos [AINEs], corticoesteroides u opioides).

Los pacientes con enfermedad de Crohn activa presentan un mayor riesgo de desarrollar una perforación intestinal. Los pacientes que presenten nuevos signos y síntomas abdominales deben ser evaluados de forma inmediata para la detección precoz de diverticulitis o de perforación gastrointestinal.

Acontecimientos adversos cardiovasculares mayores

Se observaron MACE en los ensayos clínicos de upadacitinib. En un estudio a gran escala de tofacitinib (otro inhibidor de JAK), aleatorizado y controlado con tratamiento activo en pacientes con artritis reumatoide de 50 años o más con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional, se observó una mayor tasa de MACE, definidos como muerte cardiovascular, infarto de miocardio (IM) no mortal e ictus no mortal, con tofacitinib en comparación con inhibidores del TNF.

Por lo tanto, en pacientes de 65 años de edad y mayores, pacientes que sean fumadores o exfumadores de larga duración, y pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular aterosclerótica u otros factores de riesgo cardiovascular, upadacitinib solo se debe utilizar si no se dispone de alternativas de tratamiento adecuadas.

Lípidos

El tratamiento con upadacitinib se asoció con un aumento en los parámetros lipídicos dependiente de la dosis, incluyendo colesterol total, colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (LDL) y colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (HDL) (ver sección 4.8). Los aumentos en el nivel de colesterol LDL disminuyeron a niveles pre-tratamiento en respuesta al tratamiento con estatinas, aunque los datos son limitados. No se ha determinado el efecto de estas elevaciones en los niveles de lípidos sobre la morbilidad cardiovascular y la mortalidad.

Página 94 de 128

Acta No. 05 de 2024 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-1629

Elevación de las transaminasas hepáticas

El tratamiento con upadacitinib se asoció con una mayor incidencia de elevación de las enzimas hepáticas en comparación con placebo.

Evaluar al inicio y posteriormente de acuerdo al tratamiento habitual del paciente. Se recomienda estudiar de forma inmediata la causa del aumento de las enzimas hepáticas para identificar posibles casos de daño hepático inducido por medicamentos.

Si se observan aumentos de ALT o AST durante el control rutinario del paciente y se sospecha daño hepático inducido por medicamentos, se debe interrumpir el tratamiento con upadacitinib hasta que este diagnóstico se excluya.

Tromboembolismo venoso

Se observaron acontecimientos de trombosis venosa profunda (TVP) y embolia pulmonar (EP) en los ensayos clínicos de upadacitinib. En un estudio a gran escala de tofacitinib (otro inhibidor de JAK), aleatorizado y controlado con tratamiento activo en pacientes con artritis reumatoide de 50 años o más con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional, se observó una mayor tasa de TEV, dependiente de la dosis, incluyendo TVP y EP con tofacitinib en comparación con los inhibidores del TNF. En pacientes con factores de riesgo cardiovascular o de neoplasia maligna (ver también la sección 4.4 “Acontecimientos adversos cardiovasculares mayores” y “Neoplasias malignas”) upadacitinib solo se debe utilizar si no se dispone de alternativas de tratamiento adecuadas.

En pacientes con factores de riesgo de TEV conocidos, distintos a los factores de riesgo cardiovascular o de neoplasia maligna, upadacitinib se debe utilizar con precaución. Los factores de riesgo de TEV distintos a los factores de riesgo cardiovascular o de neoplasia maligna incluyen TEV previo, pacientes que se vayan a someter a una cirugía mayor, inmovilización, uso de anticonceptivos hormonales combinados o terapia hormonal sustitutiva y trastorno hereditario de la coagulación. Se debe reevaluar a los pacientes periódicamente durante el tratamiento con upadacitinib para valorar los cambios en el riesgo de TEV. Examine inmediatamente a los pacientes con signos y síntomas de TEV y suspenda el tratamiento con upadacitinib en los pacientes con sospecha de TEV, independientemente de la dosis.

Reacciones de hipersensibilidad

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad graves como anafilaxia y angioedema en pacientes en tratamiento con upadacitinib. Si se produce una

Página 95 de 128

Acta No. 05 de 2024 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-1629

reacción de hipersensibilidad clínicamente significativa, interrumpa la administración de upadacitinib e inicie un tratamiento adecuado.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Potencial de otros medicamentos para afectar a la farmacocinética de upadacitinib

Upadacitinib se metaboliza principalmente por el CYP3A4. Por tanto, la exposición plasmática a upadacitinib puede verse afectada por medicamentos que inhiben o inducen de forma marcada el CYP3A4.

Administración concomitante con inhibidores del CYP3A4

La exposición a upadacitinib aumenta cuando se administra de forma concomitante con inhibidores potentes del CYP3A4 (como ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol, claritromicina y pomelo).

En un estudio clínico, la administración concomitante de upadacitinib con ketoconazol aumentó en un 70% y un 75% la C_{máx} y el AUC de upadacitinib, respectivamente.

Upadacitinib 15 mg una vez al día se debe utilizar con precaución en pacientes que reciben tratamiento crónico con inhibidores potentes del CYP3A4. No se recomienda la dosis de 30 mg de upadacitinib una vez al día en pacientes con dermatitis atópica en tratamiento crónico con inhibidores potentes del CYP3A4. Para los pacientes con colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn en tratamiento con inhibidores potentes del CYP3A4, la dosis de inducción recomendada es de 30 mg una vez al día y la dosis de mantenimiento recomendada es de 15 mg una vez al día. Se deben considerar alternativas a los inhibidores potentes del CYP3A4 cuando se utilicen a largo plazo. Deben evitarse los alimentos y bebidas que contengan pomelo durante el tratamiento con upadacitinib.

Administración concomitante con inductores del CYP3A4

La exposición a upadacitinib se reduce cuando se administra de forma concomitante con inductores potentes del CYP3A4 (como rifampicina y fenitoína), lo que puede disminuir el efecto terapéutico de upadacitinib.

En un estudio clínico, la administración concomitante de upadacitinib tras varias dosis de rifampicina (inductor potente del CYP3A) redujo aproximadamente en un 50% y un 60% la $C_{máx}$ y el AUC de upadacitinib, respectivamente. Se debe vigilar a los pacientes para detectar cambios en la actividad de la enfermedad si se administra upadacitinib de forma concomitante con inductores potentes del CYP3A4.

El metotrexato y los medicamentos modificadores del pH (p. ej., antiácidos o inhibidores de la bomba de protones) no tienen efecto en la exposición plasmática a upadacitinib.

Potencial de upadacitinib para afectar a la farmacocinética de otros medicamentos

La administración una vez al día de varias dosis de 30 mg o 45 mg de upadacitinib a sujetos sanos tuvo un efecto limitado sobre la exposición plasmática a midazolam (sustrato sensible del CYP3A) (reducción del 24-26% en el AUC y la $C_{máx}$ de midazolam), lo que indica que upadacitinib 30 mg o 45 mg una vez al día puede tener un leve efecto de inducción sobre el CYP3A. En un estudio clínico, el AUC de rosuvastatina y atorvastatina se redujo en un 33% y un 23%, respectivamente, y la $C_{máx}$ de rosuvastatina se redujo en un 23% tras la administración de varias dosis de 30 mg de upadacitinib una vez al día a sujetos sanos.

Upadacitinib no tuvo ningún efecto relevante sobre la $C_{máx}$ de atorvastatina ni sobre la exposición plasmática a orto-hidroxiatorvastatina (principal metabolito activo de atorvastatina). La administración de varias dosis de upadacitinib 45 mg una vez al día a sujetos sanos dio lugar a un aumento limitado del AUC y la $C_{máx}$ de dextrometorfano (sustrato sensible del CYP2D6) en un 30% y un 35%, respectivamente, lo que indica que upadacitinib 45 mg una vez al día tiene un leve efecto inhibitor en el CYP2D6. No se recomienda ningún ajuste de dosis para los sustratos del CYP3A y CYP2D6, rosuvastatina o atorvastatina si se administran de forma concomitante con upadacitinib.

Upadacitinib no tiene efectos relevantes sobre la exposición plasmática a etinilestradiol, levonorgestrel, metotrexato ni a medicamentos que son sustratos para su metabolización por CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9 o CYP2C19.

Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

En los ensayos clínicos controlados con placebo para artritis reumatoide, artritis psoriásica y espondiloartritis axial, las reacciones adversas notificadas con más frecuencia (≥ 2 % de los pacientes en al menos una de las indicaciones con mayor tasa entre las indicaciones presentadas) con upadacitinib 15 mg fueron infecciones del tracto respiratorio superior (19,5 %), aumento de la creatina fosfoquinasa (CPK) en sangre (8,6 %), aumento de la alanina transaminasa (4,3 %), bronquitis (3,9 %), náuseas (3,5 %), neutropenia (2,8 %), tos (2,2 %), aumento de la aspartato transaminasa (2,2 %) e hipercolesterolemia (2,2 %).

En los ensayos clínicos controlados con placebo de dermatitis atópica, las reacciones adversas notificadas con más frecuencia (≥ 2 % de los pacientes) con upadacitinib 15 mg o 30 mg fueron infección del tracto respiratorio superior (25,4 %), acné (15,1 %), herpes simple (8,4 %), cefalea (6,3 %), CPK en sangre elevada (5,5 %), tos (3,2 %), foliculitis (3,2 %), dolor abdominal (2,9 %), náuseas (2,7 %), neutropenia (2,3 %), pirexia (2,1 %) y gripe (2,1 %).

En los ensayos clínicos de inducción y mantenimiento de colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn controlados con placebo, las reacciones adversas notificadas con más frecuencia (≥ 3 % de los pacientes) con upadacitinib 45 mg, 30 mg o 15 mg fueron infecciones del tracto respiratorio superior (19,9 %), pirexia (8,7 %), aumento de la CPK en sangre (7,6 %), anemia (7,4 %), cefalea (6,6 %), acné (6,3 %), herpes zóster (6,1 %), neutropenia (6,0 %), erupción (5,2 %), neumonía (4,1 %), hipercolesterolemia (4,0 %), bronquitis (3,9 %), aspartato transaminasa elevada (3,9 %), fatiga (3,9 %), foliculitis (3,6 %), alanina transaminasa elevada (3,5 %), herpes simple (3,2 %) y gripe (3,2 %).

Las reacciones adversas graves más frecuentes fueron infecciones graves (ver sección 4.4).

El perfil de seguridad de upadacitinib en el tratamiento a largo plazo fue en general similar al perfil de seguridad durante el periodo controlado con placebo en todas las indicaciones.

Tabla de reacciones adversas

El siguiente listado de reacciones adversas está basado en la experiencia procedente de los ensayos clínicos. La frecuencia de las reacciones adversas enumeradas a continuación se define con la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$);

frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$). Las frecuencias que se muestran en la Tabla 3 se basan en la mayor de las tasas de reacciones adversas notificadas con RINVOQ en los ensayos clínicos de enfermedad reumatológica (15 mg), dermatitis atópica (15 mg y 30 mg), colitis ulcerosa (15 mg, 30 mg y 45 mg) o enfermedad de Crohn (15 mg, 30 mg y 45 mg). Cuando se observaron diferencias considerables en la frecuencia entre las indicaciones, estas se indican en las leyendas al pie de la tabla.

Tabla 3 Reacciones adversas

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
Infecciones e infestaciones	Infecciones respiratorias de las vías altas (IRVA) ^a	Bronquitis ^{a,b} Herpes zóster ^a Herpes simple ^a Foliculitis GripeInfección del tracto urinarioNeumonía ^{a,h}	Candidiasis oral Diverticulitis Sepsis
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluistes y pólipos)		Cáncer de piel no melanoma ^f	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Anemia ^a Neutropenia ^a Linfopenia	
Trastornos del sistema inmunológico		Urticaria ^{c,g}	Reacciones de hipersensibilidad graves ^{a,e}
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Hipercolesterolemia ^{a,b} Hiperlipidemia ^{a,b}	Hipertrigliceridemia
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Tos	
Trastornos gastrointestinales		Dolor abdominal ^{a,d} Náuseas	Perforaciones gastrointestinales ⁱ

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Acnéa,c,d,g	Erupción ^a	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración		Fatiga Pirexia	
Exploraciones complementarias		Aumento de la CPK en sangre Aumento de la ALT ^b Aumento de la AST ^b Aumento de peso ^g	
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea	
^a Presentadas de forma agregada. ^b En los ensayos de dermatitis atópica, la bronquitis, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, ALT elevada y AST elevada fueron poco frecuentes. ^c En los ensayos clínicos de enfermedad reumatológica, el acné fue frecuente y la urticaria poco frecuente. ^d En los ensayos clínicos de colitis ulcerosa, el acné fue frecuente; el dolor abdominal fue menos frecuente para upadacitinib que para placebo. ^e Reacciones de hipersensibilidad graves, incluyendo reacción anafiláctica y angioedema. ^f La mayoría de los acontecimientos se notifican como carcinoma basocelular y carcinoma de células escamosas de la piel. ^g En la enfermedad de Crohn, el acné fue frecuente, y la urticaria y el aumento de peso fueron poco frecuentes. ^h La neumonía fue frecuente en la enfermedad de Crohn y poco frecuente en las demás indicaciones. ⁱ La frecuencia está basada en los ensayos clínicos de enfermedad de Crohn			

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Artritis reumatoide

Infecciones

En ensayos clínicos controlados con placebo con FAMES de base, la frecuencia de infecciones durante 12/14 semanas en el grupo de upadacitinib 15 mg fue del 27,4% en comparación con el 20,9% en el grupo placebo. En ensayos controlados con metotrexato (MTX), la frecuencia de infecciones durante 12/14 semanas en el grupo de upadacitinib 15 mg en monoterapia fue del 19,5% en comparación con el 24,0% en el grupo de MTX. La tasa global a largo plazo de infecciones correspondiente al grupo

de upadacitinib 15 mg en los cinco ensayos clínicos de fase 3 (2 630 pacientes) fue de 93,7 acontecimientos por 100 pacientes-año.

En ensayos clínicos controlados con placebo con FAMEs de base, la frecuencia de infecciones graves durante 12/14 semanas en el grupo de upadacitinib 15 mg fue del 1,2% en comparación con el 0,6% en el grupo placebo. En ensayos controlados con MTX, la frecuencia de infecciones graves durante 12/14 semanas en el grupo de upadacitinib 15 mg en monoterapia fue del 0,6% en comparación con el 0,4% en el grupo de MTX. La tasa global a largo plazo de infecciones graves correspondiente al grupo de upadacitinib 15 mg en los cinco ensayos clínicos de fase 3 fue de 3,8 acontecimientos por 100 pacientes- año. La infección grave más frecuente fue neumonía. La tasa de infecciones graves se mantuvo estable con la exposición a largo plazo.

Infecciones oportunistas (excluyendo tuberculosis)

En ensayos clínicos controlados con placebo con FAMEs de base, la frecuencia de infecciones oportunistas durante 12/14 semanas en el grupo de upadacitinib 15 mg fue del 0,5% en comparación con el 0,3% en el grupo placebo. En los ensayos controlados con MTX, no hubo casos de infecciones oportunistas durante 12/14 semanas en el grupo de upadacitinib 15 mg en monoterapia y representaron el 0,2 % en el grupo de MTX. La tasa global a largo plazo de infecciones oportunistas para el grupo de upadacitinib 15 mg en los cinco ensayos de fase 3 fue de 0,6 acontecimientos por 100 pacientes-año.

La tasa a largo plazo de herpes zóster para el grupo de upadacitinib 15 mg en los cinco ensayos clínicos de fase 3 fue de 3,7 acontecimientos por 100 pacientes-año. La mayoría de los acontecimientos de herpes zóster conllevó la presencia de un único dermatoma y no fueron graves.

Elevación de las transaminasas hepáticas

En los ensayos controlados con placebo con FAMEs de base, durante un periodo de hasta 12/14 semanas, se observó un aumento de la alanina transaminasa (ALT) y la aspartato transaminasa (AST) ≥ 3 x límite superior normal (LSN) en al menos una medición en el 2,1% y el 1,5% de los pacientes tratados con upadacitinib 15 mg, en comparación con el 1,5% y el 0,7%, respectivamente, de los pacientes tratados con placebo. La mayoría de los casos de elevación de las transaminasas hepáticas fueron asintomáticos y transitorios.

En los ensayos controlados con MTX, durante un periodo de hasta 12/14 semanas, se observó un aumento de la ALT y la AST $\geq 3 \times$ LSN en al menos una medición en el 0,8% y el 0,4% de los pacientes tratados con upadacitinib 15 mg, en comparación con el 1,9% y el 0,9%, respectivamente, de los pacientes tratados con MTX.

Las características y la incidencia de la elevación de ALT/AST permanecieron estables en el tiempo incluido en los estudios de extensión a largo plazo.

Elevación de lípidos

El tratamiento con upadacitinib 15 mg se asoció con aumentos en los niveles de lípidos, incluyendo colesterol total, triglicéridos, colesterol LDL y colesterol HDL. No hubo cambio en la proporción LDL/HDL.

Las elevaciones se observaron a las 2 y las 4 semanas de tratamiento y se mantuvieron estables con el tratamiento a largo plazo. Entre los pacientes de los ensayos controlados con valores iniciales por debajo de los límites especificados, se observó que las siguientes frecuencias de pacientes aumentaban por encima de los límites especificados en al menos una ocasión durante 12/14 semanas (incluyendo los pacientes que presentaron un valor elevado aislado):

- Colesterol total $\geq 5,17$ mmol/l (200 mg/dl): 62% vs. 31%, en los grupos de upadacitinib 15 mg y placebo, respectivamente.
- Colesterol LDL $\geq 3,36$ mmol/l (130 mg/dl): 42% vs. 19%, en los grupos de upadacitinib 15 mg y placebo, respectivamente.
- Colesterol HDL $\geq 1,03$ mmol/l (40 mg/dl): 89% vs. 61%, en los grupos de upadacitinib 15 mg y placebo, respectivamente.
- Triglicéridos $\geq 2,26$ mmol/l (200 mg/dl): 25% vs. 15%, en los grupos de upadacitinib 15 mg y placebo, respectivamente.

Creatina fosfoquinasa

En ensayos controlados con placebo con FAMES de base, de hasta 12/14 semanas, se observaron aumentos en los valores de CPK. Se notificó un aumento de la CPK de $> 5 \times$ el límite superior normal (LSN) en el 1,0% y el 0,3% de los pacientes durante 12/14 semanas en los grupos de upadacitinib 15 mg y placebo, respectivamente. La mayoría de las elevaciones $> 5 \times$ el LSN fueron transitorias y no requirieron la suspensión del tratamiento. Los valores medios de la CPK aumentaron en 4 semanas con un incremento medio de 60 U/l a las 12 semanas y, posteriormente, se

Página 102 de 128

Acta No. 05 de 2024 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-1629

mantuvieron estables en un valor aumentado, incluido con la prolongación del tratamiento.

Neutropenia

En los ensayos controlados con placebo con FAMES de base, durante un periodo de hasta 12/14 semanas, se redujo el recuento de neutrófilos por debajo de 1×10^9 células/l en al menos una medición en el 1,1% y $< 0,1\%$ de los pacientes de los grupos de upadacitinib 15 mg y de placebo, respectivamente. En los ensayos clínicos, el tratamiento se interrumpió en respuesta a un RAN $< 1 \times 10^9$ células/l (ver sección 4.2). Los recuentos medios de neutrófilos descendieron durante 4-8 semanas. Este descenso en el recuento de neutrófilos permaneció estable en el tiempo en un valor inferior al valor basal, incluido con la prolongación del tratamiento.

Artritis psoriásica

En general, el perfil de seguridad observado en pacientes con artritis psoriásica activa tratados con upadacitinib 15 mg fue consistente con el perfil de seguridad observado en pacientes con artritis reumatoide. Se observó una tasa de infecciones graves más alta (2,6 acontecimientos por 100 pacientes-año y 1,3 acontecimientos por 100 pacientes-año, respectivamente) y elevación de las transaminasas hepáticas (elevación de ALT de grado 3 y tasas más altas del 1,4% y el 0,4%, respectivamente) en pacientes tratados con upadacitinib en combinación con MTX comparado con los pacientes tratados con monoterapia.

Espondiloartritis axial

En general, el perfil de seguridad observado en pacientes con espondiloartritis axial activa tratados con upadacitinib 15 mg fue consistente con el perfil de seguridad observado en pacientes con artritis reumatoide. No se identificaron nuevos hallazgos de seguridad.

Dermatitis atópica

Infecciones

En el periodo controlado con placebo de los ensayos clínicos, la frecuencia de infecciones durante 16 semanas en los grupos de upadacitinib 15 mg y 30 mg fue del 39% y del 43% en comparación con el 30% en el grupo placebo, respectivamente. La

tasa a largo plazo de infecciones correspondiente a los grupos de upadacitinib 15 mg y 30 mg fue de 98,5 y 109,6 acontecimientos por 100 pacientes-año, respectivamente.

En ensayos clínicos controlados con placebo, la frecuencia de infecciones graves durante 16 semanas en los grupos de upadacitinib 15 mg y 30 mg fue del 0,8% y el 0,4% en comparación con el 0,6% en el grupo placebo, respectivamente. La tasa a largo plazo de infecciones graves correspondiente a los grupos de upadacitinib 15 mg y 30 mg fue de 2,3 y 2,8 acontecimientos por 100 pacientes-año.

Infecciones oportunistas (excluyendo la tuberculosis)

En el periodo controlado con placebo de los ensayos clínicos, todos los casos de infecciones oportunistas (excluyendo la TB y el herpes zóster) notificados fueron de eczema herpético. La frecuencia de eczema herpético durante 16 semanas en los grupos de upadacitinib 15 mg y 30 mg fue del 0,7% y el 0,8% en comparación con el 0,4% en el grupo placebo, respectivamente. La tasa a largo plazo de eczema herpético correspondiente a los grupos de upadacitinib 15 mg y 30 mg fue de 1,6 y 1,8 acontecimientos por 100 pacientes-año, respectivamente. Se notificó un caso de candidiasis esofágica con upadacitinib 30 mg.

La tasa a largo plazo de herpes zóster correspondiente a los grupos de upadacitinib 15 mg y 30 mg fue de 3,5 y 5,2 acontecimientos por 100 pacientes-año, respectivamente. La mayoría de los acontecimientos de herpes zóster conllevó la presencia de un único dermatoma y no fueron graves.

Anomalías analíticas

Los cambios dependientes de la dosis en la ALT elevada y/o la AST elevada ($\geq 3 \times$ LSN), los parámetros lipídicos, los valores de CPK ($> 5 \times$ LSN) y la neutropenia ($RAN < 1 \times 10^9$ células/l) asociados con el tratamiento con upadacitinib fueron similares a los observados en los ensayos clínicos de enfermedad reumatológica.

En los estudios de dermatitis atópica se observaron pequeños aumentos en el colesterol LDL después de la semana 16.

Colitis ulcerosa

En general, el perfil global de seguridad observado en pacientes con colitis ulcerosa fue consistente con el observado en pacientes con artritis reumatoide.

Se observó una tasa mayor de herpes zóster con un periodo de tratamiento de inducción de 16 semanas frente a 8 semanas.

Infecciones

En los estudios durante 8 semanas en el grupo de upadacitinib 45 mg en comparación con el grupo placebo fue del 20,7% y 17,5%, respectivamente. En el estudio de mantenimiento controlado con placebo, la frecuencia de infecciones durante 52 semanas en los grupos de upadacitinib 15 mg y 30 mg fue del 38,4% y 40,6%, respectivamente, en comparación con el 37,6% en el grupo placebo. La tasa de infecciones a largo plazo de upadacitinib 15 mg y 30 mg fue de 73,8 y 82,6 acontecimientos por 100 pacientes-año, respectivamente.

En los estudios de inducción controlados con placebo, la frecuencia de infecciones graves durante 8 semanas tanto en el grupo de upadacitinib 45 mg como en el de placebo fue del 1,3%. No se observaron otras infecciones graves durante la extensión de la inducción de 8 semanas con upadacitinib 45 mg. En el estudio de mantenimiento controlado con placebo, la frecuencia de infecciones graves durante 52 semanas en los grupos de upadacitinib 15 mg y 30 mg fue del 3,2% y 2,4%, respectivamente, en comparación con el 3,3% en el grupo placebo. La tasa de infecciones graves a largo plazo de los grupos de upadacitinib 15 mg y 30 mg fue de 4,1 y 3,9 acontecimientos por 100 pacientes-año respectivamente. La infección grave notificada con más frecuencia en las fases de inducción y mantenimiento fue neumonía por COVID- 19.

Infecciones oportunistas (excluyendo tuberculosis)

En los estudios de inducción controlados con placebo durante 8 semanas, la frecuencia de infección oportunista (excluyendo tuberculosis y herpes zóster) en el grupo de upadacitinib 45 mg fue del 0,4% y del 0,3% en el grupo placebo. No se observaron otras infecciones oportunistas (excluyendo tuberculosis y herpes zóster) durante la extensión de la inducción de 8 semanas con upadacitinib 45 mg. En el estudio de mantenimiento controlado con placebo durante 52 semanas, la frecuencia de infecciones oportunistas (excluyendo tuberculosis y herpes zóster) en los grupos de upadacitinib 15 mg y 30 mg fue del 0,8% y 0,4%, respectivamente, en comparación con el 0,8% en el grupo placebo. La tasa de infecciones oportunistas a largo plazo (excluyendo tuberculosis y herpes zóster) para los grupos de upadacitinib 15 mg y 30 mg fue de 0,6 y 0,3 acontecimientos por 100 pacientes-año, respectivamente.

En los estudios de inducción controlados con placebo durante 8 semanas, la frecuencia de herpes zóster en el grupo de upadacitinib 45 mg fue del 0,6% y del 0% en el grupo placebo. La frecuencia de herpes zóster fue del 3,9% durante el

Página 105 de 128

Acta No. 05 de 2024 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-1629

tratamiento de 16 semanas con upadacitinib 45 mg. En el estudio de mantenimiento controlado con placebo durante 52 semanas, la frecuencia de herpes zóster en los grupos de upadacitinib 15 mg y 30 mg fue del 4,4% y 4,0%, respectivamente, en comparación con el 0% en el grupo placebo. La tasa de herpes zóster a largo plazo para los grupos de upadacitinib 15 mg y 30 mg fue de 5,7 y 6,3 acontecimientos por 100 pacientes-año, respectivamente.

Anomalías analíticas

En los ensayos clínicos de inducción y de mantenimiento, los cambios en las pruebas analíticas en la ALT elevada o AST elevada ($\geq 3 \times \text{LSN}$), los valores de CPK ($> 5 \times \text{LSN}$) y neutropenia ($\text{RAN} < 1 \times 10^9$ células/l) asociados con el tratamiento con upadacitinib por lo general fueron similares a los observados en los ensayos clínicos de enfermedad reumatológica y dermatitis atópica. Se observaron cambios dependientes de la dosis para estos parámetros analíticos asociados con el tratamiento con upadacitinib 15 mg y 30 mg.

En los estudios de inducción controlados con placebo por un periodo de hasta 8 semanas, se produjeron descensos en los recuentos de linfocitos inferiores a $0,5 \times 10^9$ células/l en al menos una medición en el 2,0% y 0,8% de los pacientes en los grupos con upadacitinib 45 mg y placebo, respectivamente. En los estudios de mantenimiento controlados con placebo durante un periodo de hasta 52 semanas, se produjeron descensos en los recuentos de linfocitos inferiores a $0,5 \times 10^9$ células/l en al menos una medición en el 1,6%, 0,8% y 0,8% de los pacientes en los grupos con upadacitinib 15 mg, 30 mg y placebo, respectivamente. En los ensayos clínicos, el tratamiento se interrumpió en respuesta a un

$\text{RAL} < 0,5 \times 10^9$ células/l (ver sección 4.2). No se observaron cambios medios relevantes en los recuentos de linfocitos durante el tratamiento con upadacitinib a lo largo del tiempo.

Las elevaciones en los parámetros lipídicos se observaron en la semana 8 de tratamiento con upadacitinib 45 mg y en general se mantuvieron estables con un tratamiento más prolongado con upadacitinib 15 mg y 30 mg. Entre los pacientes en los estudios de inducción controlados con placebo con valores basales por debajo de los límites especificados, se observó que los siguientes porcentajes de pacientes presentaron elevaciones por encima de los límites especificados en al menos una ocasión durante 8 semanas (incluyendo los pacientes que presentaron un valor elevado aislado):

- Colesterol total $\geq 5,17$ mmol/l (200 mg/dl): 49% vs. 11%, en los grupos de upadacitinib 45 mg y placebo, respectivamente.
- Colesterol LDL $\geq 3,36$ mmol/l (130 mg/dl): 27% vs. 9%, en los grupos de upadacitinib 45 mg y placebo, respectivamente.
- Colesterol HDL $\geq 1,03$ mmol/l (40 mg/dl): 79% vs. 36%, en los grupos de upadacitinib 45 mg y placebo, respectivamente.
- Triglicéridos $\geq 2,26$ mmol/l (200 mg/dl): 6% vs. 4% en los grupos de upadacitinib 45 mg y placebo, respectivamente.

Enfermedad de Crohn

En general, el perfil de seguridad observado en pacientes con enfermedad de Crohn tratados con upadacitinib fue consistente con el perfil de seguridad conocido de upadacitinib.

Infecciones graves

En los estudios de inducción controlados con placebo, la frecuencia de infecciones graves durante 12 semanas en el grupo de upadacitinib 45 mg y en el de placebo fue del 1,9 % y 1,7 %, respectivamente. En el estudio de mantenimiento controlado con placebo, la frecuencia de infecciones graves durante 52 semanas en los grupos de upadacitinib 15 mg y 30 mg fue del 3,2 % y 5,7 %, respectivamente, en comparación con el 4,5 % en el grupo de placebo. La tasa a largo plazo de infecciones graves para los grupos de upadacitinib 15 mg y 30 mg en pacientes que respondieron a upadacitinib 45 mg como tratamiento de inducción fue de 5,1 y 7,3 acontecimientos por 100 pacientes-año, respectivamente. Las infecciones graves notificadas con mayor frecuencia en los estudios de inducción y mantenimiento fueron las infecciones gastrointestinales.

Perforaciones gastrointestinales

Durante el periodo controlado con placebo en los ensayos clínicos de inducción de fase 3, se notificó perforación gastrointestinal en 1 paciente (0,1%) tratado con upadacitinib 45 mg y en ningún paciente con placebo durante 12 semanas. Entre todos los pacientes tratados con upadacitinib 45 mg (n=938) durante los estudios de inducción, se notificó perforación gastrointestinal en 4 pacientes (0,4%).

En el periodo controlado con placebo a largo plazo, se notificó perforación gastrointestinal en 1 paciente de cada grupo tratado con placebo (0,7 por 100

Página 107 de 128

Acta No. 05 de 2024 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-1629

pacientes-año), upadacitinib 15 mg (0,4 por 100 pacientes- año), y upadacitinib 30 mg (0,4 por 100 pacientes-año). Entre todos los pacientes que recibieron el tratamiento de rescate con upadacitinib 30 mg (n=336), se notificó perforación gastrointestinal en 3 pacientes (0,8 por 100 pacientes-año) a lo largo del tratamiento a largo plazo.

Anomalías analíticas

En los ensayos clínicos de inducción y de mantenimiento, los cambios en las pruebas analíticas en la ALT elevada o AST elevada (≥ 3 x LSN), los valores de CPK (>5 x LSN), la neutropenia

(RAN $<1 \times 10^9$ células/l) y los parámetros lipídicos asociados con el tratamiento con upadacitinib por lo general fueron similares a los observados en los ensayos clínicos de enfermedad reumatológica, dermatitis atópica y colitis ulcerosa. Se observaron cambios dependientes de la dosis para estos parámetros analíticos asociados con el tratamiento con upadacitinib 15 mg y 30 mg.

En los estudios de inducción controlados con placebo por un periodo de hasta 12 semanas, se produjeron descensos en los recuentos de linfocitos inferiores a $0,5 \times 10^9$ células/l en al menos una medición en el 2,2 % y 2,0 % de los pacientes en los grupos con upadacitinib 45 mg y placebo, respectivamente. En el estudio de mantenimiento controlado con placebo durante un periodo de hasta 52 semanas, se produjeron descensos en los recuentos de linfocitos inferiores a $0,5 \times 10^9$ células/l en al menos una medición en el 4,6 %, 5,2 % y 1,8 % de los pacientes en los grupos con upadacitinib 15 mg, 30 mg y placebo, respectivamente. En los ensayos clínicos, el tratamiento se interrumpió en respuesta a un RAL $<0,5 \times 10^9$ células/l (ver sección 4.2). No se observaron cambios medios relevantes en los recuentos de linfocitos durante el tratamiento con upadacitinib a lo largo del tiempo.

En los estudios de inducción controlados con placebo por un periodo de hasta 12 semanas, se produjeron descensos en la concentración de hemoglobina por debajo de 8 g/dl en al menos una medición en el 2,7 % y 1,4 % de los pacientes en los grupos con upadacitinib 45 mg y placebo, respectivamente. En el estudio de mantenimiento controlado con placebo durante un periodo de hasta 52 semanas, se produjeron descensos en la concentración de hemoglobina por debajo de 8 g/dl en al menos una medición en el 1,4 %, 4,4 % y 2,8 % de los pacientes en los grupos con upadacitinib 15 mg, 30 mg y placebo, respectivamente. En los ensayos clínicos, el tratamiento se interrumpió en respuesta a una Hb <8 g/dl (ver sección 4.2). No se observaron cambios medios relevantes en la concentración de hemoglobina durante el tratamiento con upadacitinib a lo largo del tiempo.

Pacientes de edad avanzada

En base a los datos limitados en pacientes con dermatitis atópica de 65 años de edad y mayores, hubo una mayor tasa de reacciones adversas en general con la dosis de 30 mg de upadacitinib, en comparación con la dosis de 15 mg.

En base a los datos limitados en pacientes con colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn de 65 años de edad y mayores, hubo una mayor tasa de reacciones adversas en general con la dosis de 30 mg de upadacitinib, en comparación con la dosis de 15 mg con el tratamiento de mantenimiento (ver sección 4.4).

Población pediátrica

Un total de 343 adolescentes de 12 a 17 años de edad con dermatitis atópica fueron tratados en los ensayos de fase 3, de los cuales 167 fueron expuestos a la dosis de 15 mg. El perfil de seguridad de upadacitinib 15 mg en adolescentes fue similar al de adultos. La seguridad y eficacia de la dosis de 30 mg en adolescentes todavía está en investigación.

Sobredosis

En los ensayos clínicos upadacitinib se administró en liberación prolongada una vez al día hasta en dosis equivalentes en el AUC a 60 mg. Las reacciones adversas fueron comparables a las observadas en dosis más bajas y no se identificaron toxicidades específicas. Aproximadamente el 90% de upadacitinib en la circulación sistémica se elimina en las 24 horas posteriores a la dosis (en el intervalo de dosis evaluado en los ensayos clínicos). En caso de sobredosis, se recomienda vigilar al paciente en busca de signos y síntomas de reacciones adversas. Los pacientes que desarrollen reacciones adversas deben recibir un tratamiento adecuado.

Debe ajustar la información para prescribir e inserto al presente concepto.

3.4.2. Medicamentos biológicos

3.4.2.1. KEYTRUDA® 100mg

Expediente: 20085509
Radicado: 20211197239 / 20221215571 / 20231216605
Fecha: 14/08/2023
Interesado: Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S.

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 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 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 $\geq 1\%$ TPS, 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.

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.

Pembrolizumab (Keytruda®), en combinación con quimioterapia basada en platino y fluoropirimidina, está indicado para el tratamiento de primera línea del carcinoma

escamocelular de esófago o de la unión gastroesofágica localmente avanzado irresecable o metastásico en adultos cuyos tumores expresen PD-L1 con una CPS ≥ 10

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).

Keytruda en combinación con lenvatinib, 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 mama triple negativo

Keytruda, en combinación con quimioterapia, está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama triple negativo (TNBC, por sus siglas en inglés) localmente recurrente no resecable o metastásico cuyos tumores expresan PD-L1 [puntuación positiva combinada (CPS) ≥ 10] según lo determinado por una prueba validada.

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 .

Contraindicaciones: (Del Registro)

Keytruda® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a pembrolizumab o a alguno de sus excipientes

Solicitud: Recurso por el cual los interesados solicitan a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos (SEMNNIMB) de la Comisión

Revisora REVOCAR en su totalidad la Resolución No. 2023034772 de 28 de julio de 2023 del acta No. 08 DE 2023, numeral 3.4.2.1. y en su lugar, resuelva por medio de un nuevo acto administrativo APROBAR la actualización de Dosificación y Reacciones Adversas, además de la modificación de ampliación de indicaciones, incluyendo, además de las ya aprobadas, la siguiente indicación:

Carcinoma de Células Renales (RCC)

KEYTRUDA como monoterapia, está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con RCC con riesgo intermedio-alto o alto de recurrencia después de nefrectomía, o después de nefrectomía y resección de lesiones metastásicas.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante radicado 20231216605 se presenta recurso de reposición en contra de la Resolución No. 2023034772 de 28 de Julio de 2023, para que se revoque en su totalidad la Resolución No. 2023034772 de 28 de Julio de 2023, en la misma vía solicita aprobar la modificación de ampliación de indicaciones, incluyendo, además de las ya aprobadas, la siguiente: pembrolizumab "...como monoterapia, está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con Carcinoma de Células Renales (RCC) con riesgo intermedio-alto o alto de recurrencia después de nefrectomía, o después de nefrectomía y resección de lesiones metastásicas", además de aprobación de inserto e información para Prescribir VERSIÓN 022022 fecha de revisión 13-septiembre-2022, que incluye la indicación solicitada. Documentos allegados mediante radicado 20231216605.

El interesado argumenta que existe una necesidad médica insatisfecha para los pacientes de la indicación solicitada y reitera opinión de que los resultados obtenidos del estudio KEYNOTE-564 (NCT03142334) son suficientemente robustos y de relevancia clínica.

Como información adicional presenta dos publicaciones cortas derivadas del estudio epidemiológico realizado por *Naomi B. Haas y col:* "Disease-free and overall survival outcomes for localized RCC patients by disease stage" y "Disease-free survival as a predictor of overall survival in localized renal cell carcinoma (RCC) following initial nephrectomy", las cuales sugieren, con las limitaciones propias de un estudio epidemiológico, correlación entre sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global en pacientes con la indicación solicitada.

La Sala encuentra que los resultados del estudio KEYNOTE-564 (NCT03142334), si bien muestran diferencias claras en sobrevida libre de enfermedad, los datos de sobrevida global siguen siendo inmaduros. Tratándose de un estudio aún en curso, la Sala considera prudente esperar a datos más actualizados del estudio en referencia. Por consiguiente, la Sala recomienda ratificar el concepto del *Acta No. 08 DE 2023 SEMNNIMB, numeral 3.4.2.1*, en el sentido de no aprobar la indicación “...como monoterapia, está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con Carcinoma de Células Renales (RCC) con riesgo intermedio-alto o alto de recurrencia después de nefrectomía, o después de nefrectomía y resección de lesiones metastásicas”.

3.4.2.2. VERZENIO 150MG

Expediente: 20187776
Radicado: 20211188671 / 20221135513 / 20231215857
Fecha: 14/08/2023
Interesado: Eli Lilly Interamerica, Inc.

Composición: Cada tableta recubierta contiene 150 mg de Abemaciclib

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: (Del Registro)

-En combinación con fulvestrant para el tratamiento de mujeres con cáncer de mama avanzado o metastásico positivo para receptores hormonales (HR+), negativo para el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2-), con progresión de la enfermedad después de la terapia endocrina.

-En combinación con un inhibidor de aromatasa como tratamiento inicial de base endocrina, para el tratamiento de mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado o metastásico positivo para receptores hormonales (HR+) y negativo para el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2-).

Contraindicaciones: (Del Registro)

Hipersensibilidad grave al principio activo o a alguno de los excipientes.

Solicitud: Recurso por el cual los interesados solicitan a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos (SEMNNIMB) de la Comisión Revisora REVOCAR la Resolución No. 2023034111 de 26 de Julio de 2023 del acta 04 DE 2023 numeral 3.4.2.2. que niega la modificación de indicaciones, nuevas precauciones y advertencias, reacciones adversas e inserto del producto Verzenio® 150 mg y se apruebe para el medicamento Verzenio® 150 mg con las siguientes características:

- Ampliación a la indicación: “En cáncer de mama temprano: En combinación con terapia endocrina
- Para el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con receptor hormonal (HR) positivo, receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2) negativo, ganglio positivo y con alto riesgo de recurrencia.”
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Aprobación del Inserto versión CDS08DIC2020 Proposed TC v 3.0 (13Sep2021)

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora, encuentra que el interesado presenta recurso de reposición contra la resolución No 202303411 que negó la modificación de registro sanitario con base en el concepto emitido en Acta No. 04 de 2023, numeral 3.4.2.2. y 3.4.2.4 por medio del cual se negó para el producto Verzenio®, principio activo es ABEMACICLIB la ampliación de indicación de “En cáncer de mama temprano: En combinación con terapia endocrina para el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con receptor hormonal (HR) positivo, receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2) negativo, ganglio positivo y con alto riesgo de recurrencia”, de igual forma fue negada las nuevas precauciones y advertencias, reacciones adversas e inserto.

Argumenta que “los beneficios potenciales de un nuevo tratamiento o indicación se pueden resumir en el entorno metastásico como vivir más tiempo y/o vivir mejor, evaluados en estudios clínicos a través del efecto del tratamiento sobre la supervivencia global (OS) y/o la calidad de vida (QoL) por sus siglas en inglés, y sus sustitutos o desenlaces subrogados. En los estudios de intervenciones con intención curativa (enfermedad temprana, como el caso que nos compete, en los que aún no se dispone de datos de supervivencia madura, la supervivencia libre de enfermedad (DFS), supervivencia libre de recidiva (DFS), la supervivencia sin complicaciones (EFS), la supervivencia libre de enfermedad a distancia y el tiempo hasta la recurrencia (TTR) se utilizan como medidas sustitutivas. Acepta que la validez de este enfoque, aunque no exenta de controversia, está relativamente bien respaldado por datos derivados de una amplia gama de entornos tumorales sólidos, incluso en el colon, gástrico, pulmón y mama”.

Justifica que el criterio principal de valoración de la eficacia en el estudio MonarchE (NCT03155997), fue la sobrevida libre de enfermedad invasiva (IDFS), desenlace que hace parte del Sistema de Definiciones Estandarizadas de Criterios de Valoración de la Eficacia (STEEP) en ensayos adyuvantes de cáncer de mama (Hudis et al. 2007), siendo el criterio de valoración más comúnmente aceptado y recomendado por la comunidad médica y las autoridades reguladoras en esta indicación.

Acota que si bien el estudio MonarchE tiene fecha de finalización de junio de 2029, la información que allegó como parte de la respuesta de auto contenía el análisis de la información a corte de 8 de julio de 2020 sobre la cual se concluye que la sobrevida libre de enfermedad invasiva (IDFS) (HR: 0.7013; IC 95%: 0.583,0871; p=0,0009) y el desenlace de enfermedad libre de recaída a distancia (DRFS) (HR: 0.7687; IC 95%: 0.551, 0.858; p=0,0009), como desenlaces subrogados, tienen una tendencia favorable como se menciona en el concepto de la sala.

Adicionalmente, agrega que a pesar de que se mencionó que los datos de OS eran inmaduros, también, mediante la respuesta al auto No. 2022002769, ya se estimaba que en el siguiente Análisis Interino de la OS (OS IA2, fecha de corte de julio de 2022) el HR tuviese más de un 60% de probabilidades de favorecer al brazo de abemaciclib más terapia endocrina (TE), de acuerdo con los folios 51 y 52 del radicado de respuesta al auto No. 20221135513 del 06 de Julio de 2022.

Informa que “debido a que el análisis de sobrevida global “Analysis 2 OS IA2” tenía una fecha de corte de Julio de 2022, no fue parte de la respuesta al auto. No obstante, para el momento de la revisión por parte de la honorable sala, el análisis de la sobrevida global con los datos de IA2 ya se encontraba como información pública y disponible”, por lo cual adjunta en éste recurso literatura: “revista de la American Association for Cancer Research, los resultados del Interim Analysis 2 de la supervivencia global OS IA2 de MonarchE (Johnston et al, 2023) con resultados de eficacia a 4 años, es decir 2 años después del análisis del primer resultado”.

Por otra parte, justifica que la herramienta ESMO-MCBS de la Sociedad Europea de Oncología Clínica, clasifica a abemaciclib en el tratamiento adyuvante del Cáncer de mama temprano con nivel de beneficio B, es decir alto nivel de beneficio clínico.

Por último, una revisión de la Sociedad Americana de Oncología Clínica, de la eficacia y seguridad de MonarchE con resultados por edad, donde se observó un efecto IDFS numéricamente favorable tanto en el grupo de <65 (270 frente a 414 eventos; HR = 0,646; IC 95%: 0,554, 0,753) como en el de ≥65 (66 frente a 85 eventos; HR = 0,767; IC 95%: 0,556, 1,059) para abemaciclib + TE frente a TE sola. Se

observaron resultados similares en la DRFS. Lo anterior teniendo en cuenta una mediana de 42 meses de seguimiento y la distribución por edad de 4787 pacientes (84,9%) con edad de <65 años y 850 pacientes (15,1%) con ≥ 65 años. Estos resultados permiten concluir que, en pacientes con Cáncer de mama temprano de alto riesgo, abemaciclib adyuvante + TE mostró beneficio con el tratamiento en todos los subgrupos de edad con un perfil de seguridad manejable. Los pacientes de más edad presentaron mayores tasas de EA e interrupciones, especialmente los mayores de 75 años, lo que sugiere que una vigilancia más frecuente con intervención temprana puede ser clave para el tratamiento de estos pacientes.

Analizada la respuesta, la Sala no se pronuncia con respecto a la información nueva que presenta el interesado, en el marco del artículo 77 de la Ley 1437 de 2011 *“Por la cual se expide el Código de Procedimiento Administrativo y de lo Contencioso Administrativo”*.

Igualmente, la Sala considera que basar la eficacia solamente con el criterio de eficacia de sobrevida libre de enfermedad invasiva (IDFS) en estudios que no han finalizado, no es suficiente para soportar una indicación, sobre todo cuando no fueron respaldadas por datos de calidad de vida.

El interesado tampoco dio respuesta clara sobre la falta de eficacia del producto en pacientes mayores de 65 años, grupos raciales diferentes a raza blanca y asiática, pacientes con ECOG 1, tumores mamarios clasificados con grado 1 y en pacientes con score Ki67 mayor o igual al 20%.

Por lo anterior, la Sala ratifica el concepto del Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB, numeral 3.4.2.2.

3.5. MODIFICACIÓN DE DOSIFICACIÓN DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

3.5.1 TWINRIX SUSPENSION INYECTABLE

Expediente: 216963
Radicado: 20201145466 / 20211136201 / 20221086910 Recurso
Fecha: 16/05/2022
Interesado: GlaxoSmithKline Colombia S.A.

Composición:

Página 117 de 128

Acta No. 05 de 2024 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-1629

Cada dosis de 1ml contiene: 720 unidades Elisa de Antígeno del virus de la Hepatitis A (cepa hm175) y 20 mcg de Antígeno superficial del virus Hepatitis B (AGHBS) obtenido por tecnología del ADNr.

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Twinrix está indicado para su utilización en adultos, adolescentes y niños a partir de 1 año de edad, no inmunizados, que estén en riesgo de infección tanto de hepatitis A como de hepatitis B.

Contraindicaciones: (Del Registro)

No debe administrarse Twinrix a personas con hipersensibilidad conocida a cualquier componente de la vacuna ni a personas que hayan demostrado previamente señales de hipersensibilidad tras la administración de Twinrix o de las vacunas monovalentes de hepatitis A o hepatitis B.

Solicitud: Recurso por el cual los interesados solicitan a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos (SEMNNIMB) de la Comisión Revisora se modifique la Parte resolutive de la 2022010081 de 04 de mayo de 2022 del acta 17 DE 2021 numeral 3.5.4. y notificada el 06 de mayo de 2022, Y se apruebe la modificación de la posología y administración, reacciones adversas, e información para prescribir/ Inserto GDS09/IP109 de 26 de septiembre de 2019 acorde con lo solicitado en el radicado inicial.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos (SEMNNIMB) de la Comisión Revisora encuentra que mediante radicado 20221086910 se solicita que se modifique la parte resolutive de la resolución 2022010081 de 04 de mayo de 2022 del acta 17 DE 2021 numeral 3.5.4. y notificada el 06 de mayo de 2022, Y se apruebe la modificación de la posología y administración, reacciones adversas, e información para prescribir/ Inserto GDS09/IP109 de 26 de septiembre de 2019 acorde con lo solicitado en el radicado inicial para el principio activo : 720 unidades Elisa de Antígeno del virus de la Hepatitis A (cepa hm175) y 20 mcg de Antígeno superficial del virus Hepatitis B (AGHBS) obtenido por tecnología del ADNr del producto TWINRIX SUSPENSION INYECTABLE.

El interesado allega recurso de reposición, aclarando las formulaciones del producto TWINRIX: (1) Vacuna inactivada combinada que contiene Hepatitis A (720 unidades ELISA) y rDNA hepatitis B (20 µg) y Twinrix 360/10: (twinrix Junior) - Vacuna inactivada combinada que contiene Hepatitis A (360 unidades ELISA) y rDNA hepatitis B (10 µg)” A lo que añade: “Sin embargo se ha comprobado acorde con los estudios presentados para la renovación del registro sanitario y la actualización de indicaciones nombrada anteriormente que la formulación (720/20) se puede usar en un régimen de dosificación de dos dosis para vacunar niños de 1 año hasta 15 años inclusive en lugar de las 3 dosis, administrando la primera dosis en la fecha designada y la segunda 6 meses después. Este esquema de dosificación fue investigado y comprobado como una forma de garantizar un mejor acceso a las vacunas y contribuir a los programas de vacunación de los países. Y es el esquema de vacunación actualmente aprobado en Colombia como se nombró anteriormente y que no fue objeto de modificación en la presente solicitud”

La Sala acepta los argumentos del interesado donde expone que la posología y grupo etario actualmente incluidos de acuerdo a la indicación aprobada, fueron aprobados bajo resolución 2011019941 de 3 de junio de 2011 según lo conceptuado en acta 13 numeral 2.3.19 del 26 de agosto de 2008 y ratificado en las subsiguientes modificaciones de información para prescribir e inserto, así como en lo conceptuado mediante acta 2 del 2018 numeral 3.2.3.2. y aprobado bajo resolución 2018047032 del 1 de noviembre de 2018.

Por lo que la Sala recomienda aceptar el recurso del interesado.

La Sala recomienda aprobar:

- Modificación de dosificación
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto GDS09/IPI09 de 26 de septiembre de 2019 allegado mediante Rad. 20201145466
- Información para prescribir GDS09/IPI09 de 26 de septiembre de 2019 allegado mediante Rad. 20201145466

Nueva dosificación / grupo etario:

Posología

Se recomienda una dosis de 1,0 ml de Twinrix para adultos, adolescentes y niños a partir de 1 año de edad.

Esquema de vacunación primario:

Página 119 de 128

Acta No. 05 de 2024 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-1629

- **Adultos y adolescentes a partir de 16 años de edad:**

El ciclo primario de vacunación habitual con Twinrix consta de tres dosis, la primera de las cuales se administra en la fecha elegida, la segunda un mes después y la tercera seis meses después de la primera dosis.

En circunstancias excepcionales en adultos, cuando se prevé un viaje dentro de un mes o más después de iniciar el ciclo de vacunación, pero se dispone de tiempo insuficiente para permitir que se complete el esquema de vacunación primario de 0, 1 y 6 meses, se puede utilizar un esquema de vacunación de 3 inyecciones intramusculares administradas a los 0, 7 y 21 días. Cuando se administra este esquema, se recomienda una cuarta dosis a los 12 meses de la administración de la primera dosis.

- **Niños y adolescentes a partir de 1 año de edad y hasta los 15 años**

El ciclo primario estándar de vacunación con Twinrix consta de dos dosis, la primera administrada en la fecha elegida y la segunda dosis de seis a doce meses después de la primera dosis. La protección frente a la infección por el virus de la hepatitis B no se consigue en todos los vacunados hasta después de la segunda dosis, por lo cual es importante la administración de esta segunda dosis para garantizar la protección frente a la infección por hepatitis B.

Deberá respetarse el esquema recomendado. Una vez iniciado, el ciclo primario de vacunación debe completarse con la misma vacuna.

Dosis de refuerzo:

Actualmente se dispone de datos de persistencia de anticuerpos a largo plazo, de hasta 20 años después de la vacunación con Twinrix en los adultos y adolescentes, (0, 1 y 6 meses).

Se dispone de datos a largo plazo de persistencia de anticuerpos después de la vacunación con Twinrix (0, 6 meses), de hasta 10 años en individuos de 1 a 11 años de edad al momento de la primovacuinación, y de hasta 15 años en individuos de 12 a 15 años de edad al momento de la primovacuinación.

Los títulos de anticuerpos anti-HBs y anti-VHA observados después del ciclo de vacunación primaria con la vacuna combinada, están en el rango de los que se observan después de la vacunación con las vacunas monovalentes. Por tanto, de la experiencia con las vacunas monovalentes, se pueden extraer las directrices generales para la vacunación de refuerzo.

Hepatitis B

No se ha establecido la necesidad de una dosis de refuerzo de la vacuna contra la hepatitis B en individuos sanos que han recibido la serie primaria de vacunación completa; sin embargo, actualmente algunos programas oficiales de vacunación recomiendan una dosis de refuerzo que debe ser respetada.

En algunos grupos de sujetos o pacientes con riesgo mayor de exposición al VHB (por ejemplo, pacientes en hemodiálisis o inmunocomprometidos) deben tenerse en cuenta medidas para asegurar un nivel de anticuerpos protectores ≥ 10 UI/l.

Hepatitis A:

Todavía no se ha establecido completamente si los individuos inmunocompetentes que han respondido a la vacunación de hepatitis A requerirán dosis de refuerzo, ya que en ausencia de anticuerpos detectables se puede asegurar la protección mediante la memoria inmunológica. Las directrices sobre dosis de refuerzo se basan en asumir que, para la protección, se requieren anticuerpos.

En situaciones en que se requiera una dosis de refuerzo para hepatitis A y hepatitis B se puede administrar Twinrix. Como alternativa, a los sujetos vacunados inicialmente con Twinrix se les puede administrar una dosis de refuerzo de cualquiera de las vacunas monovalentes. No se han evaluado la seguridad e inmunogenicidad de Twinrix, administrado como dosis de refuerzo luego de un esquema de vacunación primario de dos dosis.

Método de administración:

Twinrix debe inyectarse por vía intramuscular, preferentemente en la región deltoidea en adultos, adolescentes y niños, o en la cara anterolateral del muslo en los lactantes.

Puesto que la administración de una inyección intradérmica o intramuscular en el músculo glúteo podría resultar en una respuesta subóptima a la vacuna, debe evitarse el uso de estas vías. De manera excepcional, se puede administrar Twinrix por vía subcutánea a pacientes con trombocitopenia o con trastornos hemorrágicos, debido a que puede producirse sangrado tras la administración intramuscular en estos sujetos. Sin embargo, esta vía de administración puede producir una respuesta inmune a la vacuna inferior a la óptima.

Nuevas reacciones adversas:

Los eventos adversos generales y locales reportados luego de la vacunación primaria con Twinrix, fueron categorizados por frecuencia.

Las reacciones adversas notificadas se enumeran conforme a las siguientes frecuencias:

Muy frecuentes: mayor o igual que 1/10

Frecuentes: mayor o igual que 1/100 y menor a 1/10

No frecuentes: mayor o igual que 1/1000 y menor a 1/100 Raras: mayor o igual que 1/10000 y menor a 1/1000

Muy raras: menor a 1/10000

- **Adultos y adolescentes a partir de 16 años de edad:**

El perfil de seguridad que se presenta a continuación se basa en los datos de más de 6,000 sujetos que recibieron ya sea el esquema estándar de 0, 1, 6 meses o el esquema acelerado de 0, 7, 21 días.

Ensayos clínicos		
Tipo de sistema de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	No frecuentes	Infección del tracto respiratorio superior
Alteraciones en sangre y el sistema linfático	Raras	Linfadenopatía
Alteraciones en el metabolismo y la nutrición	Raras	Disminución del apetito
Alteraciones en el sistema nervioso	Muy frecuentes	Cefalea
	No frecuentes	Mareos
	Raras	Hipoestesia, parestesia
Alteraciones vasculares	Raras	Hipotensión
Alteraciones gastrointestinales	Frecuentes	Síntomas gastrointestinales (como diarrea, náuseas, vómitos)
Alteraciones en la piel y tejido subcutáneo	Raras	Erupción cutánea, prurito
	Muy raras	Urticaria
Alteraciones musculoesqueléticas y en tejido conectivo	No frecuentes	Mialgia
	Raras	Artralgia
Alteraciones generales y en el sitio de administración	Muy frecuentes	Dolor y enrojecimiento en el sitio de inyección, fatiga
	Frecuentes	Inflamación en el sitio de inyección, reacción en el sitio de inyección, malestar
	No frecuentes	Fiebre ($\geq 37,5^{\circ}\text{C}$)
	Raras	Síndrome gripal, escalofríos
Datos poscomercialización*		
Tipo de sistema de órganos	Reacciones adversas	
Infecciones e infestaciones	Meningitis	
Alteraciones en sangre y el sistema linfático	Trombocitopenia, púrpura trombocitopénica	
Alteraciones en el sistema inmune	Anafilaxia, reacciones alérgicas incluyendo reacciones anafilactoides y de tipo enfermedad del suero	
Alteraciones en el sistema nervioso	Encefalitis, encefalopatía, neuritis, neuropatía, parálisis, convulsiones	
Alteraciones vasculares	Vasculitis	
Alteraciones en la piel y tejido subcutáneo	Edema angioneurótico, liquen plano, eritema multiforme	
Alteraciones musculoesqueléticas y en tejido conectivo	Artritis, debilidad muscular	
Alteraciones generales y en el sitio de administración	Dolor inmediato en el sitio de inyección, sensación de punzada y ardor	

* Estas reacciones adversas se reportaron tanto con las vacunas monovalentes contra la hepatitis A o B Twinrix (con un cronograma de 0, 1, 6 meses o de 0, 7, 21 días) como con las de GlaxoSmithKline.

En un estudio comparativo se observó que la frecuencia de reacciones adversas solicitadas que se producen tras la administración de Twinrix, no es diferente de la

frecuencia de reacciones adversas solicitadas que se producen tras la administración de las vacunas monovalentes.

En un estudio clínico donde se administró Twinrix a los 0, 7, 21 días, se comunicaron los síntomas generales solicitados con las mismas categorías de frecuencia definidas anteriormente. Tras una cuarta dosis administrada a los 12 meses, la incidencia de reacciones adversas sistémicas fue comparable a la observada tras la vacunación a 0, 7, 21 días.

- Niños y adolescentes a partir de 1 año de edad y hasta los 15 años inclusive estudios clínicos incluyeron la administración de 1537 dosis de Twinrix en un esquema de dos dosis a 778 sujetos, desde 1 año hasta e incluyendo 15 años de edad.

Ensayos clínicos		
Tipo de sistema de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
Alteraciones en el metabolismo y la nutrición	Muy frecuentes	Pérdida de apetito
Alteraciones psiquiátricas	Muy frecuentes	Irritabilidad
Alteraciones en el sistema nervioso	Muy frecuentes	Cefalea
	Frecuentes	Somnolencia
Alteraciones gastrointestinales	Frecuentes	Síntomas gastrointestinales
Alteraciones generales y en el sitio de administración	Muy frecuentes	Fatiga, dolor y enrojecimiento en el sitio de inyección
	Frecuentes	Fiebre, inflamación en el sitio de inyección
Datos poscomercialización*		
Tipo de sistema de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos del sistema inmune	Muy raras	Reacciones alérgicas, incluidas reacciones anafilácticas y anafilactoides
Trastornos del sistema nervioso	Muy raras	Síncope o respuestas vasovagales a la inyección, hipoestesia

* Estas reacciones adversas se reportaron durante la farmacovigilancia posterior a la vacuna con Twinrix según el cronograma de 2 dosis.

3.7. CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS

3.7.1. Pembrolizumab en combinación con Platino y Fluoropirimidina

Expediente : 20085509
Radicado : 20201258236 / 20211173075
Fecha : 27/08/2021
Interesado : Sociedad Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S./ Grupo de Apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora

Solicitud: Teniendo en cuenta el concepto emitido en el Acta 03 de 2022, numeral 3.4.2.2., de la SEMNNIMB, el grupo de Apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora conceptúe sobre lo siguiente:

2.1 ¿La Sala recomendó aprobar el uso de pembrolizumab en combinación con platino y fluoropirimidina para el tratamiento de primera línea del carcinoma de la unión gastroesofágica localmente avanzado irresecable o metastásico en adultos cuyos tumores expresen PD-L1 con una CPS ≥ 10 ?

2.2. ¿La Sala recomendó aprobar el uso de pembrolizumab en combinación con platino y fluoropirimidina para el tratamiento de primera línea del carcinoma escamocelular de esófago localmente avanzado irresecable o metastásico en adultos cuyos tumores expresen PD-L1 con una CPS ≥ 10 ?)

CONCEPTO: La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto del Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB, numeral 3.4.2.2 y el Acta No. 12 de 2023 SEMNNIMB, numeral 3.4.2.1., en el sentido de precisar que la indicación para Cáncer Esofágico debe ser así y no como aparece en las Actas mencionadas:

Cáncer Esofágico

- 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.
- En combinación con quimioterapia basada en platino y fluoropirimidina, está indicado para el tratamiento de primera línea del carcinoma de esófago o de la unión

Página 125 de 128

Acta No. 05 de 2024 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-1629

gastroesofágica localmente avanzado irresecable o metastásico en adultos cuyos tumores expresen PD-L1 con una CPS ≥ 10 .

3.8. ACLARACIONES

3.8.1 TOPAMAC® 25 mg TABLETAS / TOPAMAC® 50 mg TABLETAS / TOPAMAC® 100 mg TABLETAS / TOPAMAC® SPRINKLE 15 mg

Expediente : 225390 / 25392 / 213766 / 19926868
Radicado : 20181051659 / 20181054219 / 2017172497
Fecha : 16/03/2018, 21/03/2018, 27/11/2017
Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química
Importados - Janssen Cilag S.A.

Solicitud: El Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química Importados de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora, aclarar las indicaciones aprobadas para el producto TOPAMAC® 25 mg, TOPAMAC® 50 mg y TOPAMAC® 100 mg, teniendo en cuenta las diferencias encontradas en los conceptos de actas con respecto a las indicaciones aprobadas para el principio activo. Adicionalmente, el Grupo de Apoyo de las Salas Especializadas de la Comisión Revisora, solicita incluir dentro de esta aclaración, las indicaciones para el producto TOPAMAC® SPRINKLE 15 mg.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos (SEMNNIMB) de la Comisión Revisora encuentra que mediante radicado 20181051659 se solicita aclarar las indicaciones aprobadas para el producto TOPAMAC® 25 mg, TOPAMAC® 50 mg y TOPAMAC® 100 mg, teniendo en cuenta las diferencias encontradas en los conceptos de actas con respecto a las indicaciones aprobadas para el principio activo. Adicionalmente, el Grupo de Apoyo de las Salas Especializadas de la Comisión Revisora, solicita incluir dentro de esta aclaración, las indicaciones para el producto TOPAMAC® SPRINKLE 15 mg. para el principio activo: Topiramato en sus concentraciones 15mg, 25mg, 50mg, 100mg tabletas.

La Sala se permite aclarar que para el principio activo Topiramato 15mg, 25mg, 50mg, 100mg tabletas (TOPAMAC®) las indicaciones son las siguientes:

- Como monoterapia o como coadyuvante en adultos y niños de 2 años en adelante con crisis epilépticas parciales con o sin crisis secundarias generalizadas o crisis tónico-clónicas generalizadas.
- Tratamiento de crisis asociadas con el síndrome de Lennox-Gastaut en adultos y niños.
- Tratamiento profiláctico de la migraña en adultos después de una cuidadosa evaluación de otras posibles alternativas terapéuticas. Topiramato no está indicado para el tratamiento agudo.

Siendo las 16:00 del 30 de Enero de 2024, se da por terminada la sesión

Se firma por los que en ella intervinieron:

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ
Miembro SEMNNIMB

MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO
Miembro SEMNNIMB

MARIO FRANCISCO GUERRERO
Miembro SEMNNIMB

FABIO ANCIZAR ARISTIZÁBAL
Miembro SEMNNIMB

JOSÉ GILBERTO OROZCO DÍAZ
Miembro SEMNNIMB

KERVIS ASID RODRÍGUEZ V.
Miembro SEMNNIMB

KENNY CRISTIAN DÍAZ BAYONA
Miembro SEMNNIMB

JENNY PATRICIA CLAVIJO ROJAS
Miembro SEMNNIMB

JOSÉ JULIÁN LÓPEZ GUTIÉRREZ
Miembro SEMNNIMB

MANUEL JAVIER TORRES SÁNCHEZ
Miembro SEMNNIMB

Acta No. 05 de 2024 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-1629

Página 127 de 128

ANDREY FORERO ESPINOSA
Miembro SEMNNIMB

WILLIAM SAZA LONDOÑO
MIEMBRO SEMNNIMB

JUDY HASLEIDY MARTÍNEZ MARTÍNEZ
MIEMBRO SEMNNIMB
29 Y 30 DE ENERO DE 2024

ERWIN GUZMÁN AURELA
Miembro SEMNNIMB
12 Y 13 DE DICIEMBRE DE 2023

GLORIA CECILIA PEÑUELA SÁNCHEZ
Miembro SEMNNIMB
29 Y 30 DE ENERO DE 2024

GICEL KARINA LÓPEZ GONZÁLEZ
Secretaria SEMNNIMB

SINDY PAHOLA PULGARIN
MADRIGAL
Directora Técnica de Medicamentos y
Productos Biológicos (E)
Presidente SEMNNIMB