

**COMISIÓN REVISORA**

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

**ACTA No. 14 de 2023**

**SESIONES ORDINARIAS 5 Y 6 DE OCTUBRE DE 2023  
SESIÓN EXTRAORDINARIA DEL 26 DE OCTUBRE DE 2023  
SESIONES ORDINARIAS 30 AL 31 OCTUBRE DE 2023 Y DEL 1 AL 3 DE NOVIEMBRE 2023  
SESIÓN EXTRAORDINARIA DE 10 NOVIEMBRE DE 2023 SEMNNIMB  
SESIÓN EXTRAORDINARIA 21 DE NOVIEMBRE**

**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**
    - 3.1.2. Medicamentos biológicos**
  - 3.2. MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS COMPETIDORES (Registro Sanitario Nuevo)**
  - 3.4. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES**
    - 3.4.1. Medicamentos de síntesis**
    - 3.4.2. Medicamentos biológicos**
  - 3.5. MODIFICACIÓN DE DOSIFICACIÓN DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS**
  - 3.6. MODIFICACIONES DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS POR CAMBIOS**
- NORMATIVOS**
  - 3.7. CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS**
  - 3.8. ACLARACIONES**
  - 3.9. UNIRS**

**DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA**

- 1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM**

Página 1 de 727

Acta No. 14 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

Jesualdo Fuentes González  
Manuel José Martínez Orozco  
Mario Francisco Guerrero Pabón  
Fabio Ancizar Aristizábal Gutiérrez  
José Gilberto Orozco Díaz  
Kervis Asid Rodríguez Villanueva  
Kenny Cristian Díaz Bayona  
Jenny Patricia Clavijo Rojas  
José Julián López Gutiérrez  
Manuel Javier Torres Sánchez  
Andrey Forero Espinosa  
Danaida Erika Sandoval Peña  
Kelly Johana Ospina Velásquez  
William Saza Londoño  
Nayive Rodríguez Rodríguez

Erwin Guzmán Aurela  
Luis Guillermo Restrepo Vélez  
Sindy Pahola Pulgarin Madrigal

Secretaria SEMNNIMB  
Gicel Karina López González

## 2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
Acta No. 11 de 2023 SEMNNIMB  
Acta No. 12 de 2023 SEMNNIMB

### 3.1. MOLÉCULAS NUEVAS

#### 3.1.1. Medicamentos de síntesis

##### 3.1.1.1. PROCAPS ESLICAR 800 mg

Expediente : 20240364  
Radicado : 20221245418  
Fecha : 24/11/2022  
Interesado : Procaps S.A.

#### Composición:

Cada tableta contiene 800 mg de Acetato de Eslicarbazepina

Forma farmacéutica: Tableta

#### Indicaciones:

Monoterapia en el tratamiento de las crisis de inicio parcial, con o sin generalización secundaria, en adultos con epilepsia recién diagnosticada;  
Terapia adyuvante en adultos, adolescentes y niños mayores de 6 años, con crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria.

#### Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo, a otros derivados de la carboxamida (por ejemplo, carbamazepina, oxcarbazepina) o a alguno de los excipientes
- Bloqueo auriculoventricular (AV) de segundo o tercer grado.

#### Precauciones y advertencias:

#### Indicación suicida

Se han notificado casos de ideación y comportamiento suicida en pacientes tratados con principios activos antiepilépticos en varias indicaciones. Un metanálisis de ensayos aleatorizados controlados con placebo de medicamentos antiepilépticos también ha mostrado un pequeño aumento del riesgo de ideación y comportamiento suicida. Se desconoce el mecanismo de este riesgo y los datos disponibles no excluyen la posibilidad de un aumento del riesgo de acetato de eslicarbazepina. Por lo tanto, se debe monitorear a los pacientes para detectar signos de ideación y comportamiento suicida y se debe considerar el tratamiento adecuado. Se debe recomendar a

Página 3 de 727

Acta No. 14 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

los pacientes (y a los cuidadores de los pacientes) que busquen atención médica en caso de que surjan signos de ideación o comportamiento suicida.

#### Trastornos del sistema nervioso

El acetato de eslicarbazepina se ha asociado con algunas reacciones adversas del sistema nervioso central, como mareos y somnolencia, que podrían aumentar la ocurrencia de lesiones accidentales.

#### Otras advertencias y precauciones

Si se va a suspender la eslicarbazepina, se recomienda retirarla gradualmente para minimizar el potencial de aumento de la frecuencia de las convulsiones.

#### Reacciones cutáneas

La erupción se desarrolló como reacción adversa en el 1,2 % de la población total tratada con eslicarbazepina en estudios clínicos en pacientes epilépticos. Se han notificado casos de urticaria y angioedema en pacientes que toman eslicarbazepina. El angioedema en el contexto de hipersensibilidad/reacción anafiláctica asociada con laringe o edema puede ser fatal. Si se desarrollan signos o síntomas de hipersensibilidad, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con acetato de eslicarbazepina y se debe iniciar un tratamiento alternativo. Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves (SCARS), incluido el síndrome de Stevens-Johnson (SJS)/necrólisis epidérmica tóxica (NET) y reacción al fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), que pueden ser levemente amenazantes o mortales, en post experiencia de comercialización con el tratamiento con eslicarbazepina. En el momento de la prescripción, se debe advertir a los pacientes sobre los signos y síntomas y controlar de cerca las reacciones en la piel. Si aparecen signos y síntomas que sugieran estas reacciones, se debe suspender inmediatamente la administración de eslicarbazepina y considerar un tratamiento alternativo (según corresponda). Si los pacientes han desarrollado tales reacciones, no se debe reiniciar el tratamiento con eslicarbazepina en estos pacientes en ningún momento.

#### Alelo HLA-B\* 1502 - en chinos Han, tailandeses y otras poblaciones asiáticas

Se ha demostrado que HLA-B\* 1502 en individuos de origen chino Han y tailandés está fuertemente asociado con el riesgo de desarrollar reacciones cutáneas graves conocidas como síndrome de Stevens Johnson (SJS) cuando se tratan con carbamazepina. La estructura química del acetato de eslicarbazepina es similar a la de la carbamazepina, y es posible que los pacientes con HLA-B\*1502 positivo también puedan tener riesgo de SJS después del tratamiento con acetato de eslicarbazepina. La prevalencia del portador HLA- B\*1502 es de alrededor del 10 % en las poblaciones china Han y tailandesa. Siempre que sea posible, estos individuos deben someterse a pruebas de detección de este alelo antes de iniciar el tratamiento con carbamazepina o principios activos químicamente relacionados. Si los pacientes de estos

orígenes étnicos dan positivo para el alelo HLA-B\*1502, se puede considerar el uso de acetato de eslicarbazepina si se cree que los beneficios superan los riesgos.

Debido a la prevalencia de este alelo en otras poblaciones asiáticas (p. ej., más del 15 % en Filipinas y Malasia), se puede considerar la realización de pruebas genéticas en poblaciones de riesgo para detectar la presencia de HLA-B\*1502.

**Alelo HLA-A\*3101: descendencia europea y poblaciones japonesas**

Hay algunos datos que sugieren que HLA A\*3101 está asociado con un mayor riesgo de reacciones adversas cutáneas inducidas por carbamazepina, incluidos SJS, TEN, erupción cutánea con eosinofilia (DRESS) o pustulosis exantemática generalizada aguda menos grave (PEGA) y erupción maculopapular en descendientes de europeos y japoneses. La frecuencia del alelo HLA-A\*3101 varía ampliamente entre las poblaciones étnicas. El alelo HLA-A\*3101 tiene una prevalencia del 2 al 5% en las poblaciones europeas y alrededor del 10% en la población japonesa. La presencia del alelo HLA-A\*3101 puede aumentar el riesgo de reacciones cutáneas inducidas por carbamazepina (en su mayoría menos graves) del 5,0 % en la población general al 26,0 % entre sujetos de ascendencia europea, mientras que su ausencia puede reducir el riesgo del 5,0 % al 3,8 % No hay datos suficientes que respalden una recomendación para la detección de HLA-A\*3101 antes de comenzar el tratamiento con carbamazepina o compuestos químicos relacionados. Si se sabe que los pacientes de ascendencia europea o de origen japonés son positivos para el alelo HLA A\*3101, se puede considerar el uso de carbamazepina o compuestos químicos relacionados si se cree que los beneficios superan los riesgos.

**Hiponatremia**

Se ha notificado hiponatremia como reacción adversa en el 1,5 % de los pacientes tratados con eslicarbazepina. La hiponatremia es asintomática en la mayoría de los casos, sin embargo, puede estar acompañada de síntomas clínicos como empeoramiento de las convulsiones, confusión, disminución de la conciencia. La frecuencia de hiponatremia aumentó al aumentar la dosis de acetato de eslicarbazepina. En pacientes con enfermedad renal preexistente que provoque hiponatremia, o en pacientes tratados de forma concomitante con medicamentos que pueden por sí mismos provocar hiponatremia (p. ej., diuréticos, desmopresina, carbamazepina), se deben examinar los niveles séricos de sodio antes y durante el tratamiento con acetato de eslicarbazepina. Además, se deben determinar los niveles séricos de sodio si se presentan signos clínicos de hiponatremia. Aparte de esto, los niveles de sodio deben determinarse durante un examen de laboratorio de rutina. Si se desarrolla una hiponatremia clínicamente relevante, se debe interrumpir el tratamiento con acetato de eslicarbazepina.

**Intervalo PR**

Se han observado prolongaciones en el intervalo PR en estudios clínicos con acetato de eslicarbazepina. Se debe tener precaución en pacientes con condiciones médicas (por ejemplo, niveles bajos de tiroxina, anomalías en la conducción cardíaca) o cuando se toman medicamentos concomitantes que se sabe que están asociados con la prolongación de la PR.

Página 5 de 727

Acta No. 14 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

### Insuficiencia renal

Se debe tener precaución en el tratamiento de pacientes con insuficiencia renal y se debe ajustar la dosis de acuerdo con el aclaramiento de creatinina. En pacientes con CLCR <30 ml/min no se recomienda su uso debido a datos insuficientes.

### Insuficiencia hepática

Como los datos clínicos son limitados en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada y faltan datos farmacocinéticos y clínicos en pacientes con insuficiencia hepática grave, el acetato de eslicarbazepina se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada y no se recomienda en pacientes con insuficiencia hepática grave.

### Embarazo y lactancia

#### Riesgo relacionado con la epilepsia y los medicamentos antiepilépticos en general

Se ha demostrado que, en los hijos de mujeres con epilepsia en tratamiento antiepiléptico, la prevalencia de malformaciones es de dos a tres veces mayor que la tasa de aproximadamente 3% en la población general. Los más frecuentes son labio leporino, malformaciones cardiovasculares y defectos del tubo neural. A todas las mujeres en edad fértil que toman un tratamiento antiepiléptico, y especialmente a las mujeres que planean quedarse embarazadas y a las que están embarazadas, se les debe dar consejo médico especializado sobre el riesgo potencial para el feto causado tanto por las convulsiones como por el tratamiento antiepiléptico. Debe evitarse la interrupción repentina del tratamiento con fármacos antiepilépticos (FAE), ya que esto puede provocar convulsiones que podrían tener graves consecuencias para la mujer y el feto.

Se prefiere la monoterapia para tratar la epilepsia en el embarazo siempre que sea posible porque la terapia con múltiples FAE podría estar asociada con un mayor riesgo de malformaciones congénitas que la monoterapia, dependiendo de los FAE asociados.

Se han observado trastornos del neurodesarrollo en hijos de madres con epilepsia que utilizan un tratamiento antiepiléptico. No hay datos disponibles para el acetato de eslicarbazepina sobre este riesgo.

### Mujeres en edad fértil/anticoncepción

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con acetato de eslicarbazepina. El acetato de eslicarbazepina interactúa negativamente con los anticonceptivos orales. Por lo tanto, se debe utilizar un método anticonceptivo alternativo, eficaz y seguro durante el tratamiento y hasta el final del ciclo menstrual actual después de interrumpir el tratamiento. Las mujeres en edad fértil deben recibir asesoramiento sobre el uso de otros métodos anticonceptivos eficaces. Debe utilizarse al menos un método anticonceptivo eficaz (como un dispositivo intrauterino) o dos métodos anticonceptivos complementarios, incluido un

método de barrera. Las circunstancias individuales deben ser evaluadas en cada caso, involucrando al paciente en la discusión, al momento de elegir el método anticonceptivo.

#### Riesgo relacionado con el acetato de eslicarbazepina

Hay una cantidad limitada de datos sobre el uso de acetato de eslicarbazepina en mujeres embarazadas. Se desconoce el riesgo en humanos (incluyendo malformaciones congénitas importantes, trastornos del neurodesarrollo y otros efectos tóxicos para la reproducción).

El acetato de eslicarbazepina no debe usarse durante el embarazo a menos que se considere que el beneficio supera el riesgo luego de una cuidadosa consideración de opciones de tratamiento alternativas adecuadas. Si las mujeres que reciben acetato de eslicarbazepina quedan embarazadas o planean quedar embarazadas, se debe reevaluar cuidadosamente el uso de eslicarbazepina. Mínimo se deben administrar dosis efectivas y, siempre que sea posible, se debe preferir la monoterapia al menos durante los tres primeros meses del embarazo. Se debe asesorar a los pacientes sobre la posibilidad de un mayor riesgo de malformaciones y se les debe dar la oportunidad de realizar un cribado prenatal.

#### Vigilancia y prevención

Los medicamentos antiepilépticos pueden contribuir a la deficiencia de ácido fólico, una posible causa contribuyente de anomalías fetales. Se recomienda la suplementación con ácido fólico antes y durante el embarazo. Como la eficacia de esta suplementación no está probada, se puede ofrecer un diagnóstico prenatal específico incluso para mujeres con un tratamiento complementario de ácido fólico.

#### Recién nacido

Se han notificado trastornos hemorrágicos en el recién nacido causados por medicamentos antiepilépticos. Como medida de precaución, se debe administrar vitamina K1 como medida preventiva en las últimas semanas del embarazo y al recién nacido.

Se desconoce si el acetato de eslicarbazepina se excreta en la leche humana. Dado que no se puede excluir el riesgo para el niño lactante, se debe interrumpir la lactancia durante el tratamiento con acetato de eslicarbazepina.

#### Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La eslicarbazepina tiene una influencia de pequeña a moderada sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Algunos pacientes pueden experimentar mareos, somnolencia o trastornos visuales, especialmente al inicio del tratamiento. Por lo tanto, se debe advertir a los pacientes que sus capacidades físicas y/o mentales necesarias para operar maquinaria o conducir pueden verse afectadas y se recomienda que no lo hagan hasta que se haya establecido que su capacidad para realizar dichas actividades no se ve afectada.

#### Reacciones adversas:

## Resumen del perfil de seguridad

En estudios clínicos (tratamiento de terapia adyuvante y monoterapia), 2.434 pacientes con inicio parcial las convulsiones se trataron con acetato de eslicarbazepina (1.983 pacientes adultos y 451 pacientes pediátricos) y el 51% de estos pacientes experimentaron reacciones adversas. Las reacciones adversas fueron generalmente de intensidad leve a moderada y ocurrieron predominantemente durante las primeras semanas de tratamiento con acetato de eslicarbazepina.

Los riesgos que se han identificado con eslicarbazepina son principalmente reacciones adversas dependientes de la dosis y basadas en la clase. Las reacciones adversas emergentes del tratamiento notificadas con mayor frecuencia, en estudios de terapia adyuvante controlados con placebo con pacientes epilépticos adultos y en un estudio de monoterapia controlada activa que comparó el acetato de eslicarbazepina con la liberación controlada de carbamazepina, fueron mareos, somnolencia, dolor de cabeza y náuseas. La mayoría de las reacciones adversas se informaron en <3% de los sujetos en cualquier grupo de tratamiento.

Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves (SCARS), incluido el síndrome de Stevens Johnson (SJS)/necrólisis epidérmica tóxica (NET) y reacción al fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) en la experiencia posterior a la comercialización con el tratamiento con eslicarbazepina.

## Lista tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas asociadas con el acetato de eslicarbazepina obtenidas de los estudios clínicos y la vigilancia posterior a la comercialización se tabulan a continuación.

Se ha utilizado la siguiente convención para la clasificación de las reacciones adversas muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuente ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuente ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ) y frecuencia no conocida (frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada categoría de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

Poco frecuentes: Anemia. No conocida: Trombocitopenia, leucopenia.

Trastornos del sistema inmunológico: Poco frecuentes: Hipersensibilidad.

Trastornos endocrinos: Poco frecuentes: Hipotiroidismo.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición:

Frecuente: Hiponatremia, disminución del apetito. Poco frecuente: Desequilibrio electrolítico, deshidratación, hipocloremia. No conocida: Síndrome similar a la secreción inadecuada de ADH

con signos y síntomas de letargo, náuseas, mareos, disminución de la osmolaridad sérica (sangre), vómitos, dolor de cabeza, estado de confusión u otros signos y síntomas neurológicos.

Trastornos psiquiátricos: Frecuente: Insomnio. Poco frecuentes:

Trastorno psicótico, apatía, depresión, nerviosismo, agitación, irritabilidad, trastorno por déficit de atención/hiperactividad, estado de confusión, cambios de humor, llanto, retraso psicomotor, ansiedad.

Trastornos del sistema nervioso: Muy frecuentes: Mareo, somnolencia. Frecuentes: Dolor de cabeza, perturbación en la atención, temblor, ataxia, trastorno del equilibrio. Poco frecuentes: Coordinación anormal, deterioro de la memoria, amnesia, hipersomnias, sedación, afasia, disestesia, distonía, letargo, parosmia, síndrome cerebeloso, convulsión, neuropatía periférica, nistagmo, trastorno del habla, disartria, sensación de ardor, parestesia, migraña.

Trastornos oculares: Frecuentes: Diplopía, visión borrosa. Poco frecuentes: Deterioro visual, oscilopsia, trastorno del movimiento ocular binocular, hiperemia ocular.

Trastornos del oído y del laberinto: Frecuentes: Vértigo. Poco frecuentes: Hiperacusia, tinnitus.

Trastornos cardíacos: Poco frecuentes: Palpitaciones, bradicardia.

Trastornos vasculares: Poco frecuentes: Hipertensión (incluyendo crisis hipertensivas), hipotensión, hipotensión ortostática, rubefacción, frialdad periférica.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Poco frecuentes: Epistaxis, dolor torácico.

Trastornos gastrointestinales: Frecuentes: Náuseas, vómitos, diarrea. Poco frecuentes: Estreñimiento, dispepsia, gastritis, dolor abdominal, boca seca, malestar abdominal, distensión abdominal, gingivitis, melena, dolor de muelas. No conocida: pancreatitis.

Trastornos hepatobiliares: Poco frecuentes: Trastorno hepático.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Frecuentes: Erupción. Poco frecuentes: Alopecia, piel seca, hiperhidrosis, eritema, trastorno de la piel, prurito, dermatitis alérgica. No conocida: Necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens Johnson, reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), angioedema, urticaria.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: Poco frecuentes: Mialgia, trastorno del metabolismo óseo, debilidad muscular, dolor en las extremidades.

Trastornos renales y urinarios: Poco frecuentes: Infecciones del tracto urinario.

Trastornos generales y condiciones administrativas del sitio: Frecuentes: Fatiga, alteración de la marcha, astenia. Poco frecuentes: Malestar, escalofríos, edema periférico.

Investigaciones: Frecuentes: Incremento de peso. Poco frecuentes: Disminución de la presión arterial, disminución del peso, aumento de la presión arterial, disminución del sodio en sangre, disminución del cloruro en sangre, aumento de la osteocalcina, disminución del hematocrito, disminución de la hemoglobina, aumento de las enzimas hepáticas.

Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos: Poco frecuentes: Toxicidad por fármacos, caídas, quemaduras térmicas.

#### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

##### Trastornos oculares y del sistema nervioso

En pacientes tratados concomitantemente con carbamazepina y acetato de eslicarbazepina en estudios controlados con placebo, se observaron las siguientes reacciones adversas: diplopía (11,4 % de los sujetos con carbamazepina concomitante, 2,4 % de los sujetos sin carbamazepina concomitante), coordinación anormal (6,7 % con carbamazepina concomitante, 2,7 % sin carbamazepina concomitante) y mareos (30,0 % con carbamazepina concomitante, 11,5 % sin carbamazepina concomitante).

##### Intervalo PR

El uso de acetato de eslicarbazepina se asocia con aumento del intervalo PR. Pueden ocurrir reacciones adversas asociadas con la prolongación del intervalo PR (por ejemplo, bloqueo AV, síncope, bradicardia).

##### Reacciones adversas relacionadas con la clase

No se produjeron reacciones adversas raras como depresión de la médula ósea, reacciones anafilácticas, lupus eritematoso sistémico o arritmias cardíacas graves durante los estudios controlados con placebo del programa de epilepsia con acetato de eslicarbazepina. Sin embargo, se han informado con oxcarbazepina. Por lo tanto, no se puede excluir su aparición después del tratamiento con acetato de eslicarbazepina.

Ha habido informes de disminución de la densidad mineral ósea, osteopenia, osteoporosis y fracturas en pacientes en terapia a largo plazo con los fármacos antiepilépticos estructuralmente relacionados carbamazepina y oxcarbazepina. No se ha identificado el mecanismo por el cual se ve afectado el metabolismo óseo.

##### Población pediátrica

En estudios controlados con placebo en pacientes de 2 a 18 años con crisis de inicio parcial (238 pacientes tratados con acetato de eslicarbazepina y 189 con placebo), el 35,7 % de los pacientes

tratados con acetato de eslicarbazepina y el 19 % de los pacientes tratados con placebo experimentaron reacciones adversas. Las reacciones adversas más frecuentes en el grupo tratado con acetato de eslicarbazepina fueron diplopía (5,0%), somnolencia (8,0%) y vómitos (4,6%). El perfil de reacciones adversas del acetato de eslicarbazepina es generalmente similar en todos los grupos de edad. En el grupo de edad de 6 a 11 años, las reacciones adversas más frecuentes observadas en más de dos pacientes tratados con acetato de eslicarbazepina fueron diplopía (9,5 %), somnolencia (7,4 %), mareos (6,3 %), convulsiones (6,3 %) y náuseas (3,2%); en el grupo de edad de 12 a 18 años hubo somnolencia (7,4%), vómitos (4,2%), diplopía (3,2%) y fatiga (3,2%). Aún no se ha establecido la seguridad de eslicarbazepina en niños de 6 años o menos.

El perfil de seguridad del acetato de eslicarbazepina fue generalmente similar entre pacientes adultos y pediátricos, excepto por la agitación (frecuente, 1,3 %) y el dolor abdominal (frecuente, 2,1 %), que fueron más frecuentes en niños que en adultos. Mareo; somnolencia; vértigo; astenia; trastorno de la marcha; temblor; ataxia; trastorno del equilibrio; visión borrosa; Diarrea; la erupción y la hiponatremia fueron menos frecuentes en niños que en adultos. La dermatitis alérgica (poco común, 0,8 %) se informó solo en la población pediátrica

Los datos de seguridad a largo plazo en la población pediátrica obtenidos de extensiones abiertas del estudio de fase III fueron consistentes con el perfil de seguridad conocido del producto sin nuevos hallazgos preocupantes.

#### Interacciones:

Los estudios de interacción solo se han realizado en adultos.

El acetato de eslicarbazepina se convierte ampliamente en eslicarbazepina, que se elimina principalmente por glucuronidación. La eslicarbazepina in vitro es un inductor débil de las CYP3A4 y UDP- glucuroniltransferasas. La eslicarbazepina in vivo mostró un efecto inductor sobre el metabolismo de medicamentos que se eliminan principalmente por metabolismo a través de CYP3A4 (p. ej., simvastatina). Por tanto, puede ser necesario un aumento de la dosis de los medicamentos que se metabolizan principalmente a través de CYP3A4, cuando se utilizan de forma concomitante con acetato de eslicarbazepina. La eslicarbazepina in vivo puede tener un efecto inductor sobre el metabolismo de medicamentos que se eliminan principalmente por conjugación a través de las UDP-glucuroniltransferasas. Al iniciar o suspender el tratamiento con eslicarbazepina o cambiar la dosis, pueden pasar de 2 a 3 semanas para alcanzar el nuevo nivel de actividad enzimática. Este tiempo de retraso debe tenerse en cuenta cuando eslicarbazepina se utiliza justo antes o en combinación con otros medicamentos que requieren un ajuste de dosis cuando se administran junto con eslicarbazepina. La eslicarbazepina tiene propiedades inhibitoras con respecto a CYP2C19. Por lo tanto, pueden surgir interacciones cuando se administran dosis altas de acetato de eslicarbazepina junto con medicamentos que son metabolizados principalmente por CYP2C19 (p. ej., fenitoína).

#### Interacciones con otros medicamentos antiepilépticos

### Carbamazepina

En un estudio en sujetos sanos, la administración concomitante de 800 mg de acetato de eslicarbazepina una vez al día y 400 mg de carbamazepina dos veces al día resultó en una disminución promedio del 32% en la exposición al metabolito activo eslicarbazepina, muy probablemente causada por una inducción de la glucuronidación. No se observaron cambios en la exposición a la carbamazepina o su metabolito epóxido de carbamazepina. En función de la respuesta individual, es posible que sea necesario aumentar la dosis de acetato de eslicarbazepina si se utiliza de forma concomitante con carbamazepina. Los resultados de los estudios de pacientes mostraron que el tratamiento concomitante aumentó el riesgo de las siguientes reacciones adversas: diplopía, coordinación anormal y mareos. No se puede excluir el riesgo de aumento de otras reacciones adversas específicas causadas por la administración concomitante de carbamazepina y acetato de eslicarbazepina.

### Fenitoína

En un estudio en sujetos sanos, la administración concomitante de 1200 mg de acetato de eslicarbazepina una vez al día y fenitoína resultó en una disminución promedio de 31 a 33 % en la exposición al metabolito activo, eslicarbazepina, probablemente causada por una inducción de la glucuronidación, y un aumento promedio de 31-35% en la exposición a la fenitoína, probablemente causada por una inhibición de CYP2C19. Según la respuesta individual, es posible que sea necesario aumentar la dosis de acetato de eslicarbazepina y disminuir la dosis de fenitoína.

### Lamotrigina

La glucuronidación es la vía metabólica principal tanto para la eslicarbazepina como para la lamotrigina y, por lo tanto, se podría esperar una interacción. Un estudio en sujetos sanos con 1200 mg de acetato de eslicarbazepina una vez al día mostró una interacción farmacocinética promedio menor (la exposición a lamotrigina disminuyó un 15%) entre el acetato de eslicarbazepina y lamotrigina y, en consecuencia, no se requieren ajustes de dosis. Sin embargo, debido a la variabilidad interindividual, el efecto puede ser clínicamente relevante en algunos individuos.

### Topiramato

En un estudio en sujetos sanos, la administración concomitante de 1200 mg de acetato de eslicarbazepina una vez al día y topiramato no mostró cambios significativos en la exposición a eslicarbazepina, pero sí una disminución del 18 % en la exposición a topiramato, probablemente causada por una biodisponibilidad reducida de topiramato. No se requiere ajuste de dosis

### Valproato y levetiracetam

Un análisis de farmacocinética poblacional de estudios de fase III en pacientes adultos epilépticos indicó que la administración concomitante con valproato o levetiracetam no afectó la exposición a eslicarbazepina, pero esto no ha sido verificado por estudios de interacción convencionales.

#### Oxcarbazepina

No se recomienda el uso concomitante de acetato de eslicarbazepina con oxcarbazepina porque puede causar sobreexposición a los metabolitos activos.

#### Otros medicamentos

##### Anticonceptivos orales

La administración de 1200 mg de acetato de eslicarbazepina una vez al día a mujeres que usaban un anticonceptivo oral combinado mostró una disminución promedio del 37 % y 42 % en la exposición sistémica a levonorgestrel y etinilestradiol, respectivamente, probablemente causada por una inducción de CYP3A4. Por lo tanto, las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos adecuados durante el tratamiento con eslicarbazepina y hasta el final del ciclo menstrual actual después de suspender el tratamiento.

##### Simvastatina

Un estudio en sujetos sanos mostró una disminución promedio del 50 % en la exposición sistémica a la simvastatina cuando se administró conjuntamente con acetato de eslicarbazepina 800 mg una vez al día, probablemente causado por una inducción de CYP3A4. Puede ser necesario un aumento de la dosis de simvastatina cuando se usa concomitantemente con acetato de eslicarbazepina.

##### Rosuvastatina

Hubo una disminución promedio de 36 39 % en la exposición sistémica en sujetos sanos cuando se administró junto con 1200 mg de acetato de eslicarbazepina una vez al día. Se desconoce el mecanismo de esta reducción, pero podría deberse a la interferencia de la actividad del transportador de rosuvastatina sola o en combinación con la inducción de su metabolismo. Dado que la relación entre la exposición y la actividad del fármaco no está clara, se recomienda monitorear la respuesta a la terapia (p. ej., niveles de colesterol).

##### Warfarina

La coadministración de 1200 mg de acetato de eslicarbazepina una vez al día con warfarina mostró una disminución pequeña (23 %), pero estadísticamente significativa, en la exposición a la warfarina S. No hubo efecto sobre la farmacocinética de Rwarfarin o sobre la coagulación. Sin embargo, debido a la variabilidad interindividual en la interacción, se debe prestar especial

atención a la monitorización del INR las primeras semanas después de iniciar o finalizar el tratamiento concomitante de warfarina y acetato de eslicarbazepina.

## Digoxina

Un estudio en sujetos sanos no mostró ningún efecto de 1200 mg de acetato de eslicarbazepina una vez al día sobre la farmacocinética de la digoxina, lo que sugiere que el acetato de eslicarbazepina no tiene efecto sobre el transportador de la glicoproteína P.

## Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO)

En base a una relación estructural del acetato de eslicarbazepina con los antidepresivos tricíclicos, es teóricamente posible una interacción entre el acetato de eslicarbazepina y los IMAO.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

### Adultos

La eslicarbazepina puede tomarse como monoterapia o agregarse a la terapia anticonvulsiva existente. La dosis inicial recomendada es de 400 mg una vez al día, que debe aumentarse a 800 mg una vez al día después de una o dos semanas. Según la respuesta individual, la dosis puede aumentarse a 1200 mg una vez al día. Algunos pacientes en régimen de monoterapia pueden beneficiarse de una dosis de 1600 mg una vez al día.

### Poblaciones Especiales

#### Ancianos (mayores de 65 años)

No es necesario ajustar la dosis en la población de edad avanzada siempre que no se altere la función renal. Debido a los datos muy limitados sobre el régimen de monoterapia de 1600 mg en ancianos, no se recomienda esta dosis para esta población.

#### Insuficiencia renal

Se debe tener precaución en el tratamiento de pacientes, adultos y niños mayores de 6 años, con insuficiencia renal y se debe ajustar la dosis según el aclaramiento de creatinina (CLCR) de la siguiente manera:

- CL<sub>CR</sub> >60 ml/min: no se requiere ajuste de dosis.
- CL<sub>CR</sub> 30-60 ml/min: dosis inicial de 200 mg (o 5 mg/kg en niños mayores de 6 años) una vez al día o 400 mg (o 10 mg/kg en niños mayores de

Página 14 de 727

Acta No. 14 de 2023 SEMNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

6 años) en días alternos durante 2 semanas seguidas por una dosis una vez al día de 400 mg (o 10 mg/kg en niños mayores de 6 años). Sin embargo, según la respuesta individual, se puede aumentar la dosis.

- $CL_{CR} < 30$  ml/min: no se recomienda su uso en pacientes con insuficiencia renal grave debido a datos insuficientes.

#### Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada. La farmacocinética del acetato de eslicarbazepina no se ha evaluado en pacientes con insuficiencia hepática grave y, por lo tanto, no se recomienda su uso en estos pacientes.

#### Población pediátrica

##### Niños mayores de 6 años

La dosis inicial recomendada es de 10 mg/kg/día una vez al día. La dosis debe aumentarse en incrementos semanales o quincenales de 10 mg/kg/día hasta 30 mg/kg/día, según la respuesta individual. La dosis máxima es de 1.200 mg una vez al día.

##### Niños con un peso corporal de $\geq 60$ kg

Los niños con un peso corporal de 60 kg o más deben recibir la misma dosis que para los adultos. Aún no se ha establecido la seguridad y eficacia del acetato de eslicarbazepina en niños de 6 años o menos. Los datos actualmente disponibles se describen en las secciones de efectos adversos, farmacodinamia y farmacocinética, pero no se puede hacer ninguna recomendación sobre la posología.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos con el fin de continuar con el proceso de obtención de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica

**CONCEPTO:** Revisada la información allegada la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que se solicita evaluación farmacológica para el medicamento cuyo principio activo es Acetato de eslicarbazepina en tabletas por 800mg (ESLICAR MR) para la indicación “Monoterapia

en el tratamiento de las crisis de inicio parcial, con o sin generalización secundaria, en adultos con epilepsia recién diagnosticada; terapia adyuvante en adultos, adolescentes y niños mayores de 6 años, con crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria.”

Como soporte, el interesado hace referencia a la importancia de la epilepsia, al programa de desarrollo clínico del principio activo y a los resultados de los estudios clínicos de soporte principales, adicionalmente presenta 38 publicaciones que incluyen estudios farmacocinéticos, algunos de los soportes clínicos principales, seguimientos en “mundo real”, revisiones narrativas. La Sala informa al interesado que se encuentra en estudio evaluación farmacológica para el mismo principio activo en idénticas indicaciones, la cual fue requerida en el Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB, numeral 3.1.1.2. La información allegada en el presente trámite no permite resolver satisfactoriamente las inquietudes planteadas por la Sala en dicho trámite, por tanto, considera que aplican los mismos requerimientos.

Adicionalmente, la Sala recomienda requerir al interesado para que presente estudio de bioequivalencia, ver concepto de Acta de SEM en el cual se recomienda, en el caso que se defina el ingreso del principio activo eslicarbazepina a normas farmacológicas, incluirlo en Anexo 2 de la Resolución 1724 de 2016 debido a que el principio activo tiene una cinética compleja, es de estrecho margen terapéutico y su condición se considera de riesgo sanitario alto.

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

Así mismo, una vez revisado el expediente se solicita Allegar el PGR para el producto.

### 3.1.1.2. PROCAPS ESLICAR 400 mg

Expediente : 20240389  
Radicado : 20221246407  
Fecha : 25/11/2022  
Interesado : Procaps S.A.

Composición:

Cada tableta contiene 400 mg de Acetato de Eslicarbazepina

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones:

Monoterapia en el tratamiento de las crisis de inicio parcial, con o sin generalización secundaria, en adultos con epilepsia recién diagnosticada;  
Terapia adyuvante en adultos, adolescentes y niños mayores de 6 años, con crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria.

#### Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo, a otros derivados de la carboxamida (por ejemplo, carbamazepina, oxcarbazepina) o a alguno de los excipientes
- Bloqueo auriculoventricular (AV) de segundo o tercer grado.

#### Precauciones y advertencias:

##### Indicación suicida

Se han notificado casos de ideación y comportamiento suicida en pacientes tratados con principios activos antiepilépticos en varias indicaciones. Un metanálisis de ensayos aleatorizados controlados con placebo de medicamentos antiepilépticos también ha mostrado un pequeño aumento del riesgo de ideación y comportamiento suicida. Se desconoce el mecanismo de este riesgo y los datos disponibles no excluyen la posibilidad de un aumento del riesgo de acetato de eslicarbazepina. Por lo tanto, se debe monitorear a los pacientes para detectar signos de ideación y comportamiento suicida y se debe considerar el tratamiento adecuado. Se debe recomendar a los pacientes (y a los cuidadores de los pacientes) que busquen atención médica en caso de que surjan signos de ideación o comportamiento suicida.

##### Trastornos del sistema nervioso

El acetato de eslicarbazepina se ha asociado con algunas reacciones adversas del sistema nervioso central, como mareos y somnolencia, que podrían aumentar la ocurrencia de lesiones accidentales.

##### Otras advertencias y precauciones

Si se va a suspender la eslicarbazepina, se recomienda retirarla gradualmente para minimizar el potencial de aumento de la frecuencia de las convulsiones.

##### Reacciones cutáneas

La erupción se desarrolló como reacción adversa en el 1,2 % de la población total tratada con eslicarbazepina en estudios clínicos en pacientes epilépticos. Se han notificado casos de urticaria y angioedema en pacientes que toman eslicarbazepina. El angioedema en el contexto de hipersensibilidad/reacción anafiláctica asociada con laringe o edema puede ser fatal. Si se desarrollan signos o síntomas de hipersensibilidad, se debe interrumpir inmediatamente el

Página 17 de 727

Acta No. 14 de 2023 SEMNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

tratamiento con acetato de eslicarbazepina y se debe iniciar un tratamiento alternativo. Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves (SCARS), incluido el síndrome de Stevens-Johnson (SJS)/necrólisis epidérmica tóxica (NET) y reacción al fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), que pueden ser levemente amenazantes o mortales, en post experiencia de comercialización con el tratamiento con eslicarbazepina. En el momento de la prescripción, se debe advertir a los pacientes sobre los signos y síntomas y controlar de cerca las reacciones en la piel. Si aparecen signos y síntomas que sugieran estas reacciones, se debe suspender inmediatamente la administración de eslicarbazepina y considerar un tratamiento alternativo (según corresponda). Si los pacientes han desarrollado tales reacciones, no se debe reiniciar el tratamiento con eslicarbazepina en estos pacientes en ningún momento.

Alelo HLA-B\* 1502 - en chinos Han, tailandeses y otras poblaciones asiáticas

Se ha demostrado que HLA-B\* 1502 en individuos de origen chino Han y tailandés está fuertemente asociado con el riesgo de desarrollar reacciones cutáneas graves conocidas como síndrome de Stevens Johnson (SJS) cuando se tratan con carbamazepina. La estructura química del acetato de eslicarbazepina es similar a la de la carbamazepina, y es posible que los pacientes con HLA-B\*1502 positivo también puedan tener riesgo de SJS después del tratamiento con acetato de eslicarbazepina. La prevalencia del portador HLA- B\*1502 es de alrededor del 10 % en las poblaciones china Han y tailandesa. Siempre que sea posible, estos individuos deben someterse a pruebas de detección de este alelo antes de iniciar el tratamiento con carbamazepina o principios activos químicamente relacionados. Si los pacientes de estos orígenes étnicos dan positivo para el alelo HLA-B\*1502, se puede considerar el uso de acetato de eslicarbazepina si se cree que los beneficios superan los riesgos.

Debido a la prevalencia de este alelo en otras poblaciones asiáticas (p. ej., más del 15 % en Filipinas y Malasia), se puede considerar la realización de pruebas genéticas en poblaciones de riesgo para detectar la presencia de HLA-B\*1502.

Alelo HLA-A\*3101: descendencia europea y poblaciones japonesas

Hay algunos datos que sugieren que HLA A\*3101 está asociado con un mayor riesgo de reacciones adversas cutáneas inducidas por carbamazepina, incluidos SJS, TEN, erupción cutánea con eosinofilia (DRESS) o pustulosis exantemática generalizada aguda menos grave (PEGA) y erupción maculopapular en descendientes de europeos y japoneses. La frecuencia del alelo HLA-A\*3101 varía ampliamente entre las poblaciones étnicas. El alelo HLA-A\*3101 tiene una prevalencia del 2 al 5% en las poblaciones europeas y alrededor del 10% en la población japonesa. La presencia del alelo HLA-A\*3101 puede aumentar el riesgo de reacciones cutáneas inducidas por carbamazepina (en su mayoría menos graves) del 5,0 % en la población general al 26,0 % entre sujetos de ascendencia europea, mientras que su ausencia puede reducir el riesgo del 5,0 % al 3,8 % No hay datos suficientes que respalden una recomendación para la detección de HLA-A\*3101 antes de comenzar el tratamiento con carbamazepina o compuestos químicos relacionados. Si se sabe que los pacientes de ascendencia europea o de origen japonés son positivos para el alelo HLA A\*3101, se puede considerar el uso de carbamazepina o compuestos químicos relacionados si se cree que los beneficios superan los riesgos.

Página 18 de 727

Acta No. 14 de 2023 SEMNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

## Hiponatremia

Se ha notificado hiponatremia como reacción adversa en el 1,5 % de los pacientes tratados con eslicarbazepina. La hiponatremia es asintomática en la mayoría de los casos, sin embargo, puede estar acompañada de síntomas clínicos como empeoramiento de las convulsiones, confusión, disminución de la conciencia. La frecuencia de hiponatremia aumentó al aumentar la dosis de acetato de eslicarbazepina. En pacientes con enfermedad renal preexistente que provoque hiponatremia, o en pacientes tratados de forma concomitante con medicamentos que pueden por sí mismos provocar hiponatremia (p. ej., diuréticos, desmopresina, carbamazepina), se deben examinar los niveles séricos de sodio antes y durante el tratamiento con acetato de eslicarbazepina. Además, se deben determinar los niveles séricos de sodio si se presentan signos clínicos de hiponatremia. Aparte de esto, los niveles de sodio deben determinarse durante un examen de laboratorio de rutina. Si se desarrolla una hiponatremia clínicamente relevante, se debe interrumpir el tratamiento con acetato de eslicarbazepina.

## Intervalo PR

Se han observado prolongaciones en el intervalo PR en estudios clínicos con acetato de eslicarbazepina. Se debe tener precaución en pacientes con condiciones médicas (por ejemplo, niveles bajos de tiroxina, anomalías en la conducción cardíaca) o cuando se toman medicamentos concomitantes que se sabe que están asociados con la prolongación de la PR.

## Insuficiencia renal

Se debe tener precaución en el tratamiento de pacientes con insuficiencia renal y se debe ajustar la dosis de acuerdo con el aclaramiento de creatinina. En pacientes con CLCR <30 ml/min no se recomienda su uso debido a datos insuficientes.

## Insuficiencia hepática

Como los datos clínicos son limitados en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada y faltan datos farmacocinéticos y clínicos en pacientes con insuficiencia hepática grave, el acetato de eslicarbazepina se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada y no se recomienda en pacientes con insuficiencia hepática grave.

## Embarazo y lactancia

## Riesgo relacionado con la epilepsia y los medicamentos antiepilépticos en general

Se ha demostrado que, en los hijos de mujeres con epilepsia en tratamiento antiepiléptico, la prevalencia de malformaciones es de dos a tres veces mayor que la tasa de aproximadamente 3% en la población general. Los más frecuentes son labio leporino, malformaciones cardiovasculares y defectos del tubo neural. A todas las mujeres en edad fértil que toman un

tratamiento antiepiléptico, y especialmente a las mujeres que planean quedarse embarazadas y a las que están embarazadas, se les debe dar consejo médico especializado sobre el riesgo potencial para el feto causado tanto por las convulsiones como por el tratamiento antiepiléptico. Debe evitarse la interrupción repentina del tratamiento con fármacos antiepilépticos (FAE), ya que esto puede provocar convulsiones que podrían tener graves consecuencias para la mujer y el feto.

Se prefiere la monoterapia para tratar la epilepsia en el embarazo siempre que sea posible porque la terapia con múltiples FAE podría estar asociada con un mayor riesgo de malformaciones congénitas que la monoterapia, dependiendo de los FAE asociados.

Se han observado trastornos del neurodesarrollo en hijos de madres con epilepsia que utilizan un tratamiento antiepiléptico. No hay datos disponibles para el acetato de eslicarbazepina sobre este riesgo.

#### Mujeres en edad fértil/anticoncepción

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con acetato de eslicarbazepina. El acetato de eslicarbazepina interactúa negativamente con los anticonceptivos orales. Por lo tanto, se debe utilizar un método anticonceptivo alternativo, eficaz y seguro durante el tratamiento y hasta el final del ciclo menstrual actual después de interrumpir el tratamiento. Las mujeres en edad fértil deben recibir asesoramiento sobre el uso de otros métodos anticonceptivos eficaces. Debe utilizarse al menos un método anticonceptivo eficaz (como un dispositivo intrauterino) o dos métodos anticonceptivos complementarios, incluido un método de barrera. Las circunstancias individuales deben ser evaluadas en cada caso, involucrando al paciente en la discusión, al momento de elegir el método anticonceptivo.

#### Riesgo relacionado con el acetato de eslicarbazepina

Hay una cantidad limitada de datos sobre el uso de acetato de eslicarbazepina en mujeres embarazadas. Se desconoce el riesgo en humanos (incluyendo malformaciones congénitas importantes, trastornos del neurodesarrollo y otros efectos tóxicos para la reproducción).

El acetato de eslicarbazepina no debe usarse durante el embarazo a menos que se considere que el beneficio supera el riesgo luego de una cuidadosa consideración de opciones de tratamiento alternativas adecuadas. Si las mujeres que reciben acetato de eslicarbazepina quedan embarazadas o planean quedar embarazadas, se debe reevaluar cuidadosamente el uso de eslicarbazepina. Mínimo se deben administrar dosis efectivas y, siempre que sea posible, se debe preferir la monoterapia al menos durante los tres primeros meses del embarazo. Se debe asesorar a los pacientes sobre la posibilidad de un mayor riesgo de malformaciones y se les debe dar la oportunidad de realizar un cribado prenatal.

#### Vigilancia y prevención

Los medicamentos antiepilépticos pueden contribuir a la deficiencia de ácido fólico, una posible causa contribuyente de anomalías fetales. Se recomienda la suplementación con ácido fólico antes y durante el embarazo. Como la eficacia de esta suplementación no está probada, se

puede ofrecer un diagnóstico prenatal específico incluso para mujeres con un tratamiento complementario de ácido fólico.

#### Recién nacido

Se han notificado trastornos hemorrágicos en el recién nacido causados por medicamentos antiepilépticos. Como medida de precaución, se debe administrar vitamina K1 como medida preventiva en las últimas semanas del embarazo y al recién nacido.

Se desconoce si el acetato de eslicarbazepina se excreta en la leche humana. Dado que no se puede excluir el riesgo para el niño lactante, se debe interrumpir la lactancia durante el tratamiento con acetato de eslicarbazepina.

#### Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La eslicarbazepina tiene una influencia de pequeña a moderada sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Algunos pacientes pueden experimentar mareos, somnolencia o trastornos visuales, especialmente al inicio del tratamiento. Por lo tanto, se debe advertir a los pacientes que sus capacidades físicas y/o mentales necesarias para operar maquinaria o conducir pueden verse afectadas y se recomienda que no lo hagan hasta que se haya establecido que su capacidad para realizar dichas actividades no se ve afectada.

#### Reacciones adversas:

#### Resumen del perfil de seguridad

En estudios clínicos (tratamiento de terapia adyuvante y monoterapia), 2.434 pacientes con inicio parcial las convulsiones se trataron con acetato de eslicarbazepina (1.983 pacientes adultos y 451 pacientes pediátricos) y el 51% de estos pacientes experimentaron reacciones adversas. Las reacciones adversas fueron generalmente de intensidad leve a moderada y ocurrieron predominantemente durante las primeras semanas de tratamiento con acetato de eslicarbazepina.

Los riesgos que se han identificado con eslicarbazepina son principalmente reacciones adversas dependientes de la dosis y basadas en la clase. Las reacciones adversas emergentes del tratamiento notificadas con mayor frecuencia, en estudios de terapia adyuvante controlados con placebo con pacientes epilépticos adultos y en un estudio de monoterapia controlada activa que comparó el acetato de eslicarbazepina con la liberación controlada de carbamazepina, fueron mareos, somnolencia, dolor de cabeza y náuseas. La mayoría de las reacciones adversas se informaron en <3% de los sujetos en cualquier grupo de tratamiento.

Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves (SCARS), incluido el síndrome de Stevens Johnson (SJS)/necrólisis epidérmica tóxica (NET) y reacción al fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) en la experiencia posterior a la comercialización con el tratamiento con eslicarbazepina.

## Lista tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas asociadas con el acetato de eslicarbazepina obtenidas de los estudios clínicos y la vigilancia posterior a la comercialización se tabulan a continuación.

Se ha utilizado la siguiente convención para la clasificación de las reacciones adversas muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuente ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuente ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ) y frecuencia no conocida (frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada categoría de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

Poco frecuentes: Anemia. No conocida: Trombocitopenia, leucopenia.

Trastornos del sistema inmunológico: Poco frecuentes: Hipersensibilidad.

Trastornos endocrinos: Poco frecuentes: Hipotiroidismo.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición:

Frecuente: Hiponatremia, disminución del apetito. Poco frecuente: Desequilibrio electrolítico, deshidratación, hipocloremia. No conocida: Síndrome similar a la secreción inadecuada de ADH con signos y síntomas de letargo, náuseas, mareos, disminución de la osmolaridad sérica (sangre), vómitos, dolor de cabeza, estado de confusión u otros signos y síntomas neurológicos.

Trastornos psiquiátricos: Frecuente: Insomnio. Poco frecuentes:

Trastorno psicótico, apatía, depresión, nerviosismo, agitación, irritabilidad, trastorno por déficit de atención/hiperactividad, estado de confusión, cambios de humor, llanto, retraso psicomotor, ansiedad.

Trastornos del sistema nervioso: Muy frecuentes: Mareo, somnolencia. Frecuentes: Dolor de cabeza, perturbación en la atención, temblor, ataxia, trastorno del equilibrio. Poco frecuentes: Coordinación anormal, deterioro de la memoria, amnesia, hipersomnia, sedación, afasia, disestesia, distonía, letargo, parosmia, síndrome cerebeloso, convulsión, neuropatía periférica, nistagmo, trastorno del habla, disartria, sensación de ardor, parestesia, migraña.

Trastornos oculares: Frecuentes: Diplopía, visión borrosa. Poco frecuentes: Deterioro visual, oscilopsia, trastorno del movimiento ocular binocular, hiperemia ocular.

Trastornos del oído y del laberinto: Frecuentes: Vértigo. Poco frecuentes: Hiperacusia, tinnitus.

Trastornos cardíacos: Poco frecuentes: Palpitaciones, bradicardia.

Trastornos vasculares: Poco frecuentes: Hipertensión (incluyendo crisis hipertensivas), hipotensión, hipotensión ortostática, rubefacción, frialdad periférica.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Poco frecuentes: Epistaxis, dolor torácico.

Trastornos gastrointestinales: Frecuentes: Náuseas, vómitos, diarrea. Poco frecuentes: Estreñimiento, dispepsia, gastritis, dolor abdominal, boca seca, malestar abdominal, distensión abdominal, gingivitis, melena, dolor de muelas. No conocida: pancreatitis.

Trastornos hepatobiliares: Poco frecuentes: Trastorno hepático.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Frecuentes: Erupción. Poco frecuentes: Alopecia, piel seca, hiperhidrosis, eritema, trastorno de la piel, prurito, dermatitis alérgica. No conocida: Necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens Johnson, reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), angioedema, urticaria.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: Poco frecuentes: Mialgia, trastorno del metabolismo óseo, debilidad muscular, dolor en las extremidades.

Trastornos renales y urinarios: Poco frecuentes: Infecciones del tracto urinario.

Trastornos generales y condiciones administrativas del sitio: Frecuentes: Fatiga, alteración de la marcha, astenia. Poco frecuentes: Malestar, escalofríos, edema periférico.

Investigaciones: Frecuentes: Incremento de peso. Poco frecuentes: Disminución de la presión arterial, disminución del peso, aumento de la presión arterial, disminución del sodio en sangre, disminución del cloruro en sangre, aumento de la osteocalcina, disminución del hematocrito, disminución de la hemoglobina, aumento de las enzimas hepáticas.

Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos: Poco frecuentes: Toxicidad por fármacos, caídas, quemaduras térmicas.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Trastornos oculares y del sistema nervioso

En pacientes tratados concomitantemente con carbamazepina y acetato de eslicarbazepina en estudios controlados con placebo, se observaron las siguientes reacciones adversas: diplopía (11,4 % de los sujetos con carbamazepina concomitante, 2,4 % de los sujetos sin carbamazepina concomitante), coordinación anormal (6,7 % con carbamazepina concomitante, 2,7 % sin carbamazepina concomitante) y mareos (30,0 % con carbamazepina concomitante, 11,5 % sin carbamazepina concomitante).

## Intervalo PR

El uso de acetato de eslicarbazepina se asocia con aumento del intervalo PR. Pueden ocurrir reacciones adversas asociadas con la prolongación del intervalo PR (por ejemplo, bloqueo AV, síncope, bradicardia).

## Reacciones adversas relacionadas con la clase

No se produjeron reacciones adversas raras como depresión de la médula ósea, reacciones anafilácticas, lupus eritematoso sistémico o arritmias cardíacas graves durante los estudios controlados con placebo del programa de epilepsia con acetato de eslicarbazepina. Sin embargo, se han informado con oxcarbazepina. Por lo tanto, no se puede excluir su aparición después del tratamiento con acetato de eslicarbazepina.

Ha habido informes de disminución de la densidad mineral ósea, osteopenia, osteoporosis y fracturas en pacientes en terapia a largo plazo con los fármacos antiepilépticos estructuralmente relacionados carbamazepina y oxcarbazepina. No se ha identificado el mecanismo por el cual se ve afectado el metabolismo óseo.

## Población pediátrica

En estudios controlados con placebo en pacientes de 2 a 18 años con crisis de inicio parcial (238 pacientes tratados con acetato de eslicarbazepina y 189 con placebo), el 35,7 % de los pacientes tratados con acetato de eslicarbazepina y el 19 % de los pacientes tratados con placebo experimentaron reacciones adversas. Las reacciones adversas más frecuentes en el grupo tratado con acetato de eslicarbazepina fueron diplopía (5,0%), somnolencia (8,0%) y vómitos (4,6%). El perfil de reacciones adversas del acetato de eslicarbazepina es generalmente similar en todos los grupos de edad. En el grupo de edad de 6 a 11 años, las reacciones adversas más frecuentes observadas en más de dos pacientes tratados con acetato de eslicarbazepina fueron diplopía (9,5 %), somnolencia (7,4 %), mareos (6,3 %), convulsiones (6,3 %) y náuseas (3,2%); en el grupo de edad de 12 a 18 años hubo somnolencia (7,4%), vómitos (4,2%), diplopía (3,2%) y fatiga (3,2%). Aún no se ha establecido la seguridad de eslicarbazepina en niños de 6 años o menos.

El perfil de seguridad del acetato de eslicarbazepina fue generalmente similar entre pacientes adultos y pediátricos, excepto por la agitación (frecuente, 1,3 %) y el dolor abdominal (frecuente, 2,1 %), que fueron más frecuentes en niños que en adultos. Mareo; somnolencia; vértigo; astenia; trastorno de la marcha; temblor; ataxia; trastorno del equilibrio; visión borrosa; Diarrea; la erupción y la hiponatremia fueron menos frecuentes en niños que en adultos. La dermatitis alérgica (poco común, 0,8 %) se informó solo en la población pediátrica

Los datos de seguridad a largo plazo en la población pediátrica obtenidos de extensiones abiertas del estudio de fase III fueron consistentes con el perfil de seguridad conocido del producto sin nuevos hallazgos preocupantes.

## Interacciones:

Los estudios de interacción solo se han realizado en adultos.

El acetato de eslicarbazepina se convierte ampliamente en eslicarbazepina, que se elimina principalmente por glucuronidación. La eslicarbazepina in vitro es un inductor débil de las CYP3A4 y UDP- glucuroniltransferasas. La eslicarbazepina in vivo mostró un efecto inductor sobre el metabolismo de medicamentos que se eliminan principalmente por metabolismo a través de CYP3A4 (p. ej., simvastatina). Por tanto, puede ser necesario un aumento de la dosis de los medicamentos que se metabolizan principalmente a través de CYP3A4, cuando se utilizan de forma concomitante con acetato de eslicarbazepina. La eslicarbazepina in vivo puede tener un efecto inductor sobre el metabolismo de medicamentos que se eliminan principalmente por conjugación a través de las UDP-glucuroniltransferasas. Al iniciar o suspender el tratamiento con eslicarbazepina o cambiar la dosis, pueden pasar de 2 a 3 semanas para alcanzar el nuevo nivel de actividad enzimática. Este tiempo de retraso debe tenerse en cuenta cuando eslicarbazepina se utiliza justo antes o en combinación con otros medicamentos que requieren un ajuste de dosis cuando se administran junto con eslicarbazepina. La eslicarbazepina tiene propiedades inhibitoras con respecto a CYP2C19. Por lo tanto, pueden surgir interacciones cuando se administran dosis altas de acetato de eslicarbazepina junto con medicamentos que son metabolizados principalmente por CYP2C19 (p. ej., fenitoína).

## Interacciones con otros medicamentos antiepilépticos

### Carbamazepina

En un estudio en sujetos sanos, la administración concomitante de 800 mg de acetato de eslicarbazepina una vez al día y 400 mg de carbamazepina dos veces al día resultó en una disminución promedio del 32% en la exposición al metabolito activo eslicarbazepina, muy probablemente causada por una inducción de la glucuronidación. No se observaron cambios en la exposición a la carbamazepina o su metabolito epóxido de carbamazepina. En función de la respuesta individual, es posible que sea necesario aumentar la dosis de acetato de eslicarbazepina si se utiliza de forma concomitante con carbamazepina. Los resultados de los estudios de pacientes mostraron que el tratamiento concomitante aumentó el riesgo de las siguientes reacciones adversas: diplopía, coordinación anormal y mareos. No se puede excluir el riesgo de aumento de otras reacciones adversas específicas causadas por la administración concomitante de carbamazepina y acetato de eslicarbazepina.

### Fenitoína

En un estudio en sujetos sanos, la administración concomitante de 1200 mg de acetato de eslicarbazepina una vez al día y fenitoína resultó en una disminución promedio de 31 a 33 % en la exposición al metabolito activo, eslicarbazepina, probablemente causada por una inducción de la glucuronidación, y un aumento promedio de 31-35% en la exposición a la fenitoína,

Página 25 de 727

Acta No. 14 de 2023 SEMNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

probablemente causada por una inhibición de CYP2C19. Según la respuesta individual, es posible que sea necesario aumentar la dosis de acetato de eslicarbazepina y disminuir la dosis de fenitoína.

#### Lamotrigina

La glucuronidación es la vía metabólica principal tanto para la eslicarbazepina como para la lamotrigina y, por lo tanto, se podría esperar una interacción. Un estudio en sujetos sanos con 1200 mg de acetato de eslicarbazepina una vez al día mostró una interacción farmacocinética promedio menor (la exposición a lamotrigina disminuyó un 15%) entre el acetato de eslicarbazepina y lamotrigina y, en consecuencia, no se requieren ajustes de dosis. Sin embargo, debido a la variabilidad interindividual, el efecto puede ser clínicamente relevante en algunos individuos.

#### Topiramato

En un estudio en sujetos sanos, la administración concomitante de 1200 mg de acetato de eslicarbazepina una vez al día y topiramato no mostró cambios significativos en la exposición a eslicarbazepina, pero sí una disminución del 18 % en la exposición a topiramato, probablemente causada por una biodisponibilidad reducida de topiramato. No se requiere ajuste de dosis

#### Valproato y levetiracetam

Un análisis de farmacocinética poblacional de estudios de fase III en pacientes adultos epilépticos indicó que la administración concomitante con valproato o levetiracetam no afectó la exposición a eslicarbazepina, pero esto no ha sido verificado por estudios de interacción convencionales.

#### Oxcarbazepina

No se recomienda el uso concomitante de acetato de eslicarbazepina con oxcarbazepina porque puede causar sobreexposición a los metabolitos activos.

#### Otros medicamentos

##### Anticonceptivos orales

La administración de 1200 mg de acetato de eslicarbazepina una vez al día a mujeres que usaban un anticonceptivo oral combinado mostró una disminución promedio del 37 % y 42 % en la exposición sistémica a levonorgestrel y etinilestradiol, respectivamente, probablemente causada por una inducción de CYP3A4. Por lo tanto, las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos adecuados durante el tratamiento con eslicarbazepina y hasta el final del ciclo menstrual actual después de suspender el tratamiento.

#### Simvastatina

Un estudio en sujetos sanos mostró una disminución promedio del 50 % en la exposición sistémica a la simvastatina cuando se administró conjuntamente con acetato de eslicarbazepina 800 mg una vez al día, probablemente causado por una inducción de CYP3A4. Puede ser necesario un aumento de la dosis de simvastatina cuando se usa concomitantemente con acetato de eslicarbazepina.

#### Rosuvastatina

Hubo una disminución promedio de 36 39 % en la exposición sistémica en sujetos sanos cuando se administró junto con 1200 mg de acetato de eslicarbazepina una vez al día. Se desconoce el mecanismo de esta reducción, pero podría deberse a la interferencia de la actividad del transportador de rosuvastatina sola o en combinación con la inducción de su metabolismo. Dado que la relación entre la exposición y la actividad del fármaco no está clara, se recomienda monitorear la respuesta a la terapia (p. ej., niveles de colesterol).

#### Warfarina

La coadministración de 1200 mg de acetato de eslicarbazepina una vez al día con warfarina mostró una disminución pequeña (23 %), pero estadísticamente significativa, en la exposición a la warfarina S. No hubo efecto sobre la farmacocinética de Rwarfarin o sobre la coagulación. Sin embargo, debido a la variabilidad interindividual en la interacción, se debe prestar especial atención a la monitorización del INR las primeras semanas después de iniciar o finalizar el tratamiento concomitante de warfarina y acetato de eslicarbazepina.

#### Digoxina

Un estudio en sujetos sanos no mostró ningún efecto de 1200 mg de acetato de eslicarbazepina una vez al día sobre la farmacocinética de la digoxina, lo que sugiere que el acetato de eslicarbazepina no tiene efecto sobre el transportador de la glicoproteína P.

#### Inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO)

En base a una relación estructural del acetato de eslicarbazepina con los antidepresivos tricíclicos, es teóricamente posible una interacción entre el acetato de eslicarbazepina y los IMAO.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Adultos

La eslicarbazepina puede tomarse como monoterapia o agregarse a la terapia anticonvulsiva existente. La dosis inicial recomendada es de 400 mg una vez al día, que debe aumentarse a 800 mg una vez al día después de una o dos semanas. Según la respuesta individual, la dosis puede aumentarse a 1200 mg una vez al día. Algunos pacientes en régimen de monoterapia pueden beneficiarse de una dosis de 1600 mg una vez al día.

### Poblaciones Especiales

#### Ancianos (mayores de 65 años)

No es necesario ajustar la dosis en la población de edad avanzada siempre que no se altere la función renal. Debido a los datos muy limitados sobre el régimen de monoterapia de 1600 mg en ancianos, no se recomienda esta dosis para esta población.

#### Insuficiencia renal

Se debe tener precaución en el tratamiento de pacientes, adultos y niños mayores de 6 años, con insuficiencia renal y se debe ajustar la dosis según el aclaramiento de creatinina (CLCR) de la siguiente manera:

- $CL_{CR} >60$  ml/min: no se requiere ajuste de dosis.
- $CL_{CR}$  30-60 ml/min: dosis inicial de 200 mg (o 5 mg/kg en niños mayores de 6 años) una vez al día o 400 mg (o 10 mg/kg en niños mayores de 6 años) en días alternos durante 2 semanas seguidas por una dosis una vez al día de 400 mg (o 10 mg/kg en niños mayores de 6 años). Sin embargo, según la respuesta individual, se puede aumentar la dosis.
- $CL_{CR} <30$  ml/min: no se recomienda su uso en pacientes con insuficiencia renal grave debido a datos insuficientes.

#### Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada. La farmacocinética del acetato de eslicarbazepina no se ha evaluado en pacientes con insuficiencia hepática grave y, por lo tanto, no se recomienda su uso en estos pacientes.

### Población pediátrica

#### Niños mayores de 6 años

La dosis inicial recomendada es de 10 mg/kg/día una vez al día. La dosis debe aumentarse en incrementos semanales o quincenales de 10 mg/kg/día hasta 30 mg/kg/día, según la respuesta individual. La dosis máxima es de 1.200 mg una vez al día.

Niños con un peso corporal de  $\geq 60$  kg

Los niños con un peso corporal de 60 kg o más deben recibir la misma dosis que para los adultos. Aún no se ha establecido la seguridad y eficacia del acetato de eslicarbazepina en niños de 6 años o menos. Los datos actualmente disponibles se describen en las secciones de efectos adversos, farmacodinamia y farmacocinética, pero no se puede hacer ninguna recomendación sobre la posología.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos con el fin de continuar con el proceso de obtención de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica

**CONCEPTO:** Revisada la información allegada la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que se solicita evaluación farmacológica para el medicamento cuyo principio activo es Acetato de eslicarbazepina en tabletas por 400mg (ESLICAR MR) para la indicación “Monoterapia en el tratamiento de las crisis de inicio parcial, con o sin generalización secundaria, en adultos con epilepsia recién diagnosticada; terapia adyuvante en adultos, adolescentes y niños mayores de 6 años, con crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria.”

Como soporte, el interesado hace referencia a la importancia de la epilepsia, al programa de desarrollo clínico del principio activo y a los resultados de los estudios clínicos de soporte principales, adicionalmente presenta 38 publicaciones que incluyen estudios farmacocinéticos, algunos de los soportes clínicos principales, seguimientos en “mundo real”, revisiones narrativas. La Sala informa al interesado que se encuentra en estudio evaluación farmacológica para el mismo principio activo en idénticas indicaciones, la cual fue requerida en el Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB, numeral 3.1.1.2. La información allegada en el presente trámite no permite resolver satisfactoriamente las inquietudes planteadas por la Sala en dicho trámite, por tanto, considera que aplican los mismos requerimientos.

Adicionalmente, la Sala recomienda requerir al interesado para que presente estudio de bioequivalencia, ver concepto de Acta de SEM en el cual se recomienda, en el caso que se defina el ingreso del principio activo eslicarbazepina a normas farmacológicas, incluirlo en Anexo 2 de la Resolución 1724 de 2016 debido a que el

principio activo tiene una cinética compleja, es de estrecho margen terapéutico y su condición se considera de riesgo sanitario alto.

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

Así mismo, una vez revisado el expediente se solicita Allegar el PGR para el producto.

### 3.1.1.3. LUMAKRAS® 120 MG

Expediente : 20210077  
Radicado : 20211174765 / 20211188045 / 20221246944  
Fecha : 25/11/2022  
Interesado : Amgen Biotecnológica S.A.S

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 120 mg de Sotorasib

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

LUMAKRAS® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) metastásico o localmente avanzado con mutación del gen KRAS G12C que hayan recibido al menos una terapia sistémica previa.

Contraindicaciones: Ninguna

Precauciones y advertencias:

Hepatotoxicidad

LUMAKRAS puede causar hepatotoxicidad, que puede provocar lesión hepática inducida por fármacos y hepatitis. Entre 357 pacientes que recibieron LUMAKRAS en CodeBreak 100 [ver Reacciones adversas], se produjo hepatotoxicidad en un 1,7% (todos los grados) y en un 1,4% (Grado 3). Un total de un 18% de los pacientes que recibieron LUMAKRAS presentaron aumento de la alanina aminotransferasa (ALT)/aumento de la aspartato aminotransferasa (AST); un 6% fue de Grado 3 y un 0,6% fue de Grado 4. La mediana de tiempo hasta la primera aparición del

Página 30 de 727

Acta No. 14 de 2023 SEMNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

aumento de la ALT/AST fue de 9 semanas (rango: 0,3 a 42). El aumento de la ALT/AST que generó la interrupción o reducción de la dosis se produjo en un 7% de los pacientes. Se interrumpió el uso de LUMAKRAS debido a un aumento de la ALT/AST en un 2,0% de los pacientes. Además de la interrupción o reducción de la dosis, un 5% de los pacientes recibió corticosteroides para el tratamiento de la hepatotoxicidad.

Monitoree las pruebas de función hepática (ALT, AST y bilirrubina total) antes de comenzar con el uso de LUMAKRAS, cada 3 semanas durante los primeros 3 meses de tratamiento y, luego, una vez al mes o según la indicación clínica, con análisis más frecuentes en pacientes que desarrollen aumentos de transaminasas y/o bilirrubina. Suspenda el uso, reduzca la dosis o interrumpa permanentemente el uso de LUMAKRAS con base en la gravedad de la reacción adversa.

#### Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/neumonitis

LUMAKRAS puede provocar EPI/neumonitis, que puede ser mortal. Entre 357 pacientes que recibieron LUMAKRAS en CodeBreak 100 [ver Reacciones adversas (6.1)], se produjo EPI/neumonitis en un 0,8% de los pacientes, todos los casos fueron de Grado 3 o 4 en el momento de la aparición, y 1 caso fue mortal. La mediana de tiempo hasta la primera aparición de la EPI/neumonitis fue de 2 semanas (rango: 2 a 18 semanas). Se interrumpió el uso de LUMAKRAS debido a EPI/neumonitis en un 0,6% de los pacientes. Monitoree a los pacientes por si aparecen o empeoran los síntomas pulmonares que indiquen una EPI/neumonitis (p. ej., disnea, tos, fiebre). Suspenda inmediatamente el uso de LUMAKRAS en los pacientes con sospecha de EPI/neumonitis e interrumpa permanentemente el uso de LUMAKRAS si no se identifican otras causas posibles de EPI/neumonitis.

#### Uso en poblaciones específicas

##### Embarazo

##### Resumen de los riesgos

No existen datos disponibles sobre el uso de LUMAKRAS en mujeres embarazadas. En estudios de desarrollo embrionofetal realizados en ratas y conejos, sotorasib oral no provocó efectos adversos en el desarrollo o en la embriomortalidad en exposiciones de hasta 4,6 veces la exposición en seres humanos con la dosis clínica de 960 mg [ver Datos].

En la población general de Estados Unidos, el riesgo de fondo estimado de defectos del nacimiento importantes y aborto espontáneo en embarazos reconocidos clínicamente es de un 2% a un 4% y de un 15% a un 20%, respectivamente.

##### Datos

##### Datos en animales

En un estudio de desarrollo embrionario realizado en ratas, la administración oral una vez al día de sotorasib a ratas preñadas durante el periodo de organogénesis dio como resultado toxicidad materna en el nivel de dosis de 540 mg/kg (aproximadamente 4,6 veces la exposición en seres humanos con base en el área bajo la curva [AUC, por sus siglas en inglés] en la dosis clínica de 960 mg). Sotorasib no provocó efectos adversos del desarrollo y no afectó la supervivencia embrionaria en dosis de hasta 540 mg/kg.

En un estudio de desarrollo embrionario realizado en conejos, la administración oral una vez al día de sotorasib a ratas preñadas durante el periodo de organogénesis dio como resultado pesos corporales fetales más bajos y una reducción de los metacarpos osificados en fetos en el nivel de dosis de 100 mg/kg (aproximadamente 2,6 veces la exposición en seres humanos con base en el AUC en la dosis clínica de 960 mg), lo que se asoció con toxicidad materna, incluidos una disminución del aumento del peso corporal y del consumo de alimentos durante la fase de dosificación. Sotorasib no provocó efectos adversos del desarrollo y no afectó la supervivencia embrionaria en dosis de hasta 100 mg/kg.

#### Lactancia

#### Resumen de los riesgos

No existen datos sobre la presencia de sotorasib o sus metabolitos en la leche humana, los efectos sobre el niño amamantado, ni sobre la producción de leche. Debido al potencial de reacciones adversas graves en niños amamantados, aconseje a las mujeres que suspendan la lactancia materna durante el tratamiento con LUMAKRAS y durante 1 semana después de la última dosis.

#### Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de LUMAKRAS en pacientes pediátricos.

#### Uso geriátrico

De los 357 pacientes con cualquier tipo de tumor que recibieron LUMAKRAS 960 mg por vía oral una vez al día en CodeBreak 100, un 46% tenía 65 años y más, y un 10% tenía 75 años y más. No se observaron diferencias generales en la seguridad ni en la efectividad entre los pacientes mayores y los pacientes más jóvenes.

#### Reacciones adversas:

Las siguientes reacciones adversas clínicamente significativas se analizan en mayor detalle en otras secciones del etiquetado:

- Hepatotoxicidad
- Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/neumonitis

## Experiencia en estudios clínicos

Debido a que los estudios clínicos se realizan en condiciones muy variadas, las tasas de reacción adversa observadas en los estudios clínicos de un fármaco no se pueden comparar directamente con las tasas en los estudios clínicos de otro fármaco, y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica.

La población de seguridad combinada descrita en la sección ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES refleja la exposición a LUMAKRAS como agente único con la dosis de 960 mg por vía oral una vez al día en 357 pacientes con NSCLC y otros tumores sólidos con mutación del gen KRAS G12C inscritos en CodeBreak 100; un 28% se expuso durante 6 meses o más y un 3% se expuso durante más de un año.

## Cáncer de pulmón de células no pequeñas

La seguridad de LUMAKRAS se evaluó en un subconjunto de pacientes con NSCLC metastásico o localmente avanzado con mutación del gen KRASG12C en CodeBreak 100 [ver Estudios clínicos]. Los pacientes recibieron LUMAKRAS 960 mg por vía oral una vez al día hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable (n = 204). Entre los pacientes que recibieron LUMAKRAS, un 39% se expuso durante 6 meses o más y un 3% se expuso durante más de un año.

La mediana de edad de los pacientes que recibieron LUMAKRAS fue de 66 años (rango: 37 a 86); un 55% era de sexo femenino; un 80% era de raza blanca, un 15% era de raza asiática y un 3% era de raza negra.

Se produjeron reacciones adversas graves en un 50% de los pacientes tratados con LUMAKRAS. Las reacciones adversas graves en  $\geq 2\%$  de los pacientes fueron neumonía (8%), hepatotoxicidad (3,4%) y diarrea (2%). Se produjeron reacciones adversas fatales en un 3,4% de los pacientes que recibieron LUMAKRAS debido a insuficiencia respiratoria (0,8%), neumonitis (0,4%), paro cardíaco (0,4%), insuficiencia cardíaca (0,4%), úlcera gástrica (0,4%) y neumonía (0,4%).

Se produjo la interrupción permanente del uso de LUMAKRAS debido a una reacción adversa en un 9% de los pacientes. Las reacciones adversas que dieron como resultado la interrupción permanente del uso de LUMAKRAS en  $\geq 2\%$  de los pacientes incluyeron hepatotoxicidad (4,9%).

Se produjeron interrupciones de la administración de la posología de LUMAKRAS debido a una reacción adversa en un 34% de los pacientes. Las reacciones adversas que requirieron la interrupción de la administración de la posología en  $\geq 2\%$  de los pacientes fueron hepatotoxicidad (11%), diarrea (8%), dolor musculoesquelético (3,9%), náuseas (2,9%) y neumonía (2,5%).

Se produjeron reducciones de la dosis de LUMAKRAS debido a una reacción adversa en un 5% de los pacientes.

Las reacciones adversas que requirieron reducciones de la dosis en  $\geq 2\%$  de los pacientes incluyeron aumento de la ALT (2,9%) y aumento de la AST (2,5%).

Las reacciones adversas más comunes ( $\geq 20\%$ ) fueron diarrea, dolor musculoesquelético, náuseas, fatiga, hepatotoxicidad y tos. Las anormalidades más comunes en los resultados de laboratorio ( $\geq 25\%$ ) fueron linfocitos disminuidos, hemoglobina disminuida, aspartato aminotransferasa aumentada, alanina aminotransferasa aumentada, calcio disminuido, fosfatasa alcalina aumentada, proteínas en la orina aumentadas y sodio disminuido.

En la Tabla 3 se resumen las reacciones adversas más comunes observadas en CodeBreak 100.

Tabla 3. Reacciones adversas ( $\geq 10\%$ ) de los pacientes con NSCLC con mutación del gen KRASG12C que recibieron LUMAKRAS en CodeBreak 100\*

Reacción adversa	LUMAKRAS N = 204	
	Todos los grados (%)	Grado 3 a 4 (%)
<b>Trastornos gastrointestinales</b>		
Diarrea	42	5
Náuseas	26	1
Vómitos	17	1,5
Estreñimiento	16	0,5
Dolor abdominal <sup>a</sup>	15	1,0
<b>Trastornos hepato biliares</b>		
Hepatotoxicidad <sup>b</sup>	25	12
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>		
Tos <sup>c</sup>	20	1,5
Disnea <sup>d</sup>	16	2,9
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>		
Dolor musculoesquelético <sup>e</sup>	35	8
Artralgia	12	1,0
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>		
Fatiga <sup>f</sup>	26	2,0
Edema <sup>g</sup>	15	0
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>		
Apetito disminuido	13	1,0

Reacción adversa	LUMAKRAS N = 204	
	Todos los grados (%)	Grado 3 a 4 (%)
<b>Infecciones e infestaciones</b>		
Neumonía <sup>b</sup>	12	7
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>		
Erupción <sup>i</sup>	12	0

\* Clasificación definida según los Criterios Comunes de Terminología para Eventos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer (NCI CTCAE, por sus siglas en inglés), versión 5.0.

<sup>a</sup> Dolor abdominal incluye dolor abdominal, dolor en la zona superior del abdomen y dolor en la zona inferior del abdomen.

<sup>b</sup> Hepatotoxicidad incluye alanina aminotransferasa elevada, aspartato aminotransferasa elevada, bilirrubina en sangre elevada, lesión hepática inducida por fármacos, hepatitis, hepatotoxicidad, prueba de función hepática aumentada y transaminasa elevada.

<sup>c</sup> Tos incluye tos, tos productiva y síndrome de tos de las vías respiratorias superiores.

<sup>d</sup> Disnea incluye disnea y disnea de esfuerzo.

<sup>e</sup> Dolor musculoesquelético incluye dolor de espalda, dolor óseo, dolor torácico musculoesquelético, molestia musculoesquelética, dolor musculoesquelético, mialgia, dolor de cuello, dolor torácico no cardíaco y dolor en una extremidad.

<sup>f</sup> Fatiga incluye fatiga y astenia.

<sup>g</sup> Edema incluye edema generalizado, edema localizado, edema, edema periférico, edema periorbitario y edema testicular.

<sup>h</sup> Neumonía incluye neumonía, neumonía por aspiración, neumonía bacteriana y neumonía estafilocócica.

<sup>i</sup> Erupción incluye dermatitis, dermatitis acneiforme, erupción, erupción maculopapular y erupción pustular.

En la Tabla 4 se resumen las reacciones adversas en los resultados de laboratorio seleccionados observadas en CodeBreak 100.

Tabla 4. Anormalidades en los resultados de laboratorio seleccionadas ( $\geq 20\%$ ) que empeoraron respecto del valor basal en los pacientes con NSCLC con mutación del gen KRAS G12C que recibieron LUMAKRAS en CodeBreak 100

Anormalidades en los resultados de laboratorio	LUMAKRAS N = 204*	
	Grados 1 a 4 (%)	Grados 3 a 4 (%)
<b>Química</b>		
Aspartato aminotransferasa aumentada	39	9
Alanina aminotransferasa aumentada	38	11
Calcio disminuido	35	0
Fosfatasa alcalina aumentada	33	2,5
Proteínas en la orina aumentadas	29	3,9
Sodio disminuido	28	1,0
Albúmina disminuida	22	0,5
<b>Hematología</b>		
Linfocitos disminuidos	48	2
Hemoglobina disminuida	43	0,5
Tiempo de tromboplastina parcial activada aumentado	23	1,5

\* N = cantidad de pacientes que tenían al menos una evaluación en estudio para el parámetro de interés.

Interacciones:

Efectos de otros fármacos sobre LUMAKRAS

### Agentes reductores de ácidos

La coadministración de LUMAKRAS con agentes reductores de ácidos disminuyó las concentraciones de sotorasib, lo que puede reducir la eficacia de sotorasib. Evite la coadministración de LUMAKRAS con inhibidores de la bomba de protones (PPI), antagonistas del receptor H2 y antiácido de acción local. Si no se puede evitar la coadministración con un agente reductor de ácidos, administre Lumakras® 4 horas antes o 10 horas después de la administración de un antiácido de acción local.

### Inductores fuertes del CYP3A4

La coadministración de LUMAKRAS con un inductor fuerte del CYP3A4 disminuyó las concentraciones de sotorasib, lo que puede reducir la eficacia de sotorasib. Evite la coadministración de LUMAKRAS con inductores fuertes del CYP3A4.

### Efectos de LUMAKRAS sobre otros fármacos

#### Sustratos del CYP3A4

La coadministración de LUMAKRAS con un sustrato del CYP3A4 disminuyó sus concentraciones plasmáticas, lo que puede reducir la eficacia del sustrato. Evite la coadministración de LUMAKRAS con sustratos sensibles del CYP3A4, para los que los cambios mínimos en la concentración pueden generar la disfunción terapéutica del sustrato. Si no se puede evitar la coadministración, aumente la posología del sustrato del CYP3A4 sensible de acuerdo con su Información para prescribir.

#### Sustratos de la glucoproteína-P (P-gp)

La coadministración de LUMAKRAS con un sustrato de la P-gp (digoxina) aumentó las concentraciones plasmáticas de digoxina, lo que puede aumentar las reacciones adversas de digoxina. Evite la coadministración de LUMAKRAS con sustratos de la P-gp, para los que los cambios en la concentración mínima pueden generar toxicidades graves. Si no se puede evitar la coadministración, disminuya la posología del sustrato de la P-gp de acuerdo con su Información para prescribir.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

#### Selección de los pacientes

Seleccione a los pacientes para el tratamiento del NSCLC metastásico o localmente avanzado con LUMAKRAS basado en la presencia de la mutación del gen KRAS G12C en muestras tumorales o plasmáticas [ver Estudios clínicos]. Si no se detecta mutación en una muestra plasmática, realizar un estudio del tejido tumoral.

### Posología recomendada y administración

La posología recomendada de LUMAKRAS es 960 mg (ocho tabletas de 120 mg) por vía oral una vez al día hasta la evolución de la enfermedad o una toxicidad inaceptable.

Tome LUMAKRAS a la misma hora cada día, con o sin alimentos [ver Farmacología clínica]. Trague las tabletas enteras. No las mastique, triture ni divida. Si omite una dosis de LUMAKRAS durante más de 6 horas, tome la próxima dosis al día siguiente según lo recetado. No tome 2 dosis al mismo tiempo para compensar una dosis omitida.

Si se presentan vómitos después de tomar LUMAKRAS, no tome una dosis adicional. Tome la siguiente dosis al día siguiente según lo recetado.

### Administración a pacientes que tienen dificultad para tragar sólidos

Disperse las tabletas en 120 mL (4 onzas) de agua sin gas a temperatura ambiente, sin triturarlas. No se deben utilizar líquidos de otro tipo. Revuelva hasta que las tabletas se dispersen en trozos pequeños (las tabletas no se disolverán por completo) y beba inmediatamente o en el plazo de 2 horas. El aspecto de la mezcla puede variar entre amarillo pálido y amarillo brillante. Trague la dispersión de tabletas. No mastique los trozos de la tableta.

Enjuague el envase con 120 mL (4 onzas) de agua adicionales y beba. Si la mezcla no se consume de inmediato, revuelva la mezcla nuevamente para asegurarse de que las tabletas se dispersen.

### Modificaciones de la posología en caso de reacciones adversas

Los niveles de reducción de la dosis de LUMAKRAS se resumen en la Tabla 1. Las modificaciones de la posología para reacciones adversas se proporcionan en la Tabla 2.

Si se presentan reacciones adversas, se permite un máximo de dos reducciones de la dosis. Interrumpa el uso de LUMAKRAS si los pacientes son incapaces de tolerar la dosis mínima de 240 mg una vez al día.

Tabla 1. Niveles de reducción de dosis de LUMAKRAS recomendados para las reacciones adversas

Nivel de reducción de la dosis	Dosis
Primera reducción de la dosis	480 mg (4 tabletas) una vez al día
Segunda reducción de la dosis	240 mg (2 tabletas) una vez al día

Tabla 2. Modificaciones de la posología de LUMAKRAS recomendadas en caso de reacciones adversas

Reacción adversa	Gravedad <sup>a</sup>	Modificación de la posología
Hepatotoxicidad [ver Advertencias y precauciones (5.1)]	ALT o AST de Grado 2 con síntomas	Suspenda el uso de LUMAKRAS hasta una recuperación a $\leq$ Grado 1 o al valor basal. Reanude el uso de LUMAKRAS en el siguiente nivel de dosis más bajo.
	AST o ALT de Grado 3 a 4	Interrumpa permanentemente el uso de LUMAKRAS.
	AST o ALT $> 3 \times$ ULN con bilirrubina total $> 2 \times$ ULN en ausencia de causas alternativas	
Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/neumonitis [ver Advertencias y precauciones (5.2)]	Cualquier grado	Suspenda el uso de LUMAKRAS si se sospecha de EPI/neumonitis. Interrumpa permanentemente el uso de LUMAKRAS si se confirma una EPI/neumonitis.
Náuseas o vómitos a pesar del tratamiento de apoyo apropiado (incluida la terapia antiemética) [ver Reacciones adversas (6.1)]	Grado 3 a 4	Suspenda el uso de LUMAKRAS hasta una recuperación a $\leq$ Grado 1 o al valor basal. Reanude el uso de LUMAKRAS en el siguiente nivel de dosis más bajo.
Diarrea a pesar del tratamiento de apoyo apropiado (incluida la terapia antidiarreica) [ver Reacciones adversas (6.1)]	Grado 3 a 4	Suspenda el uso de LUMAKRAS hasta una recuperación a $\leq$ Grado 1 o al valor basal. Reanude el uso de LUMAKRAS en el siguiente nivel de dosis más bajo.
Otras reacciones adversas [ver Reacciones adversas (6.1)]	Grado 3 a 4	Suspenda el uso de LUMAKRAS hasta una recuperación a $\leq$ Grado 1 o al valor basal. Reanude el uso de LUMAKRAS en el siguiente nivel de dosis más bajo.

ALT = alanina aminotransferasa; AST = aspartato aminotransferasa; ULN = límite superior de la normalidad

<sup>a</sup> Clasificación definida según los Criterios Comunes de Terminología para Eventos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer (NCI CTCAE, por sus siglas en inglés), versión 5.0

### Coadministración de LUMAKRAS con agentes reductores de ácidos

Evite la administración de forma simultánea de inhibidores de la bomba de protones (PPI, por sus siglas en inglés) y antagonistas del receptor H<sub>2</sub> con LUMAKRAS. Si no se puede evitar el tratamiento con un agente reductor de ácidos, tome LUMAKRAS 4 horas antes o 10 horas después de la administración de un antiácido local [ver Interacciones medicamentosas y Farmacología clínica].

Condición de venta:

Venta con fórmula médica  
Uso institucional

**Solicitud:** El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2022007986 emitido mediante Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB, numeral 3.1.1.11, con el fin de dar respuesta a los requerimientos frente al proceso de aprobación de evaluación farmacológica,

Página 38 de 727

Acta No. 14 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

con el fin de continuar con el proceso de obtención de Registro Sanitario para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto versión 1, agosto 2021 allegado mediante radicado No. 20211174765

**CONCEPTO:** Revisada la información allegada la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante radicados 20211174765 /20211188045 / 20221246944 el interesado presenta respuesta al Auto No. 2022007986 emitido mediante Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB, numeral 3.1.1.11 relacionado con evaluación farmacológica del principio activo sotorasib, indicado para “tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) metastásico o localmente avanzado con mutación del gen KRAS G12C que hayan recibido al menos una terapia sistémica previa”; adicionalmente solicita evaluación de inserto versión 1 de agosto de 2021 y declaración de nueva entidad química con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.

En el requerimiento se solicitó allegar información clínica adicional que sustente los beneficios de sotorasib en la indicación solicitada, dadas las limitaciones derivadas de los soportes clínicos principales: estudio Codebreak100 sin brazo control y Codebreak200 estudio abierto y en curso en el que se comparó sotorasib versus docetaxel cuyos datos preliminares son limitados.

En la respuesta resalta la importancia del marcador KRAS G12C y su novedad como blanco terapéutico potencial. Adicionalmente, presenta información con corte a septiembre de 2022 del estudio Codebreak200 (anterior 1 de diciembre 2020), reporta que con una mediana de seguimiento de 17,7 meses la sobrevida libre de progresión (SLP) fue de 5,6 (4,3 - 7,8) meses en el grupo que recibió sotorasib y de 4,5 (3,0 - 5,7) meses entre los que recibieron docetaxel, con un riesgo relativo HR = 0,66 (IC95%:0,51 - 0,86). La mediana en sobrevida global (SG) de sotorasib vs docetaxel fue 10,6 (8,9 - 14,0) vs. 11,3 (9,0 - 14,9) meses (HR = 1,01; 95% IC: 0,77 - 1,33), resalta que el estudio no fue diseñado para detectar diferencia estadísticamente significativa para SG y que, por el entrecruzamiento de los grupos, la mayoría de pacientes recibió sotorasib.

Señala también, que a pesar de mayor duración de tratamiento con sotorasib (mediana 20 semanas) en comparación con docetaxel (12 semanas), se presentaron menos efectos adversos entre quienes recibieron sotorasib, lo que se acompaña de una tendencia a empeoramiento de la percepción de la calidad de vida entre quienes recibieron docetaxel, la cual parece menor entre quienes recibieron sotorasib,

**Analizada la información allegada la Sala considera que sotorasib es un principio activo dirigido a un blanco terapéutico potencialmente nuevo (mutación KRAS G12C), la información actualizada del estudio Codebreak200 confirma un modesto beneficio en SLP, no diferencias en SG ni en calidad de vida, por lo que considera que el potencial beneficio no es sustancial y por tanto, la Sala recomienda no aprobar la evaluación farmacológica de sotorasib en la indicación solicitada.**

#### **3.1.1.4. AQUIPTA 10 MG**

Expediente : 20240366  
Radicado : 20221245505  
Fecha : 24/11/2022  
Interesado : Abbvie S.A.S.

Composición:

Cada tableta contiene 10 mg de Atogepant

Forma farmacéutica: Tabletas

Indicaciones:

AQUIPTA está indicado para la profilaxis de migraña en adultos que tienen al menos 4 días de migraña por mes.

Contraindicaciones:

Ninguna conocida

Precauciones y advertencias:

Ninguna conocida

Reacciones adversas:

Experiencia en ensayos clínicos

Se evaluó la seguridad de AQUIPTA en 2657 pacientes con migraña que recibieron al menos una dosis de AQUIPTA. De estos, se expusieron 1225 pacientes a AQUIPTA todos los días durante al menos 6 meses, y se expusieron 826 pacientes durante 12 meses.

Página 40 de 727

Acta No. 14 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

En estudios clínicos controlados con placebo de 12 semanas, 314 pacientes recibieron al menos una dosis de AQUIPTA 10 mg una vez al día, 411 pacientes recibieron al menos una dosis de AQUIPTA 30 mg una vez al día, 343 pacientes recibieron al menos una dosis de AQUIPTA 30 mg dos veces al día, 678 pacientes recibieron al menos una dosis de AQUIPTA 60 mg una vez al día, 91 pacientes recibieron al menos una dosis de AQUIPTA 60 mg dos veces al día y 636 pacientes recibieron placebo.

En la Tabla 2 se resumen las reacciones adversas que ocurrieron durante los estudios controlados

Tabla 2. Reacciones adversas identificadas con AQUIPTA

<b>Categoría de órgano, aparato o sistema</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Reacción adversa</b>
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuente	Disminución del apetito
Trastornos gastrointestinales	Frecuente	Náuseas, estreñimiento
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración	Frecuente	Fatiga/somnolencia

La reacción adversa que con mayor frecuencia condujo a la interrupción del tratamiento fueron las náuseas (0,6 %).

#### Elevaciones de las enzimas hepáticas

En estudios controlados con placebo, la tasa de elevación de las transaminasas 3 veces superior al límite superior de la normalidad fue similar entre los pacientes tratados con AQUIPTA (0,9 %) y los tratados con placebo (1,2 %). Se presentaron casos con elevación de las transaminasas de más de 3 veces el límite superior de la normalidad que se asociaron temporalmente con el tratamiento AQUIPTA; estos fueron asintomáticos y se resolvieron dentro de las 8 semanas posteriores a la interrupción del tratamiento. No hubo casos de lesión hepática grave o ictericia.

#### Disminución del peso corporal

En estudios controlados con placebo, la proporción de pacientes con una reducción de peso de al menos el 7 % en cualquier momento fue del 3,8 % para pacientes tratados con AQUIPTA 10 mg QD, 3,2 % para AQUIPTA 30 mg QD, 5,3 % para AQUIPTA 30 mg BID, 5,3 % para AQUIPTA 60 mg QD, 6,8 % para AQUIPTA 60 mg BID y 2,5 % para placebo.

#### Interacciones:

##### Inhibidores del CYP3A4

La administración concomitante de AQUIPTA con itraconazol, un potente inhibidor del CYP3A4, dio lugar a un aumento significativo en la exposición a atogepant en sujetos sanos ( ver PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS). La posología recomendada de AQUIPTA con el uso concomitante de inhibidores potentes del CYP3A4 (p. ej. ketoconazol, itraconazol, claritromicina) es de 10 mg una vez al día. No es necesario ajustar la dosis de AQUIPTA cuando se utilizan de forma concomitante inhibidores moderados o débiles del CYP3A4.

#### Inhibidores de OATP

La administración concomitante de AQUIPTA con una dosis única de rifampicina [rifampicina], un inhibidor de OATP, produjo un aumento significativo en la exposición de atogepant en sujetos sanos (ver PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS). La dosis recomendada de AQUIPTA con el uso concomitante de inhibidores de OATP (por ejemplo ciclosporina [ciclosporina]) es de 10 mg una vez al día.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Posología recomendada

La dosis recomendada para AQUIPTA es de 60 mg por vía oral, una vez al día con o sin alimentos.

Dosis omitida

La dosis omitida debe tomarse de inmediato. Si se acerca la hora de la siguiente dosis, se debe indicar a los pacientes que se salten la dosis omitida y tomen la siguiente dosis según la pauta.

Modificación de la dosis

En la Tabla 1 se proporcionan las modificaciones de dosificación para el uso concomitante de medicamentos específicos y para pacientes con insuficiencia renal.

Tabla 1: Modificaciones de dosis para interacciones medicamentosas y poblaciones específicas

<b>Modificaciones de dosis</b>	<b>Dosis una vez al día recomendada de AQUIPTA</b>
<b>Clase de medicamento concomitante</b>	
<b>Inhibidores potentes del CYP3A4</b>	10 mg
<b>Inhibidores OATP</b>	10 mg
<b>Insuficiencia renal</b>	
<b>Insuficiencia renal grave y enfermedad renal terminal (ESRD; CLcr &lt;30 ml/min)</b>	10 mg

#### Dosificación en poblaciones especiales

##### Pacientes pediátricos

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

##### Pacientes geriátricos

Los modelos farmacocinéticos poblacionales no sugieren diferencias farmacocinéticas clínicamente significativas entre pacientes geriátricos y sujetos más jóvenes. No es necesario ajustar la dosis de AQUIPTA en pacientes ancianos.

##### Insuficiencia renal

Para pacientes con insuficiencia renal grave y Enfermedad Renal en Etapa Terminal (ERET), ver el ajuste de dosis en la Tabla 1. No se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada.

Para pacientes con ESRD sometidos a diálisis intermitente, AQUIPTA debe tomarse preferiblemente después de la diálisis.

##### Insuficiencia hepática

Evitar el uso de AQUIPTA en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh)). No se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh clase A) o moderada (Child-Pugh clase B).

Condición de venta: uso institucional.

**Solicitud:** El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes

puntos con el fin de continuar con el proceso de obtención de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto allegado mediante solicitud inicial CCDS 02 allegado mediante radicado 20221245505
- IPP allegado mediante solicitud inicial CCDS 02 allegado mediante radicado 20221245505

**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 Evaluación farmacológica, Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002, Inserto allegado mediante solicitud inicial CCDS 02, IPP allegado mediante solicitud inicial CCDS 02 allegados mediante radicado 20221245505 para el producto AQUIPTA 10 MG, principio activo Atogepant tableta 10 mg en las indicaciones: “...para la profilaxis de migraña en adultos que tienen al menos 4 días de migraña por mes.”

**Como soporte presenta:**

**-Estudios preclínicos suficientes para dar paso a estudios clínicos.**

**-Diversos estudios fase 1 para evaluar tolerabilidad, seguridad, interacciones y aspectos cinéticos la mayoría en adultos sanos, y otros estudios de interacciones**

**El soporte clínico principal incluye los estudios fase 3 ADVANCE, ELEVATE y PROGRESS, en pacientes con migraña episódica y migraña crónica que no habían respondido satisfactoriamente a la terapia previa convencional, la Sala observa que los estudios allegados utilizaron como brazo comparador un grupo placebo.**

**En cuanto a la información clínica de estudios fase 3 allega tres ensayos controlados aleatorios (ECA) doble ciego (NCT03777059 ADVANCE -910 pacientes-, NCT02848326 CGP-MD-01 – 834 pacientes- y NCT04740827 ELEVATE 1550 pacientes-) evidenciaron que el tratamiento con 10 mg, 30 mg y 60 mg de atogepant una vez al día dio lugar a efectos clínicos benéficos en comparación con placebo para pacientes con migraña episódica que tuvieron de 4 a 14 días de migraña por mes durante al menos 3 meses. En los 3 estudios, a las 12 semanas, los pacientes que recibieron atogepant tuvieron una reducción estadísticamente significativa de la media de días mensuales con migraña (DMM) en comparación con placebo: Para atogepant 10 mg, hubo una diferencia de -1,15**

días a  $-1,21$  días; para atogepant 30 mg, hubo una diferencia de  $-0,91$  días a  $-1,38$  días; y para atogepant 60 mg, hubo una diferencia de  $-0,70$  días.

El estudio PROGRESS- NCT03855137 incluyó 778 pacientes tratados por 12 semanas y seguimiento adicional hasta 52 semanas, sin que se hayan encontrado señales de seguridad adicionales.

Los estudios ADVANCE y ELEVATE sugieren mejoras en las evaluaciones de calidad de vida.

La Sala encuentra que las diferencias del producto de la referencia con respecto al brazo placebo, aunque estadísticamente significativas, fueron de pequeña magnitud y no parece clara la relación dosis respuesta, por lo que solicita al interesado explicar si el beneficio evidenciado en los estudios es mayor que la mínima diferencia de importancia clínica.

Así mismo, la Sala solicita al interesado evidencia clínica que incluya comparador activo, dado que los estudios allegados se comparan con placebo, cuando existen agentes de primera y de segunda línea aprobados en la indicación propuesta por el interesado.

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

### 3.1.1.5. AQUIPTA 60 MG

Expediente : 20241285  
Radicado : 20221254849  
Fecha : 06/12/2022  
Interesado : Abbvie S.A.S.

Composición:

Cada tableta contiene 60 mg de Atogepant

Forma farmacéutica: Tabletas

Indicaciones:

AQUIPTA está indicado para la profilaxis de migraña en adultos que tienen al menos 4 días de migraña por mes.

Contraindicaciones:

Página 45 de 727

Acta No. 14 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Ninguna conocida

Precauciones y advertencias:

Ninguna conocida

Reacciones adversas:

Experiencia en ensayos clínicos

Se evaluó la seguridad de AQUIPTA en 2657 pacientes con migraña que recibieron al menos una dosis de AQUIPTA. De estos, se expusieron 1225 pacientes a AQUIPTA todos los días durante al menos 6 meses, y se expusieron 826 pacientes durante 12 meses.

En estudios clínicos controlados con placebo de 12 semanas, 314 pacientes recibieron al menos una dosis de AQUIPTA 10 mg una vez al día, 411 pacientes recibieron al menos una dosis de AQUIPTA 30 mg una vez al día, 343 pacientes recibieron al menos una dosis de AQUIPTA 30 mg dos veces al día, 678 pacientes recibieron al menos una dosis de AQUIPTA 60 mg una vez al día, 91 pacientes recibieron al menos una dosis de AQUIPTA 60 mg dos veces al día y 636 pacientes recibieron placebo.

En la Tabla 2 se resumen las reacciones adversas que ocurrieron durante los estudios controlados

Tabla 2. Reacciones adversas identificadas con AQUIPTA

<b>Categoría de órgano, aparato o sistema</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Reacción adversa</b>
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuente	Disminución del apetito
Trastornos gastrointestinales	Frecuente	Náuseas, estreñimiento
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración	Frecuente	Fatiga/somnolencia

La reacción adversa que con mayor frecuencia condujo a la interrupción del tratamiento fueron las náuseas (0,6 %).

Elevaciones de las enzimas hepáticas

En estudios controlados con placebo, la tasa de elevación de las transaminasas 3 veces superior al límite superior de la normalidad fue similar entre los pacientes tratados con AQUIPTA (0,9 %) y los tratados con placebo (1,2 %). Se presentaron casos con elevación de las transaminasas de

más de 3 veces el límite superior de la normalidad que se asociaron temporalmente con el tratamiento AQUIPTA; estos fueron asintomáticos y se resolvieron dentro de las 8 semanas posteriores a la interrupción del tratamiento. No hubo casos de lesión hepática grave o ictericia.

#### Disminución del peso corporal

En estudios controlados con placebo, la proporción de pacientes con una reducción de peso de al menos el 7 % en cualquier momento fue del 3,8 % para pacientes tratados con AQUIPTA 10 mg QD, 3,2 % para AQUIPTA 30 mg QD, 5,3 % para AQUIPTA 30 mg BID, 5,3 % para AQUIPTA 60 mg QD, 6,8 % para AQUIPTA 60 mg BID y 2,5 % para placebo.

#### Interacciones:

##### Inhibidores del CYP3A4

La administración concomitante de AQUIPTA con itraconazol, un potente inhibidor del CYP3A4, dio lugar a un aumento significativo en la exposición a atogepant en sujetos sanos ( ver PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS). La posología recomendada de AQUIPTA con el uso concomitante de inhibidores potentes del CYP3A4 (p. ej. ketoconazol, itraconazol, claritromicina) es de 10 mg una vez al día. No es necesario ajustar la dosis de AQUIPTA cuando se utilizan de forma concomitante inhibidores moderados o débiles del CYP3A4.

##### Inhibidores de OATP

La administración concomitante de AQUIPTA con una dosis única de rifampicina [rifampicina], un inhibidor de OATP, produjo un aumento significativo en la exposición de atogepant en sujetos sanos (ver PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS). La dosis recomendada de AQUIPTA con el uso concomitante de inhibidores de OATP (por ejemplo ciclosporina [ciclosporina]) es de 10 mg una vez al día.

#### Vía de administración: Oral

#### Dosificación y Grupo etario:

##### Posología recomendada

La dosis recomendada para AQUIPTA es de 60 mg por vía oral, una vez al día con o sin alimentos.

##### Dosis omitida

La dosis omitida debe tomarse de inmediato. Si se acerca la hora de la siguiente dosis, se debe indicar a los pacientes que se salten la dosis omitida y tomen la siguiente dosis según la pauta.

## Modificación de la dosis

En la Tabla 1 se proporcionan las modificaciones de dosificación para el uso concomitante de medicamentos específicos y para pacientes con insuficiencia renal.

Tabla 1: Modificaciones de dosis para interacciones medicamentosas y poblaciones específicas

<b>Modificaciones de dosis</b>	<b>Dosis una vez al día recomendada de AQUIPTA</b>
<b>Clase de medicamento concomitante</b>	
<b>Inhibidores potentes del CYP3A4</b>	10 mg
<b>Inhibidores OATP</b>	10 mg
<b>Insuficiencia renal</b>	
<b>Insuficiencia renal grave y enfermedad renal terminal (ESRD; CLcr &lt;30 ml/min)</b>	10 mg

## Dosificación en poblaciones especiales

### Pacientes pediátricos

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

### Pacientes geriátricos

Los modelos farmacocinéticos poblacionales no sugieren diferencias farmacocinéticas clínicamente significativas entre pacientes geriátricos y sujetos más jóvenes. No es necesario ajustar la dosis de AQUIPTA en pacientes ancianos.

### Insuficiencia renal

Para pacientes con insuficiencia renal grave y Enfermedad Renal en Etapa Terminal (ERET), ver el ajuste de dosis en la Tabla 1. No se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada.

Para pacientes con ESRD sometidos a diálisis intermitente, AQUIPTA debe tomarse preferiblemente después de la diálisis.

### Insuficiencia hepática

Evitar el uso de AQUIPTA en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh)). No se recomienda ajustar la dosis en pacientes

con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh clase A) o moderada (Child-Pugh clase B).

Condición de venta: uso institucional.

**Solicitud:** El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos con el fin de continuar con el proceso de obtención de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto allegado mediante solicitud inicial CCDS 02 allegado mediante radicado 20221254849
- IPP allegado mediante solicitud inicial CCDS 02 allegado mediante radicado 20221254849

**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 Evaluación farmacológica, Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002, Inserto allegado mediante solicitud inicial CCDS 02, IPP allegado mediante solicitud inicial CCDS 02 allegados mediante radicado 20221254849 para el producto AQUIPTA 60 MG, principio activo Atogepant tableta 60 mg en las indicaciones: "...para la profilaxis de migraña en adultos que tienen al menos 4 días de migraña por mes."

**Como soporte presenta:**

**-Estudios preclínicos suficientes para dar paso a estudios clínicos.**

**-Diversos estudios fase 1 para evaluar tolerabilidad, seguridad, interacciones y aspectos cinéticos la mayoría en adultos sanos, y otros estudios de interacciones**

**El soporte clínico principal incluye los estudios fase 3 ADVANCE, ELEVATE y PROGRESS, en pacientes con migraña episódica y migraña crónica que no habían respondido satisfactoriamente a la terapia previa convencional, la Sala observa que los estudios allegados utilizaron como brazo comparador un grupo placebo.**

**En cuanto a la información clínica de estudios fase 3 allega tres ensayos controlados aleatorios (ECA) doble ciego (NCT03777059 ADVANCE -910 pacientes-, NCT02848326**

Página 49 de 727

Acta No. 14 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

CGP-MD-01 – 834 pacientes- y NCT04740827 ELEVATE 1550 pacientes-) evidenciaron que el tratamiento con 10 mg, 30 mg y 60 mg de atogepant una vez al día dio lugar a efectos clínicos benéficos en comparación con placebo para pacientes con migraña episódica que tuvieron de 4 a 14 días de migraña por mes durante al menos 3 meses. En los 3 estudios, a las 12 semanas, los pacientes que recibieron atogepant tuvieron una reducción estadísticamente significativa de la media de días mensuales con migraña (DMM) en comparación con placebo: Para atogepant 10 mg, hubo una diferencia de -1,15 días a -1,21 días; para atogepant 30 mg, hubo una diferencia de -0,91 días a -1,38 días; y para atogepant 60 mg, hubo una diferencia de -0,70 días.

El estudio PROGRESS- NCT03855137 incluyó 778 pacientes tratados por 12 semanas y seguimiento adicional hasta 52 semanas, sin que se hayan encontrado señales de seguridad adicionales.

Los estudios ADVANCE y ELEVATE sugieren mejoras en las evaluaciones de calidad de vida.

La Sala encuentra que las diferencias del producto de la referencia con respecto al brazo placebo, aunque estadísticamente significativas, fueron de pequeña magnitud y no parece clara la relación dosis respuesta, por lo que solicita al interesado explicar si el beneficio evidenciado en los estudios es mayor que la mínima diferencia de importancia clínica.

Así mismo, la Sala solicita al interesado evidencia clínica que incluya comparador activo, dado que los estudios allegados se comparan con placebo, cuando existen agentes de primera y de segunda línea aprobados en la indicación propuesta por el interesado.

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

### 3.1.1.6. PAXLOVID® 150MG /100MG TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20240879  
Radicado : 20221251876  
Fecha : 1/12/2022  
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 150 mg de Nirmatrelvir +100 mg de Ritonavir

Forma farmacéutica: Tableta recubierta.

#### Indicaciones:

Paxlovid es un medicamento indicado para el tratamiento de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) de leve a moderada en pacientes adultos y adolescentes (12 años y mayores con un peso de al menos 40 kg) con resultados positivos del análisis viral directo del coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2) y que se encuentran en alto riesgo de progresión a COVID-19 severa, incluida la hospitalización o la muerte.

#### Contraindicaciones:

Paxlovid está contraindicado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad clínicamente significativa a los principios activos (nirmatrelvir/ritonavir) o a cualquiera de los excipientes del producto.

Paxlovid está contraindicado con medicamentos cuya depuración dependa en gran medida de las CYP3A y para los cuales se asocian concentraciones elevadas con reacciones serias y/o potencialmente mortales. Los medicamentos enumerados son una guía y no se consideran una lista exhaustiva de todos los posibles medicamentos que pueden estar contraindicados con el Paxlovid.

- Antagonista del adrenoceptor alfa 1: alfuzosina
- Antianginoso: ranolazina
- Antiarrítmico: amiodarona, dronedarona, flecainida, propafenona, quinidina
- Antigota: colchicina
- Antipsicóticos: lurasidona, pimozida
- Agentes contra la hiperplasia prostática benigna: silodosina
- Agentes cardiovasculares: eplerenona, ivabradina
- Derivados del ergot: dihidroergotamina, ergotamina, metilergonovina
- Inhibidores de la HMG-CoA reductasa: lovastatina, simvastatina
- Inmunosupresores: voclosporina
- Inhibidor de la proteína microsomal de transferencia de triglicéridos: lomitapida
- Medicamentos contra la migraña: eletriptán, ubrogepant
- Antagonistas del receptor de mineralocorticoides: finerenona
- Antagonistas opioides: naloxegol
- Inhibidor de PDE5: sildenafil (Revatio®) cuando se administra para tratar la hipertensión arterial pulmonar (HAP)
- Sedantes/hipnóticos: triazolam, midazolam oral
- Antagonista del receptor 1A de serotonina/antagonista del receptor 2A de serotonina: flibanserina
- Antagonistas del receptor de la vasopresina: tolvaptán

Paxlovid está contraindicado con medicamentos que son potentes inductores de las CYP3A, cuando las concentraciones plasmáticas reducidas significativamente de nirmatrelvir o ritonavir puedan estar asociadas con el potencial de pérdida de la respuesta virológica y posible resistencia. Paxlovid no se puede iniciar de inmediato después de la interrupción de cualquiera de los siguientes medicamentos debido al retraso en la compensación del inductor de las CYP3A recientemente interrumpido.

- Medicamentos anticancerígenos: apalutamida
- Anticonvulsivos: carbamazepina, fenobarbital, primidona, fenitoína
- Antimicobacterianos: rifampicina
- Potenciadores reguladores de conductancia transmembrana de fibrosis quística: lumacaftor/ivacaftor
- Productos a base de hierbas: Hierba de San Juan (*hypericum perforatum*)

Precauciones y advertencias:

Riesgo de reacciones adversas serias debido a interacciones medicamentosas

El inicio de la administración del Paxlovid, un inhibidor de las CYP3A, en pacientes que reciben medicamentos metabolizados por las CYP3A o el inicio de la administración de medicamentos metabolizados por las CYP3A en pacientes que ya reciben Paxlovid puede incrementar las concentraciones plasmáticas de los medicamentos metabolizados por las CYP3A.

El inicio de medicamentos que inhiben o inducen las CYP3A puede incrementar o reducir las concentraciones del Paxlovid, respectivamente.

Estas interacciones pueden llevar a:

- Reacciones adversas de importancia clínica, que pueden generar eventos severos, potencialmente mortales o mortales a partir de exposiciones mayores de medicamentos concomitantes.
- Reacciones adversas de importancia clínica a partir de exposiciones mayores de Paxlovid.
- Pérdida del efecto terapéutico de Paxlovid y posible desarrollo de resistencia viral.

Consulte la Tabla 1 para ver los medicamentos que están contraindicados para la administración concomitante con nirmatrelvir/ritonavir y para ver las interacciones potencialmente significativas con otros medicamentos. Se debe considerar el potencial de interacciones medicamentosas antes y durante el tratamiento con Paxlovid; se deben revisar los medicamentos concomitantes durante el tratamiento con Paxlovid y se debe monitorear al paciente para detectar las reacciones adversas asociadas con los medicamentos concomitantes.

Reacciones de hipersensibilidad

Se han informado anafilaxia y otras reacciones de hipersensibilidad con Paxlovid. Se han informado casos de necrólisis epidérmica tóxica y síndrome de Stevens- Johnson con ritonavir, un componente del Paxlovid. Si se presentan signos y síntomas de una reacción de hipersensibilidad o anafilaxia de importancia clínica, interrumpa de inmediato el tratamiento con Paxlovid e inicie el tratamiento adecuado con los medicamentos y/o con asistencia sintomática.

#### Hepatotoxicidad

Se han producido elevaciones de transaminasas hepáticas, hepatitis clínica e ictericia en pacientes que recibían ritonavir. Por lo tanto, se debe tener precaución al administrar el Paxlovid a pacientes con enfermedades hepáticas, alteraciones de las enzimas hepáticas o hepatitis preexistentes.

#### Riesgo de desarrollo de resistencia del VIH-1

Debido a que el nirmatrelvir se administra de forma simultánea con el ritonavir, puede haber un riesgo de que el VIH-1 desarrolle resistencia a los inhibidos del VIH en personas con infección por VIH-1 no controlado o sin diagnosticar.

#### Fertilidad, embarazo y lactancia

##### Mujeres en edad fértil/Anticonceptivos en el sexo masculino y femenino

No existen datos en seres humanos sobre la administración del Paxlovid durante el embarazo para informar el riesgo asociado con el medicamento de resultados adversos del desarrollo; las mujeres en edad fértil deben evitar quedar embarazadas durante el tratamiento con Paxlovid y durante 7 días después de completar el tratamiento con Paxlovid.

El uso de ritonavir puede reducir la eficacia de los anticonceptivos hormonales combinados. Se debe aconsejar a las pacientes que utilizan anticonceptivos hormonales combinados que utilicen un método anticonceptivo alternativo efectivo o un método anticonceptivo de barrera adicional durante el tratamiento con Paxlovid y hasta que hayan transcurrido un ciclo menstrual después de interrumpir el tratamiento con Paxlovid.

#### Embarazo

Existen datos limitados sobre la administración de Paxlovid en mujeres embarazadas. Paxlovid se debe administrar durante el embarazo solamente si los beneficios potenciales superan los riesgos potenciales para la madre y el feto.

Los datos en animales con nirmatrelvir han demostrado toxicidad del desarrollo en conejos (pesos corporales fetales más bajos), pero no en ratas. No hubo ningún efecto relacionado con

el nirmatrelvir sobre la morfología fetal ni la viabilidad embriofetal a ninguna dosis analizada en estudios de toxicidad del de en un estudio de desarrollo pre y posnatal en ratas.

Una gran cantidad (6100 nacimientos con vida) de embarazadas que estuvieron expuestas al ritonavir durante el embarazo; de estas, 2800 nacimientos con vida estuvieron expuestos durante el primer trimestre. Estos datos se refieren en gran medida a las exposiciones en las que el ritonavir se utilizó en un tratamiento de combinación y no a las dosis terapéuticas del ritonavir, sino a dosis más bajas como potenciador PK de otros inhibidores de proteasa, similares a las dosis de ritonavir utilizadas para nirmatrelvir/ritonavir. Estos datos indican que no hay un aumento en la tasa de anomalías congénitas en comparación con las tasas observadas en los sistemas de vigilancia de anomalías congénitas en función de la población.

Los datos en animales con ritonavir han demostrado una toxicidad.

#### Lactancia

No existen datos sobre la administración de Paxlovid en seres humanos durante la lactancia.

Se desconoce si el nirmatrelvir está presente en la leche materna humana o animal y los efectos del nirmatrelvir en el recién nacido/lactante amamantado o los efectos en la producción de leche. Son limitados los datos publicados que informan la presencia de ritonavir en la leche materna humana. No hay información sobre los efectos del ritonavir en el recién nacido/lactante amamantado o sobre los efectos del medicamento en la producción de leche. No se puede excluir el riesgo para el recién nacido / lactante. Se debe interrumpir la lactancia durante el tratamiento con Paxlovid y durante 7 días luego de finalizar el tratamiento con Paxlovid.

#### Fertilidad

No hay datos en seres humanos acerca de los efectos del Paxlovid sobre la fertilidad. No hay datos disponibles en seres humanos acerca de los efectos del nirmatrelvir sobre la fertilidad. El nirmatrelvir no produjo efectos sobre la fertilidad en ratas.

No hay datos en seres humanos acerca del efecto del ritonavir sobre la fertilidad. El ritonavir no produjo efectos sobre la fertilidad en ratas.

#### Efectos sobre la capacidad para conducir y operar máquinas

No existe estudios dios clínicos que evaluaran los efectos del Paxlovid sobre la capacidad de conducir y operar maquinaria.

#### Reacciones adversas:

#### Resumen del perfil de seguridad

La seguridad de Paxlovid se basó en los datos de tres ensayos de fase 2/3 aleatorizados, controlados con placebo en participantes adultos de 18 años y mayores:

- en el estudio C4671005 (EPIC-HR) y el estudio C4671002 (EPIC-SR), se investigó el Paxlovid (nirmatrelvir/ritonavir 300 mg/100 mg) cada 12 horas durante 5 días en participantes sintomáticos con un diagnóstico confirmado por laboratorio de infección por SARS-CoV-2. Los participantes debían presentar COVID-19 de leve a moderada en el periodo inicial.
- en el estudio C4671006 (EPIC-PEP), se investigó el Paxlovid (nirmatrelvir/ritonavir 300 mg/100 mg) cada 12 horas durante 5 o 10 días en contacto doméstico asintomático de individuos con un diagnóstico reciente de infección por SARS-CoV-2. Los participantes debían tener un resultado negativo del SARS-CoV-2 en el periodo inicial.

En los tres estudios, 3643 participantes recibieron una dosis de Paxlovid y 2668 participantes recibieron una dosis de placebo. Las reacciones adversas más comunes (incidencia  $\geq 1\%$  en el grupo con Paxlovid y que ocurrieron con mayor frecuencia que en el grupo con placebo) fueron disgeusia (5,8% y 0,5%, respectivamente) y diarrea (2,8% y 1,8%, respectivamente).

Resumen tabulado de reacciones adversas al medicamento (RAM)

Las reacciones adversas al medicamento en la Tabla 2 se enumeran a continuación por clasificación por órganos y sistemas.

Tabla 2: Reacciones adversas al medicamento con Paxlovid

<b>Clasificación por órganos y sistemas</b>	<b>Reacciones adversas al medicamento</b>
Trastornos del sistema inmunológico	Anafilaxia*, hipersensibilidad*
Trastornos del sistema nervioso	Disgeusia, dolor de cabeza
Trastornos vasculares	Hipertensión*
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, vómitos, dolor abdominal*, náuseas*
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Malestar general*

\* Reacción adversa al medicamento (RAM) identificada posterior a la comercialización.

Interacciones:

Paxlovid (nirmatrelvir/ritonavir) es un inhibidor de las CYP3A y puede incrementar las concentraciones plasmáticas de los medicamentos que son metabolizados principalmente por las CYP3A. Los medicamentos que son metabolizados ampliamente por las CYP3A y que tienen un metabolismo de primer paso alto parecen ser los más susceptibles a grandes aumentos en la

Página 55 de 727

Acta No. 14 de 2023 SEMNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

exposición cuando se administran de forma simultánea con nirmatrelvir/ritonavir. Así, la administración de forma simultánea del nirmatrelvir/ritonavir con medicamentos cuya depuración depende en gran medida de las CYP3A y para los cuales las concentraciones plasmáticas elevadas están asociadas con eventos serios y/o potencialmente mortales está contraindicada.

Se debe considerar la administración simultánea de otros sustratos de la CYP3A4 que puedan llevar a una interacción potencialmente significativa solamente si los beneficios superan los riesgos (consulte la Tabla 1).

El nirmatrelvir y el ritonavir son sustratos de las CYP3A; por lo tanto, los medicamentos que inducen las CYP3A pueden disminuir las concentraciones plasmáticas del nirmatrelvir y el ritonavir y reducir el efecto terapéutico del Paxlovid.

Los medicamentos enumerados en la Tabla 1 son una guía y no se consideran una lista exhaustiva de todos los medicamentos posibles que pueden interactuar con nirmatrelvir/ritonavir. El proveedor de atención médica debe consultar las referencias adecuadas para obtener información exhaustiva.

Tabla 1: interacciones medicamentosas establecidas y otras interacciones medicamentosas potencialmente significativas

Clase de Medicamento	Medicamentos dentro de la Clase	Efecto sobre la Concentración	Comentarios Clínicos
Antagonista del adrenergico alfa 1	alfuzosina	↑ alfuzosina	Administración simultánea contraindicada debido a una posible hipotensión (consulte la sección 4.3).
Antagonista del adrenergico alfa 1	tamsulosina	↑ tamsulosina	Evite la administración concomitante con el Paxlovid.
Antianginoso	ranolazina	↑ ranolazina	Administración simultánea contraindicada debido al potencial de reacciones serias y/o potencialmente mortales (consulte la sección 4.3).
Antiarrítmicos	amiodarona, dronedarona, flecainida, propafenona, quinidina	↑ antiarrítmicos	Administración simultánea contraindicada debido al potencial de arritmias cardíacas (consulte la sección 4.3).
Antiarrítmicos	lidocaína (sistémica), disopiramida	↑ antiarrítmicos	Se debe tener precaución y se recomienda el monitoreo de la concentración terapéutica para los antiarrítmicos si están disponibles.
Medicamentos contra el cáncer	apalutamida	↓ nirmatrelvir/ritonavir	Administración simultánea contraindicada debido a la potencial pérdida de la respuesta virológica y posible resistencia (consulte la sección 4.3).
Medicamentos contra el cáncer.	abemaciclib, ceritinib, dasatinib, encorafenib, ibrutinib, ivosidenib, neratinib, nilotinib, venetoclax, vinblastina, vincristina	↑ medicamentos contra el cáncer	Evite la coadministración de encorafenib o ivosidenib debido al riesgo potencial de eventos adversos serios tales como la prolongación del intervalo QT. Evite la administración de neratinib, venetoclax o ibrutinib.  La administración simultánea de vincristina y vinblastina puede provocar efectos secundarios hematológicos o gastrointestinales significativos.  Para obtener más información, consulte la etiqueta del producto individual para el medicamento anticancerígeno.

Clase de Medicamento	Medicamentos dentro de la Clase	Efecto sobre la Concentración	Comentarios Clínicos
Anticoagulantes	warfarina	↑↓ warfarina	Monitoree con cuidado la relación normalizada internacional (INR) si es necesaria la coadministración con warfarina.
	rivaroxabán	↑ rivaroxabán	Aumento del riesgo de sangrado con rivaroxabán. Evítese la administración concomitante.
	dabigatrán <sup>a</sup>	↑ dabigatrán	Aumento del riesgo de sangrado con dabigatrán. Según la indicación del dabigatrán y la función renal, reduzca la dosis de dabigatrán o evite la administración concomitante. Consulte la etiqueta del producto de dabigatrán para obtener información adicional.
	apixaban	↑ apixaban	La glucoproteína P (P-gp) combinada y los inhibidores potentes de la CYP3A4 aumentan los niveles en sangre de apixaban y aumentan el riesgo de sangrado. Las recomendaciones de dosificación para la administración simultánea del apixaban con el Paxlovid dependen de la dosis de apixaban. Consulte la etiqueta del producto de apixaban para obtener información adicional.
	primidona		sección 4.3).
Anticonvulsivos	clonazepam	↑ anticonvulsivos	Puede ser necesaria una reducción de la dosis de clonazepam cuando se administra de forma simultánea con el Paxlovid y se recomienda un monitoreo clínico.
Antidepresivos	bupropión	↓ bupropión y metabolito activo hidroxi-bupropión	Monitorear una respuesta clínica adecuada al bupropión.
	trazodona	↑ trazodona	Se han observado reacciones adversas de náuseas, mareos, hipotensión y síncope después de la coadministración de trazodona y ritonavir. Se debe considerar una dosis más baja de trazodona. Consulte la etiqueta del producto de trazodona para obtener información adicional sobre la dosificación.
Antifúngicos	voriconazol	↓ voriconazol	Evite la administración concomitante de voriconazol.
	ketoconazol, sulfato de isavuconazonio, itraconazol <sup>a</sup>	↑ ketoconazol ↑ sulfato de isavuconazonio ↑ itraconazol  ↑ nirmatrelvir/ritonavir	Consulte las etiquetas del producto ketoconazol, sulfato de isavuconazonio e itraconazol para obtener más información.

Clase de Medicamento	Medicamentos dentro de la Clase	Efecto sobre la Concentración	Comentarios Clínicos
Antigota	colchicina	↑ colchicina	Administración simultánea contraindicada debido al potencial de reacciones serias y/o potencialmente mortales en pacientes con deterioro renal y/o hepático (consulte la sección 4.3).
Inhibidores de proteasa del VIH	atazanavir, darunavir, tipranavir	↑ inhibidor de proteasa	Para mayor información, consulte la información de prescripción de los respectivos inhibidores de proteasa.  Los pacientes que reciben regímenes de VIH con ritonavir o cobicistatina deben continuar su tratamiento según lo indicado. Se debe monitorear el aumento de los eventos adversos relacionados con Paxlovid o inhibidores de proteasa (consulte la sección 4.2).
Anti-VIH	efavirenz, maraviroc, nevirapina, zidovudina, bictegravir/ emtricitabine/ tenofovir	↑ efavirenz ↑ maraviroc ↑ nevirapina ↓ zidovudina ↑ bictegravir ↔ emtricitabina ↑ tenofovir	Para mayor información, consulte la información de prescripción correspondiente de los medicamentos contra el VIH.
Antiinfeccioso	claritromicina, eritromicina	↑ claritromicina ↑ eritromicina	Consulte la información de prescripción respectiva para el ajuste de la dosis antiinfecciosa.
Antimicobacterianos	rifampicina	↓ nirmatrelvir/ritonavir	Coadministración contraindicada debido a la pérdida potencial de la respuesta virológica y a la posible resistencia. Se deben considerar medicamentos antimicobacterianos alternativos, tales como la rifabutina (consulte la sección 4.3).
Antimicobacterianos	bedaquilina	↑ bedaquilina	Consulte la etiqueta del producto de bedaquilina para obtener información adicional.
	rifabutina	↑ rifabutina	Consulte la etiqueta del producto rifabutina para obtener más información sobre la reducción de la dosis de rifabutina.
	rifapentina	↓ nirmatrelvir/ritonavir	Evite la administración concomitante con el Paxlovid.
Antipsicóticos	lurasidona, pimozida	↑ lurasidona ↑ pimozida	Administración simultánea contraindicada debido a reacciones serias y/o potencialmente mortales, tales como arritmias cardiacas (consulte la sección 4.3).

Clase de Medicamento	Medicamentos dentro de la Clase	Efecto sobre la Concentración	Comentarios Clínicos
Antipsicóticos	quetiapina  clozapina	↑ quetiapina  ↑ clozapina	Si la coadministración es necesaria, reduzca la dosis de quetiapina y monitoree en busca de reacciones adversas asociadas con la quetiapina. Consulte la información de prescripción de quetiapina para conocer las recomendaciones.  Si es necesaria la administración de forma simultánea, considere reducir la dosis de clozapina y monitorear en busca de reacciones adversas.
Agentes contra la hiperplasia prostática benigna	silodosina	↑ silodosina	Administración simultánea contraindicada debido al potencial de hipotensión postural (consulte la sección 4.3).
Bloqueadores de los canales de calcio	amlodipino, diltiazem, felodipina, nicardipina, nifedipina	↑ bloqueador de los canales de calcio	Se requiere precaución y se recomienda el monitoreo clínico de los pacientes. Puede ser necesaria una reducción de la dosis para estos medicamentos cuando se administran de forma simultánea con el Paxlovid  Si se administra de forma simultánea, consulte la etiqueta del producto individual de los bloqueadores de los canales de calcio para obtener más información.

Glucósidos cardiacos	digoxina	↑ digoxina	Se debe tener precaución al administrar Paxlovid de forma simultánea con digoxina, con el monitoreo adecuado de los niveles séricos de digoxina.  Consulte la etiqueta del producto de digoxina para obtener información adicional.
Agentes cardiovasculares	eplerenona	↑ eplerenona	La administración simultánea con eplerenona está contraindicada debido al potencial de hipercalemia (consulte la sección 4.3).
	ivabradina	↑ ivabradina	La administración simultánea con ivabradina está contraindicada debido al potencial de bradicardia o alteraciones de la conducción (consulte la sección 4.3).
Agentes cardiovasculares	aliskerin, ticagrelor, vorapaxar	↑ aliskerin ↑ ticagrelor ↑ vorapaxar	Evite la administración concomitante con el Paxlovid
	clopidogrel	↓ metabolito activo de clopidogrel	
	cilostazol	↑ cilostazol	Se recomienda el ajuste de la posología del cilostazol. Consulte la etiqueta del producto de cilostazol para obtener información adicional.

Clase de Medicamento	Medicamentos dentro de la Clase	Efecto sobre la Concentración	Comentarios Clínicos
Corticosteroides metabolizados principalmente por las CYP3A	betametasona, budesonida, ciclesonida, dexametasona, fluticasona, metilprednisolona, mometasona, triamcinolona	↑ corticosteroides	La administración de forma simultánea con corticosteroides (por todas las vías de administración) cuyas exposiciones aumentan significativamente con inhibidores potentes de las CYP3A puede aumentar el riesgo de síndrome de Cushing y supresión suprarrenal. Sin embargo, el riesgo del síndrome de Cushing y la supresión suprarrenal asociados con la administración a corto plazo de un inhibidor potente de la CYP3A4 es bajo.  Se deben considerar los corticosteroides alternativos, incluidos beclometasona, prednisona y prednisolona.
Potenciadores reguladores de conductancia transmembrana de fibrosis quística	lumacaftor/ivacaftor	↓ nirmatrelvir/ritonavir	Administración simultánea contraindicada debido a la potencial pérdida de la respuesta virológica y posible resistencia (consulte la sección 4.3).
Potenciadores reguladores de conductancia transmembrana de fibrosis quística	ivacaftor elexacaftor/ tezacaftor/ivacaftor tezacaftor/ivacaftor	↑ ivacaftor ↑ elexacaftor/ tezacaftor/ivacaftor ↑ tezacaftor/ivacaftor	Reduzca la dosis cuando se administre de forma simultánea con el Paxlovid. Consulte la etiqueta del producto individual para obtener información adicional.
Inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP4)	saxagliptina	↑ saxagliptina	Se recomienda el ajuste de la posología de la saxagliptina. Consulte la etiqueta del producto de saxagliptina para obtener información adicional.

Antagonista del receptor de endotelina	bosentán	↑ bosentán	<p>Interrumpa la administración de bosentán al menos 36 horas antes de iniciar el tratamiento con Paxlovid.</p> <p>Consulte la etiqueta del producto de bosentán para obtener información adicional.</p>
Derivados del ergot	dihidroergotamina, ergotamina, metilergonovina	↑ dihidroergotamina, ↑ ergotamina ↑ metilergonovina	Administración simultánea contraindicada debido al potencial de toxicidad aguda del ergot caracterizada por vasoespasmo e isquemia de las extremidades y otros tejidos, incluido el sistema nervioso central (consulte la sección 4.3).
Antivirales de acción directa contra la Hepatitis C	elbasvir/grazoprevir , glecaprevir/pibrentasvir	↑ antiviral	<p>El aumento de las concentraciones de grazoprevir puede provocar aumentos de ALT.</p> <p>Evite la administración concomitante de glecaprevir/pibrentasvir con el Paxlovid</p> <p>Consulte la etiqueta de ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir para obtener más información.</p>
<b>Clase de Medicamento</b>	<b>Medicamentos dentro de la Clase</b>	<b>Efecto sobre la Concentración</b>	<b>Comentarios Clínicos</b>
	ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir  sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir		<p>Consulte el prospecto del producto sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir para obtener más información.</p> <p>Los pacientes en tratamiento con regímenes contra el VHC que contienen ritonavir deben continuar el tratamiento según lo indicado. Se debe monitorear el aumento de los eventos adversos del Paxlovid o del medicamento contra el VHC con la administración concomitante (consulte la sección 4.2).</p>
Productos a base de hierbas	Hierba de San Juan ( <i>hypericum perforatum</i> )	↓ nirmatrelvir/ritonavir	Administración simultánea contraindicada debido a la potencial pérdida de la respuesta virológica y posible resistencia (consulte la sección 4.3).
Inhibidores de la HMG-CoA reductasa	lovastatina, simvastatina	↑ lovastatina ↑ simvastatina	<p>Administración simultánea contraindicada debido al potencial de miopatía, incluida la rabdomiólisis (consulte la sección 4.3).</p> <p>Interrumpa la administración de lovastatina y simvastatina al menos 12 horas antes del inicio del tratamiento con Paxlovid, durante los 5 días de tratamiento con Paxlovid y durante 5 días después de completar el tratamiento con Paxlovid.</p>

Inhibidores de la HMG-CoA reductasa	atorvastatina, rosuvastatina	↑ atorvastatina ↑ rosuvastatina	Considere la interrupción temporal del tratamiento con atorvastatina y rosuvastatina durante el tratamiento con Paxlovid. No es necesario mantener la atorvastatina ni la rosuvastatina antes o después de completar el tratamiento con Paxlovid.
Anticonceptivos hormonales	etinilestradiol	↓ etinilestradiol	Se debe considerar un método anticonceptivo no hormonal adicional durante los 5 días del tratamiento con Paxlovid y hasta un ciclo menstrual después de interrumpir el tratamiento con Paxlovid.
Inmunosupresores	voclosporina	↑ voclosporina	Administración simultánea contraindicada debido al potencial de nefrotoxicidad aguda y/o crónica (consulte la sección 4.3).

Clase de Medicamento	Medicamentos dentro de la Clase	Efecto sobre la Concentración	Comentarios Clínicos
Inmunosupresores	ciclosporina, tacrolimus	↑ ciclosporina ↑ tacrolimus	Evite la administración de Paxlovid cuando no sea posible el monitoreo cuidadoso de las concentraciones de inmunodepresores. Si se administra de forma simultánea, se recomienda ajustar la dosis del inmunodepresor y monitorear las concentraciones de los inmunodepresores y las reacciones adversas asociadas con los inmunodepresores. Consulte la etiqueta del producto inmunodepresor individual para obtener información adicional y obtenga el asesoramiento de un experto a partir del especialista en la terapia inmunodepresora del paciente.
	everolimus, sirolimus	↑ everolimus ↑ sirolimus	Evite la administración concomitante de everolimus y sirolimus y Paxlovid.
Inhibidores de la Janus cinasa (JAK)	tofacitinib	↑ tofacitinib	Se recomienda un ajuste de la posología del tofacitinib. Consulte la etiqueta del producto de tofacitinib para obtener información adicional.
	upadacitinib	↑ upadacitinib	Las recomendaciones de dosificación para la administración simultánea de upadacitinib con Paxlovid dependen de la indicación del upadacitinib. Consulte la etiqueta del producto de upadacitinib para obtener información adicional.

Agonista beta adrenorreceptor de acción prolongada	salmeterol	↑ salmeterol	Evite la administración concomitante con el Paxlovid. La combinación puede dar como resultado un mayor riesgo de eventos adversos cardiovasculares asociados con salmeterol, incluida la prolongación del intervalo QT, palpitaciones y taquicardia sinusal.
Inhibidor de la proteína microsomal de transferencia de triglicéridos (MTTP)	lomitapida	↑ lomitapida	Administración simultánea contraindicada debido al potencial de hepatotoxicidad y reacciones adversas gastrointestinales (consulte la sección 4.3).
Medicamentos contra la migraña	eletriptán	↑ eletriptán	La administración de forma simultánea de eletriptán en el plazo de al menos 72 horas del tratamiento con Paxlovid está contraindicada debido al potencial de reacciones adversas serias, incluidos eventos cardiovasculares y cerebrovasculares (consulte la sección 4.3).
	ubrogepant	↑ ubrogepant	La administración de ubrogepant de forma simultánea con Paxlovid está contraindicada debido al potencial de reacciones adversas serias (consulte la sección 4.3).
Medicamentos contra la migraña	rimegepant	↑ rimegepant	Evite la administración concomitante con el Paxlovid.

Clase de Medicamento	Medicamentos dentro de la Clase	Efecto sobre la Concentración	Comentarios Clínicos
Antagonistas del receptor de mineralocorticoides	finerenona	↑ finerenona	Administración simultánea contraindicada debido al potencial de reacciones adversas serias, incluidas la hipercalemia, la hipotensión y la hiponatremia (consulte la sección 4.3).
Antagonistas de los receptores muscarínicos	darifenacina	↑ darifenacina	La dosis diaria de darifenacina no debe exceder los 7,5 mg cuando se administra de forma simultánea con Paxlovid. Consulte la etiqueta del producto de darifenacina para obtener información adicional.
Analgésicos narcóticos	fentanilo, hidrocodona, oxicodona, meperidina	↑ fentanilo ↑ hidrocodona ↑ oxicodona ↑ meperidina	Se recomienda el monitoreo cuidadoso de los efectos terapéuticos y adversos (incluida la depresión respiratoria potencialmente mortal) cuando se administra fentanilo, hidrocodona, oxicodona o meperidina de manera concomitante con Paxlovid. Si administración concomitante con Paxlovid es necesaria, considere una reducción de la dosis del analgésico narcótico y monitoree con cuidado a los pacientes a intervalos frecuentes. Consulte la etiqueta del producto individual para obtener información adicional.
	metadona	↓ metadona	Monitoree con cuidado a los pacientes que mantuvieron la metadona en busca de evidencia de efectos de abstinencia y ajuste la dosis de metadona en consecuencia.

Agentes neuropsiquiátricos	<p>suvorexant</p> <p>aripiprazol, brexpiprazol, cariprazina, iloperidona, lumateperona, pimavanserina</p>	<p>↑ suvorexant</p> <p>↑ aripiprazol ↑ brexpiprazol ↑ cariprazina ↑ iloperidona ↑ lumateperona ↑ pimavanserina</p>	<p>Evite la administración concomitante de suvorexant con el Paxlovid.</p> <p>Se recomienda el ajuste la dosis de aripiprazol, brexpiprazol, cariprazina, iloperidona, lumateperona y pimavanserina. Consulte la etiqueta del producto individual para obtener información adicional.</p>
Agentes contra la hipertensión pulmonar (inhibidores de PDE5)	sildenafil (Revatio®)	↑ sildenafil	Administración simultánea con el Paxlovid contraindicada debido al potencial de eventos adversos asociados con sildenafil, incluidas anomalías visuales, hipotensión, erección prolongada y síncope (consulte la sección 4.3).
Agentes contra la hipertensión pulmonar (inhibidores de la PDE5)	tadalafilo (Adcirca®)	↑ tadalafil	Evite la administración concomitante de tadalafil con el Paxlovid.
Agentes contra la hipertensión pulmonar (Estimuladores de la sGC)	riociguat	↑ riociguat	Se recomienda el ajuste de la dosis para riociguat. Consulte la etiqueta del producto de riociguat para obtener información adicional.

Clase de Medicamento	Medicamentos dentro de la Clase	Efecto sobre la Concentración	Comentarios Clínicos
Agentes contra la disfunción eréctil (inhibidores de PDE5)	<p>avanafilo</p> <p>sildenafil, tadalafil, vardenafilo</p>	<p>↑ avanafilo</p> <p>↑ sildenafil ↑ tadalafil ↑ vardenafilo</p>	<p>No utilice Paxlovid con avanafil, ya que no se ha establecido una pauta posológica segura y efectiva de avanafil.</p> <p>Se recomienda el ajuste de la dosis para la administración de sildenafil, tadalafil o vardenafil con Paxlovid. Consulte la etiqueta del producto individual para obtener información adicional.</p>
Antagonistas opioides	naloxegol	↑ naloxegol	Administración simultánea contraindicada debido a los potenciales síntomas de abstinencia a opioides (consulte la sección 4.3).
Sedantes/hipnóticos	triazolam, midazolam oral <sup>a</sup>	<p>↑ triazolam</p> <p>↑ midazolam</p>	Administración simultánea contraindicada debido al potencial de sedación extrema y depresión respiratoria (consulte la sección 4.3).

Sedantes/hipnóticos	buspirona, clorazepato, diazepam, estazolam, flurazepam, zolpidem	↑ sedantes/hipnóticos	Puede ser necesaria una reducción de la dosis de estos medicamentos cuando se administran de forma simultánea con el Paxlovid y el monitoreo para determinar la aparición de eventos adversos.
	midazolam (administrado por vía parenteral)	↑ midazolam	La administración simultánea del midazolam (parenteral) se debe realizar en un entorno que garantice un monitoreo clínico atento y un manejo terapéutico adecuado en caso de depresión respiratoria y/o sedación prolongada. Se debe considerar la reducción de la dosis de midazolam, en especial si se administra más de una sola dosis de midazolam.  Consulte la etiqueta del producto de midazolam para obtener información adicional.
Antagonista del receptor 1A de serotonina/antagonista del receptor 2A de serotonina	flibanserina	↑ flibanserina	Administración simultánea contraindicada debido al potencial de hipotensión, síncope y depresión del SNC (consulte la sección 4.3).
Antagonistas del receptor de la vasopresina	tolvaptán	↑ tolvaptán	Administración simultánea contraindicada debido al potencial de deshidratación, hipovolemia e hipercalemia (consulte la sección 4.3).

a. Consulte la sección 5.2 Estudios de interacciones medicamentosas realizados con nirmatrelvir y ritonavir.

## Poblaciones especiales

### Población pediátrica

No se ha estudiado la seguridad ni la eficacia del Paxlovid en pacientes menores de 18 años.

La dosificación en adolescentes se basa en el modelado y la simulación farmacocinéticos (PK), que muestran que las exposiciones plasmáticas de nirmatrelvir en pacientes adolescentes de 12 años y mayores y que pesan al menos 40 kg son comparables con las de los adultos con la dosis de nirmatrelvir/ritonavir 300 mg/100 mg.

### Deterioro renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con deterioro renal leve (TFGe  $\geq 60$  mL/min a  $< 90$  mL/min)

En pacientes con deterioro renal moderado (TFGe  $\geq 30$  mL/min a  $< 60$  mL/min), debe reducirse la dosis de Paxlovid a nirmatrelvir/ritonavir 150 mg/100 mg dos veces al día durante 5 días.

No se recomienda Paxlovid en pacientes con deterioro renal severo (TFGe <30 mL/min) hasta que se disponga de más datos; no se ha determinado la dosis adecuada para pacientes con deterioro renal severo.

#### Deterioro hepático

No es necesario realizar ajustes a la dosis a pacientes con deterioro hepático leve (Clase A de Child-Pugh) o moderado (Clase B de Child-Pugh).

No se dispone de datos farmacocinéticos o de seguridad sobre la administración de nirmatrelvir ni ritonavir en participantes con deterioro hepático severo (Clase C de Child-Pugh); por lo tanto, no se recomienda la administración de Paxlovid en pacientes con deterioro hepático severo.

#### Tratamiento concomitante con ritonavir o régimen con cobicistat

No es necesario ajustar la dosis; la dosis del Paxlovid es de 300 mg/100 mg dos veces al día durante 5 días.

Los pacientes diagnosticados con infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) o el (VHC) que estén recibiendo ritonavir o un régimen con cobicistat deben continuar su tratamiento según lo indicado.

#### Vía de administración: Oral

#### Dosificación y Grupo etario:

#### Posología y método de administración

Paxlovid consiste en tabletas de nirmatrelvir coempacadas con tabletas de ritonavir.

Nirmatrelvir se debe administrar de forma simultánea con ritonavir. Si el nirmatrelvir no se administra de forma simultánea con ritonavir de manera correcta, los niveles plasmáticos de nirmatrelvir pueden ser insuficientes para lograr el efecto terapéutico deseado.

#### Posología

La posología recomendada en pacientes adultos y adolescentes (de 12 años y mayores con un peso de al menos 40 kg) es de 300 mg de nirmatrelvir (dos tabletas de 150 mg) con 100 mg de ritonavir (una tableta de 100 mg) administrados juntos por vía oral dos veces al día durante 5 días. Paxlovid debe administrarse lo antes posible después de que se haya realizado un diagnóstico de COVID-19 y en el plazo de 5 días desde la aparición de los síntomas. Se recomienda la finalización del ciclo de tratamiento completo de 5 días, incluso si el paciente requiere hospitalización debido a la COVID-19 severa o crítica después de haber comenzado el tratamiento con Paxlovid.

Si el paciente omite una dosis de Paxlovid en el plazo de 8 horas desde el momento en que por lo general lo toma, el paciente debe tomarla lo antes posible y reanudar el cronograma de dosificación normal. Si el paciente olvida una dosis por más de 8 horas, no debe tomar la dosis omitida y, en su lugar, tomar la siguiente dosis en el momento programado de manera regular. El paciente no debe tomar una dosis doble para recuperar la que omitió.

### Selección de pacientes

Las siguientes afecciones médicas y los siguientes factores ponen a los pacientes adultos y adolescentes (de 12 años y mayores que pesan al menos 40 kg) en alto riesgo de progresión a COVID-19 severa:

- Edad avanzada (p. ej., 60 años de edad y mayores).
- Obesidad o sobrepeso (p. ej., índice de masa corporal [IMC] >25 kg/m<sup>2</sup>).
- Fumador actual.
- Enfermedad renal crónica.
- Diabetes.
  
- Enfermedad inmunodepresora o tratamiento inmunodepresor.
- Enfermedad cardiovascular (incluida la cardiopatía congénita) o hipertensión.
- Enfermedad pulmonar crónica (p. ej., enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma [de moderada a severa], enfermedad pulmonar intersticial, fibrosis quística e hipertensión pulmonar).
- Anemia falciforme
- Trastornos del neurodesarrollo (p. ej., parálisis cerebral, síndrome de Down) u otras afecciones que confieren complejidad médica (p. ej., síndromes genéticos o metabólicos y anomalías congénitas severas).
- Cáncer activo
- Dependencia tecnológica relacionada con la medicina que no esté relacionada con la COVID-19 (p. ej., traqueostomía, gastrostomía o ventilación con presión positiva).

Otras afecciones médicas o factores (p. ej., raza o etnia) también pueden poner a los pacientes individuales en alto riesgo de progresión a COVID-19 severa y la administración aprobada del Paxlovid no se limita a las afecciones médicas ni a los factores enumerados anteriormente. Los proveedores de atención médica deben considerar el riesgo-beneficio de manera individual en los pacientes

### Poblaciones especiales

#### Población pediátrica

No se ha estudiado la seguridad ni la eficacia del Paxlovid en pacientes menores de 18 años.

La dosificación en adolescentes se basa en el modelado y la simulación farmacocinéticos (PK), que muestran que las exposiciones plasmáticas de nirmatrelvir en pacientes adolescentes de 12 años y mayores y que pesan al menos 40 kg son comparables con las de los adultos con la dosis de nirmatrelvir/ritonavir 300 mg/100 mg.

#### Deterioro renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con deterioro renal leve (TFGe  $\geq 60$  mL/min a  $< 90$  mL/min)

En pacientes con deterioro renal moderado (TFGe  $\geq 30$  mL/min a  $< 60$  mL/min), debe reducirse la dosis de Paxlovid a nirmatrelvir/ritonavir 150 mg/100 mg dos veces al día durante 5 días.

No se recomienda Paxlovid en pacientes con deterioro renal severo (TFGe  $< 30$  mL/min) hasta que se disponga de más datos; no se ha determinado la dosis adecuada para pacientes con deterioro renal severo.

#### Deterioro hepático

No es necesario realizar ajustes a la dosis a pacientes con deterioro hepático leve (Clase A de Child-Pugh) o moderado (Clase B de Child-Pugh).

No se dispone de datos farmacocinéticos o de seguridad sobre la administración de nirmatrelvir ni ritonavir en participantes con deterioro hepático severo (Clase C de Child-Pugh); por lo tanto, no se recomienda la administración de Paxlovid en pacientes con deterioro hepático severo.

#### Tratamiento concomitante con ritonavir o régimen con cobicistat

No es necesario ajustar la dosis; la dosis del Paxlovid es de 300 mg/100 mg dos veces al día durante 5 días.

Los pacientes diagnosticados con infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) o el virus de la hepatitis C (VHC) que estén recibiendo ritonavir o un régimen con cobicistat deben continuar su tratamiento según lo indicado.

#### Método de administración

Para administración por vía oral.

Paxlovid se puede tomar con o sin alimento. La tableta se debe tragar entera y sin masticar, triturar ni dividir.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

**Solicitud:** El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos con el fin de continuar con el proceso de obtención de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto versión LL-PLD\_Col\_CDS\_7.0\_22Ago2022\_v1 allegado mediante solicitud inicial
- IPP Versión LLD\_Col\_CDS\_7.0\_22Ago2022\_v1 allegado mediante solicitud inicial

**CONCEPTO:** Revisada la información allegada la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante radicado 20221251876 el interesado presenta solicitud de evaluación farmacológica para la asociación de Nirmatrelvir 150 mg + Ritonavir 100 mg en tableta recubierta, para la indicación "... tratamiento de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) de leve a moderada en pacientes adultos y adolescentes (12 años y mayores con un peso de al menos 40 kg) con resultados positivos del análisis viral directo del coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2) y que se encuentran en alto riesgo de progresión a COVID-19 severa, incluida la hospitalización o la muerte". Así mismo solicita declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002, aprobación de inserto versión LL-PLD\_Col\_CDS\_7.0\_22Ago2022\_v1 e IPP Versión LLD\_Col\_CDS\_7.0\_22Ago2022\_v1.

**Presenta como soportes:**

Estudios preclínicos de actividad antiviral, farmacocinética, exploración toxicológica, toxicidades específicas como cardiovascular, neurológica, respiratoria, embriofetal, fertilidad, mutagenicidad en modelos in vitro y en animales de experimentación. Estudios que sugieren potencial de interacciones farmacocinéticas por efecto en CYP450 3A4, glicoproteína P y un transportador de aniones y asociación con bajo peso al nacer en conejos.

Estudios clínicos en voluntarios sanos que exploraron aspectos farmacocinéticos, toxicológicos, prueba de concepto y definición de dosis (C4671001, C4671010, C4671011, C4671014, C4671015, PMAR-EQDD-C467a-Proof of Concept-1246, PMAR-EQDD-C467a-DP3-1289, PMAR-EQDD-C467a-dp4-1307-Poppk y PMAR-EQDD-C467a-DP4-1323). Estos estudios revelaron: que en pacientes con falla renal moderada a severa se incrementa la exposición a los principios activos, que la falla hepática moderada no afecta exposición, confirmaron el riesgo de interacciones con potencial de ser clínicamente relevantes con

Página 72 de 727

Acta No. 14 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

medicamentos que son sustrato, o inducen o inhiben CYP3A4, no surgieron otras señales de seguridad importantes.

Como soporte clínico principal presenta los siguientes estudios:

**Estudio NCT05011513 (C4671002, EPIC-SR ) de fase 2/3, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, que incluyó 1440 adultos con riesgo estándar de complicaciones por Covid-19, en el cual no se encontró diferencia estadísticamente significativa en la variable principal tiempo hasta el alivio sostenido, ni en variables secundarias como riesgo de hospitalización y muerte a los 28 días tanto en pacientes vacunados ( $p= 0.2007$ ) como en no vacunados ( $p=0.6301$ ).**

**Estudio NCT04960202 (C4671005, EPIC-HR) de fase 2/3, doble ciego, controlado con placebo, que incluyó 2246 adultos, no hospitalizados, sintomáticos, con alto riesgo de complicaciones por Covid-19, 80,5% fueron obesos (IMC >25) y 61% presentaron 2 o más factores de riesgo. Se encontró que a los 28 días, entre quienes recibieron el medicamento en los tres primeros días de inicio de síntomas 5 de 697 pacientes fueron hospitalizados (ninguno murió), mientras en el grupo placebo 44 de 682 pacientes fueron hospitalizados (9 murieron). Entre quienes recibieron el medicamento en los cinco primeros días de inicio de síntomas 8 de 1039 pacientes fueron hospitalizados (ninguno murió), mientras en el grupo placebo 66 de 1046 pacientes fueron hospitalizados (12 murieron). El efecto parece de relevancia clínica en pacientes seronegativos (8 de 487 en grupo tratamiento vs 58 de 505 en grupo placebo; NNT 10) y de dudosa relevancia clínica y en el límite de significación estadística en seropositivos (1 de 540 en grupo tratamiento vs 8 de 528 en grupo placebo; NNT 75). También se produjo disminución del tiempo hasta el alivio de síntomas y otras variables secundarias subrogadas, no hubo diferencia estadísticamente significativa en la reducción de oxígeno periférico en reposo postbasal. No surgieron señales de seguridad clínicamente relevantes, los eventos adversos relacionados con el tratamiento más frecuentes atribuibles a nirmatrevir/ritonavir fueron disgeusia (4,5% vs 0,2%) y diarrea (4,5% vs 0,2%), también se presentaron casos de elevación de la tensión arterial.**

**Estudio NCT05047601 (C4671006, EPIC-PEP) de fase 2/3 aleatorizado, doble ciego, doble simulación, controlado con placebo que compara dos esquemas de tratamiento (5 o 10 días) vs placebo para prevención en 2954 adultos que tienen contacto en el hogar de personas con Covid-19 sintomático, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en comparación con placebo en la variable principal riesgo de desarrollar una infección sintomática por SARS-CoV-2 hasta el día 14, confirmada por prueba de reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR) o por una prueba rápida de antígenos (RAT).**

**Seis estudios en “vida real” que, con las limitaciones propias de riesgo de sesgo derivadas del diseño metodológico, sugieren eficacia en pacientes con alto riesgo de**

**complicaciones por Covid-19 para disminuir riesgo de hospitalización y muerte, tiempo de aclaramiento viral y otras variables subrogadas.**

**Con base en la información allegada, la Sala considera que la asociación de Nirmatrelvir + Ritonavir parece ser eficaz en la indicación solicitada, sin embargo, los datos sugieren que la eficacia no es tan clara en pacientes seropositivos con alto riesgo de complicaciones por Covid-19. La Sala requiere al interesado para que explique la relevancia clínica del efecto en los pacientes seropositivos ya que la diferencia con respecto a placebo es modesta, más aún si se tiene en cuenta el actual momento de postpandemia en el cual la mayor parte de la población colombiana esta vacunada y/o ha estado en contacto con el virus, por lo que podría ser considerada de bajo riesgo. Adicionalmente, la Sala solicita al interesado se presente información sobre la resistencia desarrollada con el uso del medicamento a la fecha; así mismo, explicar el potencial de resistencia asociado al uso del medicamento.**

**Finalmente, la Sala considera que el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad los cuales se relacionarán y detallarán en el acto administrativo.**

#### **3.1.1.7. VERDYE 25 MG**

Expediente : 20205937  
Radicado : 20211132936 / 20221258935  
Fecha : 12/12/2022  
Interesado : Patheon Italia S.P.Aramfi

Composición:

Cada mL contiene 5 mg de Verde de Indocianina

Forma farmacéutica: Polvo para reconstituir

Indicaciones:

Verdye es un polvo verde oscuro que se mezcla con agua para preparaciones inyectables. El principio activo de la solución se llama verde de indocianina, un colorante. Este colorante se inyecta después en una de sus venas, donde se mezcla con la sangre. El médico podrá ver:

- la distancia que se desplaza el colorante desde donde fue inyectado
- cuánto hay en diversas partes de su cuerpo.

Este medicamento es únicamente para uso diagnóstico. Verde de indocianina está indicado en adultos y niños para:

Página 74 de 727

Acta No. 14 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- Diagnóstico cardíaco: Medición del gasto cardíaco y del volumen de eyección
- Diagnóstico de la función hepática: medición de la función excretora del hígado.
- Angiografía oftalmológica: medición de la perfusión coroidea.
- Medición de los volúmenes de sangre circulante
- Medición de la perfusión cerebral

Contraindicaciones:

No use Verdye:

- si es alérgico a verde de indocianina o a alguno de los demás componentes de este medicamento.
- si padece hiperactividad tiroidea o tumores benignos de la glándula tiroidea.
- si ha experimentado alguna vez algún efecto secundario después de recibir estas inyecciones.

Precauciones y advertencias:

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a usar Verdye.

Tenga especial cuidado con Verdye si:

- padece insuficiencia renal

Consulte a su médico para ver si este medicamento es adecuado para usted.

- si tiene que someterse a una prueba llamada “captación de yodo radiactivo”, que evalúa el funcionamiento de la glándula tiroidea.

Esta prueba debe retrasarse al menos una semana después de haber recibido Verdye, porque la inyección podría afectar al resultado de la prueba tiroidea.

Preparación del paciente

Puede ser útil administrar a los pacientes sensibles un medicamento para prevenir las náuseas y los vómitos y efectuar la inyección de forma lenta.

Pacientes con insuficiencia renal y pacientes con insuficiencia hepática

Dado que en los pacientes con insuficiencia renal avanzada se produjeron reacciones adversas con la administración del verde de indocianina, se deberá prestar especial atención a la indicación para la utilización de Verdye en estos pacientes.

La perfusión hepática y / o función hepática reducida conducirán a una tasa de desaparición de plasma reducido de verde de indocianina.

Página 75 de 727

Acta No. 14 de 2023 SEMNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

#### Pacientes con insuficiencia cardíaca

La insuficiencia cardíaca puede influir en la tasa de extracción de verde de indocianina debido a una perfusión hepática / esplácnica reducida.

#### Niños y adolescentes

Está contraindicado el uso de Verdye en prematuros y recién nacidos en los que esté indicada una exanguinotransfusión por hiperbilirrubinemia.

#### Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

#### Conducción y uso de máquinas

No se han realizado estudios acerca de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Consulte a su médico antes de conducir o utilizar máquinas inmediatamente después de una inyección.

#### Reacciones adversas:

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Reacciones alérgicas graves: Muy raras (afectan a menos de uno de cada 10.000 pacientes).

#### Los síntomas son:

- constricción de la garganta
- prurito
- piel manchada
- urticaria
- espasmo arterial coronario
- hinchazón de la cara (edema facial)
- dificultades respiratorias
- opresión o dolor torácico
- latidos cardíacos rápidos
- descenso de la tensión arterial y falta de aliento

- insuficiencia cardíaca (paro cardíaco)
- inquietud
- náuseas
- sensación de calor
- sofocos.

La posibilidad de una reacción alérgica es mayor en pacientes con insuficiencia renal extremadamente grave.

En caso de que se presenten síntomas de reacción alérgica grave, puede ser que necesite Vd. recibir un tratamiento de urgencia como:

- inyecciones de adrenalina, hidrocortisona y antihistamínicos
- sangre artificial o soluciones de electrolitos (por gotero)
- oxígeno, para facilitar la respiración.

#### Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento

#### Interacciones:

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento.

Informe a su médico si:

- está tomando algún medicamento que afecte al funcionamiento del hígado, porque el proceso de eliminación del verde de indocianina del organismo después de la inyección puede verse afectado.
- está tomando, o cree que puede estar tomando, alguno de los medicamentos enumerados más abajo, porque algunos de estos medicamentos podrían alterar la absorción del verde de indocianina, el principio activo de Verdye, y podrían volver impreciso el diagnóstico:

- anticonvulsivantes (medicamento para tratar la epilepsia)
- ciclopropano (anestésico)
- maleato de enalapril (medicamento para tratar la hipertensión)
- haloperidol (medicamento para tratar las enfermedades psíquicas y ansiedades)
- meperidina (analgésico fuerte)
- metamizol (analgésico)
- metadona (medicamento para el tratamiento de sustitución de la adicción a los opioides)

- morfina y otros opiatos (analgésicos fuertes y/o los antidiarreicos)
- nifedipina (medicamento para tratar la hipertensión)
- nitrofurantoína (antibiótico)
- fenobarbital (medicamento para tratar la epilepsia y anestésico)
- fenilbutazona (analgésico)
- progestina (anticonceptivo)
- propranolol (medicamento para tratar la hipertensión y afecciones cardíacas)
- rifampicina (antibiótico)
- cualquier inyección que contenga bisulfito sódico (conservante).

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico.

La inyección se administra solo bajo la supervisión de un médico.

- Para disolver el verde de indocianina se utiliza únicamente agua para preparaciones inyectables.
- La solución para inyección ha de ser inspeccionada antes de administrarla. Si está turbia, no se utilizará.
- El médico o enfermera inyectan el medicamento directamente en una vena utilizando una aguja, un catéter o un catéter cardíaco.
- La vena elegida para la inyección depende del tipo de estudio al que se esté sometiendo.
- Si se inyecta este medicamento en una vena del brazo, el médico o la enfermera podrán aplicar antes un torniquete temporal. Esto facilita la inserción de la aguja en la vena.
- La dosis que reciba dependerá de la clase de prueba a realizar y del peso corporal.
- Su médico podrá añadir un producto llamado heparina a las muestras de sangre que obtenga. (Sirve para evitar que se coagulen las muestras).

Adultos

Monodosis por medición

Diagnóstico cardíaco, circulatorio y microcirculatorio:

0,1 a 0,3 mg/kg de peso corporal en forma de una inyección en bolo

Diagnóstico de la función hepática:

0,25 a 0,5 mg/kg de peso corporal en forma de una inyección en bolo

Angiografía oftalmológica:

0,1 a 0,3 mg/kg de peso corporal en forma de una inyección en bolo

Dosis total diaria:

La dosis total diaria de Verdye debe ser inferior a 5 mg/kg de peso corporal.

Personas de edad avanzada

Monodosis por medición

Diagnóstico cardíaco, circulatorio y microcirculatorio:

0,1 a 0,3 mg/kg de peso corporal en forma de una inyección en bolo

Diagnóstico de la función hepática:

0,25 a 0,5 mg/kg de peso corporal en forma de una inyección en bolo

Angiografía oftalmológica:

0,1 a 0,3 mg/kg de peso corporal en forma de una inyección en bolo

Dosis total diaria:

La dosis total diaria de Verdye debe ser inferior a 5 mg/kg de peso corporal.

Pacientes con insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal en fase terminal la incidencia de reacciones anafilácticas parece aumentar.

Pacientes con insuficiencia hepática

Para los pacientes con deterioro de la función hepática existe una tasa de eliminación plasmática baja.

Pacientes con insuficiencia cardíaca

La tasa de extracción del ICG puede ser influenciado en pacientes con insuficiencia cardíaca debido a la reducción de la perfusión hepática / esplácnica.

Uso en niños y adolescentes

Monodosis por medición

Diagnóstico cardíaco, circulatorio y microcirculatorio:

0,1 a 0,3 mg/kg de peso corporal en forma de una inyección en bolo

Diagnóstico de la función hepática:

No se recomienda debido a la falta de datos

Angiografía oftalmológica:

0,1 a 0,3 mg/kg de peso corporal en forma de una inyección en bolo

Dosis total diaria:

Niños de entre 0 y 2 años:

La dosis total diaria de Verdye debe ser inferior a 1.25 mg/kg de peso corporal.

Niños de entre 2 y 11 años:

La dosis total diaria de Verdye debe ser inferior a 2.5 mg/kg de peso corporal.

Niños de entre 11 y 18 años:

La dosis total diaria de Verdye debe ser inferior a 5 mg/kg de peso corporal.

Si usa más Verdye del que debe Informe a su médico si cree que le han administrado demasiado medicamento. Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

**Solicitud:** El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2022007930 emitido mediante Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB, numeral 3.1.1.4, con el fin de dar respuesta a los requerimientos frente al proceso de aprobación de evaluación farmacológica, con el fin de continuar con el proceso de obtención de Registro Sanitario para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica

- Inserto allegado mediante radicado 20211132936

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

### 3.1.1.8. SCEMBLIX® 20 MG TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20241886  
Radicado : 20221262107  
Fecha : 14/12/2022  
Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 21,62 mg de Asciminib Clorhidrato

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Scemblix está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con:

Leucemia mieloide crónica con positividad para el cromosoma Filadelfia (LMC Ph+) en fase crónica (FC) tratados previamente con dos o más inhibidores de tirosina-cinasas.

Contraindicaciones:

Scemblix está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al asciminib o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Mielosupresión

Se ha descrito trombocitopenia, neutropenia y anemia en pacientes tratados con Scemblix. Se notificaron trombocitopenia y neutropenia severas (de grado 3 o 4 de los CTCAE) durante el tratamiento con Scemblix. Por lo general, la mielosupresión fue reversible y controlable mediante la suspensión provisional de la administración de Scemblix. Se deben realizar hemogramas completos cada 2 semanas durante los 3 primeros meses de tratamiento y, posteriormente, cada mes o cuando esté clínicamente indicado. Se debe vigilar atentamente a los pacientes para detectar signos y síntomas de mielosupresión.

Página 81 de 727

Acta No. 14 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

En función de la severidad de la trombocitopenia y/o neutropenia, se deberá reducir la dosis o interrumpir de manera temporal o definitiva la administración de Scemblix, según se describe en la Tabla 2.

#### Toxicidad pancreática

Se produjo pancreatitis en 9 de los 356 (2,5%) pacientes que recibieron Scemblix, y 4 (1,1%) pacientes presentaron reacciones de grado 3. Todas estas reacciones se registraron en el estudio de fase I (X2101). De los 9 pacientes con pancreatitis, 2 (0,6%) suspendieron definitivamente el tratamiento con Scemblix, mientras que en 4 (1,1%) pacientes se interrumpió de manera temporal la administración de Scemblix debido a la reacción adversa. Se produjo una elevación asintomática de los valores séricos de lipasa y amilasa en 76 de los 356 (21,3%) pacientes que recibieron Scemblix; este evento fue de grado 3 en 36 pacientes (10,1%) y de grado 4 en 8 (2,2%). De los 76 pacientes con elevación de las enzimas pancreáticas, en 8 (2,2%) pacientes se suspendió definitivamente la administración de Scemblix debido a la reacción adversa.

Las concentraciones séricas de lipasa y amilasa deben evaluarse cada mes durante el tratamiento con Scemblix, o cuando esté clínicamente indicado. Se debe vigilar atentamente a los pacientes para detectar signos y síntomas de toxicidad pancreática. En los pacientes con antecedentes de pancreatitis deben realizarse controles más frecuentes. Si la elevación de las concentraciones séricas de lipasa y amilasa se acompaña de síntomas abdominales, el tratamiento deberá interrumpirse de manera temporal y se valorará la realización de las pruebas diagnósticas pertinentes para descartar una pancreatitis.

En función de la severidad de la elevación de las concentraciones séricas de lipasa y amilasa, se deberá reducir la dosis o interrumpir de manera temporal o definitiva la administración de Scemblix, según se describe en la Tabla 2.

#### Prolongación del intervalo QT

El intervalo QT prolongado en el electrocardiograma se produjo en 3 de los 356 (0,8%) pacientes que recibieron Scemblix. En el estudio clínico ASCEMBL, un paciente presentó un intervalo QT corregido con la fórmula de Fridericia (QTcF) prolongado superior a 500 ms, con un aumento del QTcF superior a 60 ms con respecto al valor inicial, y un paciente presentó un intervalo QTcF prolongado con un aumento del QTcF superior a 60 ms con respecto al valor inicial.

Se recomienda realizar un electrocardiograma antes de iniciar el tratamiento con Scemblix, y mantener la vigilancia durante el tratamiento según esté clínicamente indicado. La hipopotasemia y la hipomagnesemia deben corregirse antes de administrar Scemblix y la vigilancia debe mantenerse durante el tratamiento según esté clínicamente indicado.

Se debe tener precaución al administrar Scemblix junto con medicamentos que se sabe que producen taquicardia helicoidal (torsade de pointes).

#### Hipertensión arterial

Se produjo hipertensión en 66 de los 356 (18,5%) pacientes que recibieron Scemblix; esta reacción fue de grado 3 en 30 pacientes (8,4%) y de grado 4 en 1 (0,3%). Entre los pacientes con hipertensión de grado  $\geq 3$ , la mediana del tiempo transcurrido hasta el primer episodio del evento fue de 14 semanas (intervalo: de 0,1 a 156 semanas). De los 66 pacientes con hipertensión, en 3 (0,8%) pacientes se interrumpió de manera temporal la administración de Scemblix debido a la reacción adversa.

La hipertensión debe vigilarse y controlarse con antihipertensores habituales durante el tratamiento con Scemblix, según esté clínicamente indicado.

#### Hipersensibilidad

Se produjeron eventos de hipersensibilidad en 111 de los 356 (31,2%) pacientes que recibieron Scemblix, y en 6 (1,7%) de estos pacientes se notificaron eventos de grado  $\geq 3$ . Se debe vigilar a los pacientes para detectar signos y síntomas de hipersensibilidad e instaurar el tratamiento adecuado, según esté clínicamente indicado.

#### Reactivación de hepatitis B

Se ha descrito la reactivación del virus de la hepatitis B (VHB) en pacientes portadores crónicos del virus tras la administración de otros inhibidores de tirosina-cinasas (ITC) BCR-ABL1. Los pacientes deben someterse a pruebas de detección de la infección por el VHB antes de iniciar el tratamiento con Scemblix. Se debe vigilar atentamente a los portadores del VHB que precisen tratamiento con Scemblix a fin de detectar los signos y síntomas de infección activa por VHB durante todo el tratamiento y hasta varios meses después de haberlo finalizado.

#### Toxicidad embriofetal

Los resultados de los estudios con animales indican que Scemblix puede ser dañino para el feto cuando se administra a una embarazada. Se debe advertir a las embarazadas y a las mujeres con capacidad de procrear del posible riesgo para el feto en caso de que se utilice Scemblix durante el embarazo o de que la paciente se quede embarazada mientras recibe Scemblix. Se hará una prueba de embarazo a las mujeres con capacidad de procrear antes de empezar el tratamiento con Scemblix. Las mujeres sexualmente activas y con capacidad de procrear deberán utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con Scemblix y hasta al menos 3 días después de la última dosis.

#### Reacciones adversas:

#### Resumen del perfil toxicológico

El perfil toxicológico global de Scemblix se ha evaluado en 356 pacientes con LMC Ph+ en fase crónica (FC) y acelerada (FA) que recibieron Scemblix en monoterapia. Se basa en la población

de seguridad del estudio pivotal de fase III A2301 (ASSEMBL) (N = 156 pacientes con LMC Ph+ FC) y en el estudio de fase I X2101, en el que participaron pacientes con:

- LMC Ph+ FC (N = 115),
- LMC Ph+ FC portadores de la mutación T315I (N = 70),
- LMC Ph+ FA (N = 15).

La población de seguridad (N = 356) incluye pacientes tratados con Scemblix en dosis comprendidas entre 10 y 200 mg dos veces al día y entre 80 y 200 mg una vez al día. En el conjunto de datos agrupados, la mediana de duración de la exposición a Scemblix fue de 116 semanas (intervalo: de 0,1 a 342 semanas).

Las reacciones adversas más frecuentes de cualquier grado (incidencia  $\geq 20\%$ ) entre los pacientes que recibieron Scemblix fueron dolor musculoesquelético (37,1%), infecciones de las vías respiratorias altas (28,1%), trombocitopenia (27,5%), fatiga (27,2%), cefalea (24,2%), artralgia (21,6%), enzimas pancreáticas elevadas (21,3%), dolor abdominal (21,3%), diarrea (20,5%) y náuseas (20,2%). Las reacciones adversas de grado  $\geq 3$  más frecuentes (incidencia  $\geq 5\%$ ) entre los pacientes que recibieron Scemblix fueron trombocitopenia (18,5%), neutropenia (15,7%), enzimas pancreáticas elevadas (12,4%), hipertensión (8,7%) y anemia (5,3%).

Se produjeron reacciones adversas graves en el 12,4% de los pacientes que recibieron Scemblix. Las reacciones adversas graves más frecuentes (incidencia  $\geq 1\%$ ) fueron derrame pleural (2,5%), infecciones de las vías respiratorias bajas (2,2%), trombocitopenia (1,7%), pirexia (1,4%), pancreatitis (1,1%), dolor torácico no cardíaco (1,1%) y vómitos (1,1%).

El perfil toxicológico previsto de Scemblix a la dosis de 80 mg una vez al día es similar al observado con la dosis de 40 mg dos veces al día, a juzgar por el análisis de la seguridad según la exposición.

#### Resumen tabulado de las reacciones adversas procedentes de ensayos clínicos

Las reacciones adversas procedentes de los estudios clínicos (Tabla 3) se enumeran por clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones adversas se clasifican por orden decreciente de frecuencia. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan por orden decreciente de gravedad. También se indica la categoría de frecuencia de cada reacción adversa aplicando la siguiente convención (CIOMS III): muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); infrecuentes ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10\ 000$  a  $< 1/1000$ ); muy raras ( $< 1/10\ 000$ ).

#### Tabla 3 Reacciones adversas observadas con Scemblix en los estudios clínicos

Reacciones adversas	Scemblix 40 mg dos veces por día (2×d) <sup>1</sup> N = 156, n (%) Todos los grados	Bosutinib 500 mg una vez por día (1×d) <sup>2</sup> N = 76, n (%) Todos los grados	Scemblix 40 mg 2×d <sup>1</sup> N = 156, n (%) Grado ≥3	Bosutinib 500 mg 1×d <sup>2</sup> N = 76, n (%) Grado ≥3	Scemblix población de seguridad <sup>3</sup> N = 356 (%) Todos los grados	Categoría de frecuencia <sup>3</sup> N = 356 Todos los grados
<b>Infecciones e infestaciones</b>						
Infección de las vías respiratorias altas <sup>4</sup>	38 (24,4)	7 (9,2)	1 (0,6)	0	100 (28,1)	Muy frecuente
Infección de las vías respiratorias bajas <sup>5</sup>	6 (3,8)	2 (2,6)	1 (0,6)	0	26 (7,3)	Frecuente
Gripe	5 (3,2)	2 (2,6)	0	0	15 (4,2)	Frecuente
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>						
Trombocitopenia <sup>6</sup>	46 (29,5)	15 (19,7)	35 (22,4)	7 (9,2)	98 (27,5)	Muy frecuente
Neutropenia <sup>7</sup>	36 (23,1)	16 (21,1)	29 (18,6)	11 (14,5)	69 (19,4)	Muy frecuente
Anemia <sup>8</sup>	16 (10,3)	7 (9,2)	2 (1,3)	3 (3,9)	46 (12,9)	Muy frecuente
Neutropenia febril	1 (0,6)	0	1 (0,6)	0	3 (0,8)	Infrecuente
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>						
Dislipidemia <sup>9</sup>	9 (5,8)	2 (2,6)	4 (2,6)	0	37 (10,4)	Muy frecuente
Apetito disminuido	8 (5,1)	6 (7,9)	0	0	25 (7)	Frecuente
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>						

Reacciones adversas	Scemblix 40 mg dos veces por día (2×d) <sup>1</sup> N = 156, n (%) Todos los grados	Bosutinib 500 mg una vez por día (1×d) <sup>2</sup> N = 76, n (%) Todos los grados	Scemblix 40 mg 2×d <sup>1</sup> N = 156, n (%) Grado ≥3	Bosutinib 500 mg 1×d <sup>2</sup> N = 76, n (%) Grado ≥3	Scemblix población de seguridad <sup>3</sup> N = 356 (%) Todos los grados	Categoría de frecuencia <sup>3</sup> N = 356 Todos los grados
Cefalea	31 (19,9)	12 (15,8)	3 (1,9)	0	86 (24,2)	Muy frecuente
Mareo	11 (7,1)	2 (2,6)	0	0	40 (11,2)	Muy frecuente
<b>Trastornos oculares</b>						
Visión borrosa	4 (2,6)	0	0	0	17 (4,8)	Frecuente
Ojo seco	3 (1,9)	2 (2,6)	0	0	19 (5,3)	Frecuente
<b>Trastornos cardíacos</b>						
Palpitaciones	4 (2,6)	0	0	0	15 (4,2)	Frecuente
<b>Trastornos vasculares</b>						
Hipertensión arterial <sup>10</sup>	21 (13,5)	4 (5,3)	10 (6,4)	3 (3,9)	66 (18,5)	Muy frecuente
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>						
Tos	13 (8,3)	5 (6,6)	0	0	45 (12,6)	Muy frecuente
Derrame pleural	2 (1,3)	3 (3,9)	0	2 (2,6)	16 (4,5)	Frecuente
Disnea	8 (5,1)	4 (5,3)	0	0	33 (9,3)	Frecuente
Dolor torácico no cardíaco	8 (5,1)	1 (1,3)	2 (1,3)	0	26 (7,3)	Frecuente
<b>Trastornos gastrointestinales</b>						
Enzimas pancreáticas elevadas <sup>11</sup>	13 (8,3)	7 (9,2)	6 (3,8)	4 (5,3)	76 (21,3)	Muy frecuente
Vómitos	12 (7,7)	20 (26,3)	2 (1,3)	0	56 (15,7)	Muy frecuente
Diarrea	20 (12,8)	55 (72,4)	0	8 (10,5)	73 (20,5)	Muy frecuente
Náuseas	18 (11,5)	35 (46,1)	1 (0,6)	0	72 (20,2)	Muy frecuente
Dolor abdominal <sup>12</sup>	20 (12,8)	17 (22,4)	0	2 (2,6)	76 (21,3)	Muy frecuente
Pancreatitis <sup>13</sup>	0	0	0	0	9 (2,5)	Frecuente

<b>Trastornos hepatobiliares</b>						
Enzima hepática elevada <sup>14</sup>	11 (7,1)	25 (32,9)	3 (1,9)	13 (17,1)	52 (14,6)	Muy frecuente
Bilirrubina en sangre elevada <sup>15</sup>	4 (2,6)	1 (1,3)	0	0	14 (3,9)	Frecuente
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>						
Erupción <sup>16</sup>	22 (14,1)	19 (25)	0	4 (5,3)	70 (19,7)	Muy frecuente
Urticaria	2 (1,3)	2 (2,6)	0	0	12 (3,4)	Frecuente
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>						
Dolor musculoesquelético <sup>17</sup>	32 (20,5)	12 (15,8)	2 (1,3)	1 (1,3)	132 (37,1)	Muy frecuente
Artralgia	20 (12,8)	3 (3,9)	1 (0,6)	0	77 (21,6)	Muy frecuente
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>						
Cansancio <sup>18</sup>	31 (19,9)	8 (10,5)	1 (0,6)	1 (1,3)	97 (27,2)	Muy frecuente
Prurito	8 (5,1)	5 (6,6)	0	1 (1,3)	44 (12,4)	Muy frecuente
Fiebre <sup>19</sup>	6 (3,8)	7 (9,2)	2 (1,3)	1 (1,3)	33 (9,3)	Frecuente
Edema <sup>20</sup>	12 (7,7)	2 (2,6)	0	0	35 (9,8)	Frecuente
<b>Exploraciones complementarias</b>						
Creatina-fosfocinasa elevada en sangre	4 (2,6)	3 (3,9)	3 (1,9)	1 (1,3)	13 (3,7)	Frecuente
Intervalo QT prolongado en el electrocardiograma	2 (1,3)	0	1 (0,6)	0	3 (0,8)	Infrecuente

<sup>1</sup>Mediana de duración de la exposición a Scemblix: 103 semanas (intervalo: de 0,1 a 201 semanas); el 53,5% de los pacientes siguen en tratamiento.

Reacciones adversas	Scemblix 40 mg dos veces por día (2×d) <sup>1</sup> N = 156, n (%) Todos los grados	Bosutinib 500 mg una vez por día (1×d) <sup>2</sup> N = 76, n (%) Todos los grados	Scemblix 40 mg 2×d <sup>1</sup> N = 156, n (%) Grado ≥3	Bosutinib 500 mg 1×d <sup>2</sup> N = 76, n (%) Grado ≥3	Scemblix población de seguridad <sup>3</sup> N = 356 (%) Todos los grados	Categoría de frecuencia <sup>3</sup> N = 356 Todos los grados

<sup>2</sup>Mediana de duración de la exposición al Bosutinib: 31 semanas (intervalo: de 1 a 188 semanas); el 19,7% de los pacientes siguen en tratamiento.

<sup>3</sup>Frecuencia basada en la población de seguridad (A2301 y X2101) para los eventos de cualquier grado notificados con Scemblix (N = 356).

<sup>4</sup>El término «infección de las vías respiratorias altas» incluye: infección respiratoria de las vías altas, nasofaringitis, faringitis y rinitis; <sup>5</sup>el término «infección de las vías respiratorias bajas» incluye: neumonía, bronquitis y traqueobronquitis; <sup>6</sup>el término «trombocitopenia» incluye: trombocitopenia y recuento de plaquetas disminuido; <sup>7</sup>el término «neutropenia» incluye: neutropenia y recuento de neutrófilos disminuido; <sup>8</sup>el término «anemia» incluye: anemia, hemoglobina disminuida y anemia normocítica;

<sup>9</sup>El término «dislipidemia» incluye: hipertrigliceridemia, colesterol en sangre elevado, hipercolesterolemia, triglicéridos en sangre elevados, hiperlipidemia y dislipidemia; <sup>10</sup>el término «hipertensión arterial» incluye: hipertensión y tensión arterial aumentada; <sup>11</sup>el término «enzimas pancreáticas elevadas» incluye: lipasa elevada, amilasa elevada e hiperlipasemia; <sup>12</sup>el término «dolor abdominal» incluye: dolor abdominal y dolor en la zona superior del abdomen; <sup>13</sup>el término «pancreatitis» incluye: pancreatitis y pancreatitis aguda;

<sup>14</sup>El término «enzimas hepáticas elevadas» incluye: alanina-aminotransferasa elevada, aspartato-aminotransferasa elevada, γ-glutamilttransferasa elevada y transaminasas elevadas; <sup>15</sup>el término «bilirrubina en sangre elevada» incluye: bilirrubina en sangre elevada, bilirrubina conjugada elevada e hiperbilirrubinemia; <sup>16</sup>el término «erupción» incluye: erupción y erupción maculopapular; <sup>17</sup>el término «dolor musculoesquelético» incluye: dolor en una extremidad, dolor de espalda, mialgia, dolor óseo, dolor musculoesquelético, dolor de cuello, dolor torácico musculoesquelético, molestias musculoesqueléticas; <sup>18</sup>el término «cansancio» incluye: fatiga y astenia; <sup>19</sup>el término «fiebre» incluye: pirexia y temperatura corporal elevada; <sup>20</sup>el término «edema» incluye: edema y edema periférico.

Una anomalía en pruebas de laboratorio consistente en la disminución de la concentración de fosfato se produjo en el 17,9% (cualquier grado) y en el 6,4% (grado 3 o 4) de los 156 pacientes que recibieron Scemblix en dosis de 40 mg dos veces al día.

Descripción de reacciones adversas de interés

### Mielosupresión

Se produjo trombocitopenia en 98 de los 356 (27,5%) pacientes que recibieron Scemblix; esta reacción fue de grado 3 en 24 pacientes (6,7%) y de grado 4 en 42 (11,8%). Entre los pacientes con trombocitopenia de grado  $\geq 3$ , la mediana del tiempo transcurrido hasta el primer episodio de la reacción fue de 6 semanas (intervalo: de 0,1 a 64 semanas) y la mediana de duración de cualquier reacción fue de 1,71 semanas (IC del 95%: de 1,43 a 2 semanas). De los 98 pacientes con trombocitopenia, 7 (2%) suspendieron definitivamente el tratamiento con Scemblix, mientras que en 45 (12,6%) pacientes se interrumpió de manera temporal la administración de Scemblix debido a la reacción adversa.

Se produjo neutropenia en 69 de los 356 (19,4%) pacientes que recibieron Scemblix; esta reacción fue de grado 3 y 4 en 26 (7,3%) y 30 (8,4%) pacientes, respectivamente. Entre los pacientes con neutropenia de grado  $\geq 3$ , la mediana del tiempo transcurrido hasta el primer episodio de la reacción fue de 6 semanas (intervalo: de 0,14 a 180 semanas) y la mediana de duración de cualquier reacción fue de 1,79 semanas (IC del 95%: de 1,29 a 2 semanas). De los 69 pacientes con neutropenia, 4 (1,1%) suspendieron definitivamente el tratamiento con Scemblix, mientras que en 34 (9,6%) pacientes se interrumpió de manera temporal la administración de Scemblix debido a la reacción adversa.

Se produjo anemia en 46 de los 356 (12,9%) pacientes que recibieron Scemblix, y 19 (5,3%) de estos pacientes presentaron una reacción de grado 3. Entre los pacientes con anemia de grado  $\geq 3$ , la mediana del tiempo transcurrido hasta el primer episodio del evento fue de 30 semanas (intervalo: de 0,4 a 207 semanas) y la mediana de duración de cualquier reacción fue de 0,9 semanas (IC del 95%: de 0,43 a 2,14 semanas). De los 46 pacientes con anemia, en 2 (0,6%) pacientes se interrumpió de manera temporal la administración de Scemblix debido a la reacción adversa.

Interacciones:

Sustancias que pueden reducir las concentraciones plasmáticas de Asciminib

Inductores potentes de la CYP3A4

La administración conjunta de un inductor potente de la CYP3A4 (rifampicina) redujo el  $AUC_{0-\infty}$  de asciminib en un 14,9% y aumentó la  $C_{m\acute{a}x}$  de asciminib en un 9% en sujetos sanos que recibieron una dosis única de 40 mg de Scemblix.

Los modelos FCF predijeron que la administración conjunta de asciminib en dosis de 80 mg una vez al día y rifampicina reduciría el  $AUC_T$  y la  $C_{m\acute{a}x}$  de asciminib en un 52% y un 23%, respectivamente.

Se debe tener precaución durante la administración conjunta de Scemblix e inductores potentes de la CYP3A4, como la carbamazepina, el fenobarbital, la fenitoína o la hierba de san Juan (*Hypericum perforatum*), entre otros. No es preciso ajustar la dosis de Scemblix.

Sustancias cuyas concentraciones plasmáticas pueden resultar alteradas por el Asciminib

Sustratos de la CYP3A4 con un estrecho margen terapéutico

La administración conjunta de asciminib y un sustrato de la CYP3A4 (midazolam) aumentó el  $AUC_{0-\infty}$  y la  $C_{m\acute{a}x}$  de midazolam en un 28% y un 11%, respectivamente, en sujetos sanos que recibieron 40 mg de Scemblix dos veces al día.

Los modelos FCF predijeron que la administración conjunta de asciminib en dosis de 80 mg una vez al día aumentaría el  $AUC_{0-\infty}$  y la  $C_{m\acute{a}x}$  de midazolam en un 24% y un 17%, respectivamente.

Se debe tener precaución durante la administración conjunta de Scemblix y sustratos de la CYP3A4 con un estrecho margen terapéutico, como el fentanilo, el alfentanilo, la dihidroergotamina o la ergotamina, entre otros. No es preciso ajustar la dosis de Scemblix.

Sustratos de la CYP2C9

La administración conjunta de asciminib con un sustrato de la CYP2C9 (warfarina) aumentó el AUC y la C de S-warfarina en un 41% y un 8%, respectivamente, en sujetos sanos que recibieron 40 mg de Scemblix dos veces al día.

Los modelos FCF predijeron que la administración conjunta de asciminib en dosis de 80 mg una vez al día aumentaría el  $AUC_{0-\infty}$  y la  $C_{m\acute{a}x}$  de S-warfarina en un 52% y un 4%, respectivamente.

Se debe tener precaución durante la administración conjunta de Scemblix y sustratos de la CYP2C9 con un estrecho margen terapéutico, como la fenitoína o la warfarina. No es preciso ajustar la dosis de Scemblix.

Sustancias que prolongan el intervalo QT

Se debe tener precaución durante la administración conjunta de Scemblix y medicamentos que provocan taquicardia helicoidal, como el bepridil, la cloroquina, la claritromicina, la halofantrina, el haloperidol, la metadona, el moxifloxacino o la pimozida, entre otros.

Interacciones con alimentos

La biodisponibilidad del asciminib disminuye con la ingesta de alimentos.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

## Posología y administración

El tratamiento con Scemblix debe iniciarlo un médico con experiencia en el uso de terapias antineoplásicas.

### Posología

#### Población destinataria general

##### LMC Ph+ FC

La dosis total recomendada de Scemblix es de 80 mg. Se pueden tomar 80 mg de Scemblix por vía oral una vez al día, aproximadamente a la misma hora del día, o bien 40 mg dos veces al día en intervalos de 12 horas aproximadamente.

Los pacientes que pasen de recibir 40 mg dos veces al día a 80 mg una vez al día deberán empezar tomando Scemblix una vez al día, aproximadamente 12 horas después de la última dosis tomada según la pauta de dos veces al día, y continuar con 80 mg una vez al día.

Los pacientes que pasen de recibir 80 mg una vez al día a 40 mg dos veces al día deberán empezar tomando Scemblix dos veces al día, aproximadamente 24 horas después de la última dosis tomada según la pauta de una vez al día, y continuar con 40 mg dos veces al día a intervalos de 12 horas aproximadamente.

Cualquier cambio en la pauta posológica se realizará a criterio del prescriptor, según sea necesario para el tratamiento del paciente.

El tratamiento con Scemblix debe continuar mientras se observe un beneficio clínico o hasta que se presenten signos de toxicidad inaceptable.

### Omisión de dosis

Pauta posológica una vez al día: si se omite una dosis de Scemblix y han transcurrido más de 12 horas aproximadamente con respecto a la hora prevista, deberá saltarse esa dosis y tomarse la siguiente dosis según la pauta habitual.

Pauta posológica dos veces al día: si se omite una dosis de Scemblix y han transcurrido más de 6 horas aproximadamente con respecto a la hora prevista, deberá saltarse esa dosis y tomarse la siguiente dosis según la pauta habitual.

### Modificaciones de la dosis

##### LMC Ph+ FC

Con objeto de controlar las reacciones adversas, la dosis de Scemblix se puede reducir en función de la toxicidad y la tolerabilidad individuales, según se describe en la Tabla 1. Si las reacciones adversas se consiguen controlar de manera eficaz, se puede reanudar la administración de Scemblix según se describe en la Tabla 1.

La administración de Scemblix deberá suspenderse definitivamente en los pacientes que no sean capaces de tolerar una dosis diaria total de 40 mg.

**Tabla 1 Modificaciones de la dosis de Scemblix**

Dosis inicial	Dosis reducida	Dosis tras la reanudación
80 mg una vez al día	40 mg una vez al día	80 mg una vez al día
40 mg dos veces al día	20 mg dos veces al día	40 mg dos veces al día

Las modificaciones recomendadas de la dosis para el control de las reacciones adversas de interés se presentan en la Tabla 2.

**Tabla 2 Modificación de la dosis de Scemblix para el control de las reacciones adversas de interés**

Reacción adversa	Modificaciones de la dosis
<b>Trombocitopenia y/o neutropenia</b>	
CAN <sup>1</sup> <1 × 10 <sup>9</sup> /l y/o PLQ <sup>2</sup> <50 × 10 <sup>9</sup> /l	<p>Suspender la administración de Scemblix hasta la resolución con una CAN ≥1 × 10<sup>9</sup>/l y/o PLQ ≥50 × 10<sup>9</sup>/l.</p> <p>Si se resuelve:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>En un plazo de 2 semanas: reanudar Scemblix a la dosis inicial.</li> <li>Después de más de 2 semanas: reanudar Scemblix a una dosis reducida.</li> </ul> <p>En caso de trombocitopenia y/o neutropenia severas, suspender la administración de Scemblix hasta la resolución con una CAN ≥1 × 10<sup>9</sup>/l y PLQ ≥50 × 10<sup>9</sup>/l, y después reanudar a una dosis reducida.</p>
<b>Elevación asintomática de la amilasa y/o lipasa</b>	
Elevación >2 veces el LSN <sup>3</sup>	<p>Suspender la administración de Scemblix hasta la resolución con un valor &lt;1,5 veces el LSN.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Si se resuelve: reanudar Scemblix a una dosis reducida. Si los eventos reaparecen con la dosis reducida, suspender definitivamente la administración de Scemblix.</li> <li>Si no se resuelve: suspender definitivamente la administración de Scemblix. Realizar pruebas diagnósticas para descartar pancreatitis.</li> </ul>
<b>Reacciones adversas no hematológicas</b>	
Eventos moderados o severos de trascendencia clínica	<p>Suspender la administración de Scemblix hasta la resolución.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Si se resuelve: reanudar Scemblix a una dosis reducida.</li> <li>Si no se resuelve: suspender definitivamente la administración de Scemblix.</li> </ul>

<sup>1</sup>CAN: cifra absoluta de neutrófilos; <sup>2</sup>PLQ: plaquetas; <sup>3</sup>LSN: límite superior de la normalidad.

Poblaciones especiales  
Disfunción renal

Página 91 de 727

Acta No. 14 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con disfunción renal leve, moderada o severa que reciben Scemblix

#### Disfunción hepática

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con disfunción hepática leve, moderada o severa que reciben Scemblix .

#### Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de Scemblix en pacientes pediátricos (menores de 18 años).

#### Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

No es preciso ajustar la dosis en pacientes de 65 años o más.

#### Modo de administración

Scemblix debe tomarse por vía oral sin alimentos. Debe evitarse la ingesta de alimentos durante al menos 2 horas antes y 1 hora después de tomar Scemblix.

Los comprimidos recubiertos de Scemblix deben tragarse enteros y no deben partirse, triturarse ni masticarse.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos con el fin de continuar con el proceso de obtención de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002
- Inserto e IPP (NPI) Ref. No. 2022-PSB/GLC-1271-s de fecha de distribución del 2 de marzo de 2022 allegados mediante solicitud inicial
- Declaración Sucinta (NSS) Ref. No. 2022-PSB/GLC-1271-s de fecha de distribución del 2 de marzo de 2022 allegada mediante solicitud inicial

**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 evaluación farmacológica con fines de obtención de registro sanitario en la modalidad importar y vender; declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002; inclusión en normas

Página 92 de 727

Acta No. 14 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

farmacológicas; inclusión en el Anexo técnico 2 de la Resolución 1124 de 2016, teniendo en cuenta la clasificación biofarmacéutica Clase 2 del producto y aprobación de información de inserto, IPP (NPI) y declaración sucinta (NSS) versión 00, Ref. No. 2022-PSB/GLC-1271-s del 2 de marzo de 2022 allegados mediante radicado 20221262107; para el producto SCEMBLIX® 20mg Tabletas Recubiertas; principio activo Asciminib, en la indicación: Scemblix está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con leucemia mieloide crónica con positividad para el cromosoma Filadelfia (LMC Ph+) en fase crónica (FC) tratados previamente con dos o más inhibidores de tirosina-cinasas.

Presenta información preclínica que permitieron el desarrollo de los estudios clínicos, con datos de toxicidad en dosis altas a nivel pancreático, hepático y muerte súbita. Presenta estudios fase I que incluyeron estudios de farmacocinética en relación con el consumo de alimentos, con hallazgos de biodisponibilidad reducida con la ingesta de alimentos. También presentó otros estudios de interacciones con otros medicamentos y estudio de bioequivalencia de dos formulaciones de tabletas recubiertas comparados con cápsulas con resultados que cumplieron los rangos de aceptados para bioequivalencia.

El soporte principal es el estudio ASCEMBL (NCT03106779/ CABL001A2301/ EudraCT 2016-002461-66) fase III, multicéntrico, sin enmascaramiento y aleatorizado del ABL001 oral (asciminib) frente al bosutinib en pacientes con leucemia mieloide en fase crónica (LMC-FC) tratados previamente con 2 o más inhibidores de la tirosina-cinasa, fueron evaluados los cortes a la semana 24. Fueron excluidos los pacientes con presencia conocida de la mutación T315I o V299L en cualquier momento anterior a la entrada del estudio. En el grupo de asciminib fueron aleatorizados 157 pacientes y 76 pacientes en el grupo bosutinib. Los datos demográficos estuvieron balanceados en los dos subgrupos, con una media de edad de 51 años. El objetivo primario de respuesta molecular significativa (RMS, niveles de transcritos BCR-ABL1  $\leq 0,1\%$ ) a la semana 24 fue de 40 pacientes (25.5%) en el grupo de la terapia de prueba vs 10 pacientes (13.2%) en el grupo bosutinib (IC del 95%, 2.19-22.3: valor de p bilateral=0.029). Los eventos adversos (EA) de grado  $\geq 3$  se presentaron en el 50,6% y el 60,5% de los pacientes que recibieron asciminib y bosutinib, respectivamente; en el grupo asciminib suspendieron el tratamiento debido a EA para el 5,8% vs bosutinib 21.1%. Los EA de grado  $\geq 3$  más frecuentes (que se produjeron en más del 10% de los pacientes de cualquier grupo de tratamiento) con asciminib frente a bosutinib fueron trombocitopenia (17.3%; 6.6%), neutropenia (14.7%; 11.8%), diarrea (0%, 10.5%) y alanina-transaminasa elevada (0.6%, 14.5%). Se produjeron muertes durante el tratamiento en 2 pacientes (1.3% tratados con asciminib (ictus isquémico y embolia arterial, 1 paciente cada uno) y 1 paciente (1.3%) tratado con bosutinib (choque séptico).

Adicionalmente, la eficacia fue evaluada como objetivo secundario mediante un estudio de extensión fase I (ABL001X2101) que incluyó pacientes del estudio pivotal y nuevos pacientes. En total fueron admitidos 233 pacientes, 157 fueron aleatorizados al grupo asciminib y 76 al grupo bosutinib. A la semana 96 la tasa de respuesta molecular mayor fue de 37.58% (IC del 95%: 29.99; 45.65) en el grupo del asciminib, en comparación con el

Página 93 de 727

Acta No. 14 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

15.79% (IC del 95%: 8.43; 25.96) en el grupo del bosutinib. De los 40 pacientes con respuesta molecular mayor en la semana 24, 37 pacientes (92.5%) seguían presentando respuesta eficaz en la semana 96. El análisis de subgrupo encontró un mejor efecto terapéutico a favor del asciminib en pacientes intolerantes al último inhibidor de tirosina-cinasas (50.9% frente al 36.4%; diferencia entre tratamientos del 14.5%) y en pacientes resistentes al último inhibidor de tirosina-cinasas (30.5% frente al 7.4%; diferencia entre tratamientos del 23.1%). Con respecto a las respuestas de eficacia según los niveles de BCR-ABL1 < 1% no fue posible sacar conclusiones debido a la escasa casuística en este subgrupo de pacientes (n= 12 pacientes en total). La mediana de tiempo transcurrido hasta alcanzar la respuesta molecular mayor (MRR) fue 16.1 semanas vs 24 semanas a favor de asciminib. La sobrevida libre de progresión al cabo de 1 año fue del 96.3% (IC del 95%: 91.4; 98.5) en el grupo del asciminib y del 91.1% (IC del 95%: 79.5; 96.3) en el grupo del bosutinib. A los 2 años, fue del 94.4% (IC del 95%: 88.6; 97.3) en el grupo del asciminib y del 91.1% (IC del 95%: 79.5; 96.3) en el grupo del bosutinib. La tasa de supervivencia global al cabo de 2 años fue del 97.3% (IC del 95%: 92.9; 99.0) en el grupo del asciminib y del 98.6% (IC del 95%: 90.2; 99.8) en el grupo del bosutinib. Los eventos adversos se mantuvieron similares a lo largo de la semana 96, en el análisis combinado de todos los pacientes, el 55.1 % presentó eventos adversos grado mayor o igual a 3, entre ellos trombocitopenia (15.5%), neutropenia (13.9%), hipertensión arterial (7%), lipasa elevada (7%), trombocitopenia (5.3%), anemia (3.2%).

Con base en la información presentada, la Sala recomienda requerir al interesado para que explique:

1. Cómo se correlaciona el desenlace respuesta molecular significativa (RMS) con desenlaces duros como sobrevida global y sobrevida libre de progresión, puesto que los resultados en el desenlace RMS no guarda correlación con los desenlaces de PFS y OS.
2. Allegar análisis de calidad de vida ya que el estudio ASCSEMBL no lo menciona
3. Ampliar en la información farmacológica de la IPP, lo atinente a las reacciones adversas asociadas a Asciminib: toxicidad pancreática, prolongación del intervalo QT, hipertensión y alteraciones de laboratorio relacionadas con lipasas y riesgo de reactivación de hepatitis B.
4. Justificar la declaración de nueva entidad química, ya que si bien su sitio de acción parece diferir de otros agentes inhibidores de tirosina quinasa, su perfil de eficacia es similar a otros agentes con la misma diana terapéutica como es el caso de bosutinib en el estudio ASCSEMBL

Con respecto a la declaración sucinta, la Sala aclara que no es un documento definido en el numeral 6. Lineamientos para la elaboración y armonización de Insertos/IPP de la "GUIA PARA LA PRESENTACIÓN DE MODIFICACIONES AL REGISTRO SANITARIO PARA LA

**DIRECCIÓN DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS”- Código: ASS-RSA-GU044.**

**Finalmente, la Sala considera que el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad los cuales se relacionarán y detallarán en el acto administrativo.**

### **3.1.1.9. ROZLYTREK CÁPSULAS DURAS 100MG**

Expediente : 20212006  
Radicado : 20211195228 / 20221262977  
Fecha : 14/12/2022  
Interesado : Productos Roche. S.A

Composición:

Cada cápsula dura contiene 100 mg de Entrectinib

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Indicaciones:

Tumores sólidos

Rozlytrek está indicado como tratamiento de pacientes adultos y pediátricos con tumores sólidos localmente avanzados o metastásicos con fusión del gen del receptor tirosina-cinasa neurotrófico (NTRK) que hayan presentado progresión tras recibir tratamientos previos, o como tratamiento inicial cuando no haya tratamientos convencionales aceptables.

Carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM)

Rozlytrek está indicado como tratamiento de pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico con reordenamiento del protooncogén del receptor tirosina-cinasa ROS1.

Contraindicaciones:

Rozlytrek está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al entrectinib o a cualquiera de sus excipientes.

Precauciones y advertencias:

Insuficiencia cardíaca congestiva

Se han notificado casos de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) en los ensayos clínicos realizados con Rozlytrek. Estas reacciones se observaron en pacientes con o sin antecedentes de cardiopatía y se resolvieron al administrarse tratamiento con diuréticos o al reducir la dosis o interrumpir la administración de Rozlytrek.

En los pacientes con síntomas o con factores de riesgo de ICC conocidos, se debe evaluar la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) antes de iniciar el tratamiento con Rozlytrek. Los pacientes tratados con Rozlytrek deben someterse a una vigilancia estricta, y los que presenten signos y síntomas de ICC, como disnea o edema, deben ser evaluados y tratados según proceda desde el punto de vista clínico.

Según sea la intensidad de la ICC, el tratamiento con Rozlytrek debe modificarse tal como se describe en la tabla 4 del apartado Posología y forma de administración.

#### Trastornos cognitivos

En ensayos clínicos con Rozlytrek, se han notificado casos de trastornos cognitivos, como confusión, cambios del estado mental, deterioro de la memoria y alucinaciones (véase Reacciones adversas). Se debe vigilar a los pacientes para detectar signos de cambios cognitivos.

Según sea la intensidad del trastorno cognitivo, el tratamiento con Rozlytrek debe modificarse tal como se describe en la tabla 4 del apartado Posología y forma de administración.

Se debe advertir a los pacientes acerca de la posibilidad de que aparezcan cambios cognitivos con el tratamiento con Rozlytrek. A los pacientes que presenten síntomas de trastornos cognitivos se les debe advertir que no conduzcan ni utilicen máquinas hasta que se resuelvan los síntomas.

#### Fracturas

Rozlytrek aumenta el riesgo de fracturas (véase la descripción de las reacciones adversas específicas). Se debe evaluar cuanto antes a los pacientes con signos o síntomas de fracturas (por ejemplo, dolor, alteraciones de la movilidad, deformidad). En los pacientes adultos, algunas fracturas se producen en caso de caída o de traumatismo en la zona afectada, mientras que en los pacientes pediátricos las fracturas se han registrado en pacientes con traumatismos mínimos o sin traumatismo alguno. No hay datos acerca de los efectos de Rozlytrek sobre la consolidación de fracturas conocidas y el riesgo de aparición de futuras fracturas. En la mayoría de los pacientes pediátricos se mantuvo el tratamiento con Rozlytrek y se produjo la consolidación de la fractura.

#### Prolongación del intervalo QT

En pacientes tratados con Rozlytrek en ensayos clínicos, se han observado casos de prolongación del intervalo QT.

Se debe evitar el uso de Rozlytrek en pacientes con síndrome del intervalo QT prolongado congénito y en los pacientes que tomen medicamentos que se sepa que prolongan el intervalo QT. Se recomienda hacer una evaluación ECG al inicio y controlar periódicamente los ECG y los electrolitos.

Según sea la intensidad de la prolongación del intervalo QTc, el tratamiento con Rozlytrek debe modificarse tal como se describe en la tabla 4 del apartado Posología y forma de administración.

#### Toxicidad embriofetal

Dados los resultados de estudios en animales, Rozlytrek puede producir daño fetal si se administra a una mujer embarazada. Cuando se administró a ratas preñadas, Rozlytrek produjo toxicidad materna y para el desarrollo con exposiciones que eran 2,3 veces superiores a la exposición en el ser humano (según el ABC) con la dosis recomendada.

Se advertirá a las mujeres que estén recibiendo Rozlytrek de la posibilidad de daño para el feto. Las pacientes con capacidad de procrear deben usar métodos anticonceptivos sumamente eficaces durante el tratamiento y en las 5 semanas siguientes a la última dosis de Rozlytrek.

#### Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Rozlytrek puede influir en la capacidad para conducir y utilizar máquinas. A los pacientes que presenten reacciones adversas cognitivas, síncope, visión borrosa o mareo durante el tratamiento con Rozlytrek, se les debe advertir que no conduzcan ni utilicen máquinas hasta que se resuelvan los síntomas.

#### Uso en poblaciones especiales

##### Mujeres y hombres con capacidad de procrear

##### Fecundidad

Ver Trastornos de la fecundidad.

##### Prueba de embarazo

Antes de comenzar el tratamiento con Rozlytrek, las pacientes con capacidad de procrear deben hacerse una prueba de embarazo bajo supervisión médica.

##### Anticoncepción

Las pacientes con capacidad de procrear deben usar métodos anticonceptivos sumamente eficaces durante el tratamiento y en las 5 semanas siguientes a la última dosis de Rozlytrek.

Dada la posibilidad de genotoxicidad, los pacientes de sexo masculino con parejas de sexo femenino con capacidad de procrear deben usar métodos anticonceptivos sumamente eficaces durante el tratamiento y en los 3 meses posteriores a la última dosis de Rozlytrek.

#### Embarazo

Se debe advertir a las pacientes con capacidad de procrear que eviten el embarazo mientras sigan tratamiento con Rozlytrek. No hay datos disponibles sobre el uso de Rozlytrek en embarazadas. Dados los resultados de los estudios con entrectinib en animales y su mecanismo de acción, Rozlytrek puede causar daños fetales cuando se administra a embarazadas. Se advertirá a los pacientes que estén recibiendo Rozlytrek de la posibilidad de daño para el feto. Se debe indicar a las pacientes que se pongan en contacto con el médico si se quedan embarazadas.

#### Parto

No se ha determinado la seguridad del uso de Rozlytrek durante el parto.

#### Lactancia

No se sabe si el entrectinib o sus metabolitos se excretan en la leche humana. No se ha realizado ningún estudio para evaluar los efectos de Rozlytrek en la producción de leche o su presencia en la leche materna. Puesto que no se conoce si existe posibilidad de daño para el lactante amamantado, se debe advertir a las madres que dejen de amamantar durante el tratamiento con Rozlytrek.

#### Uso en pediatría

Se han estudiado la seguridad y la eficacia de Rozlytrek en pacientes pediátricos. Además, el uso de Rozlytrek en pacientes pediátricos está respaldado por la extrapolación a la población pediátrica de los datos indicativos obtenidos en ensayos clínicos en adultos, la cual se basa en los datos farmacocinéticos poblacionales que demuestran que la exposición al fármaco es similar en los pacientes adultos y los pacientes pediátricos.

Rozlytrek se ha asociado a una incidencia mayor de fracturas esqueléticas en los pacientes pediátricos en comparación con los pacientes adultos.

#### Uso en geriatría

No se han observado diferencias en la seguridad ni en la eficacia entre los pacientes  $\geq 65$  años y los pacientes más jóvenes. No es necesario ajustar la dosis en los pacientes  $\geq 65$  años.

#### Disfunción renal

Dados los resultados del análisis farmacocinético poblacional, no es necesario ajustar la dosis en los pacientes con disfunción renal leve o moderada. No se han estudiado la seguridad ni la eficacia de Rozlytrek en pacientes con disfunción renal grave.

#### Disfunción hepática

No se han estudiado la seguridad ni la eficacia de Rozlytrek en pacientes con disfunción hepática.

Reacciones adversas:

#### Ensayos clínicos

#### Resumen del perfil de seguridad

En el programa de desarrollo clínico de Rozlytrek, un total de 504 pacientes recibieron Rozlytrek en 4 ensayos clínicos (ALKA, STARTRK-1, STARTRK-2 y STARTRK-NG). La seguridad de Rozlytrek se evaluó en un análisis conjunto de estos 4 ensayos clínicos. La mediana de la duración de la exposición a Rozlytrek fue de 5,5 meses.

La seguridad de Rozlytrek en pacientes adultos se ha evaluado en un total de 475 pacientes con tumores con fusión de NTRK, reordenamiento de ROS1 o reordenamiento de ALK en los estudios ALKA, STARTRK-1 y STARTRK-2.

La seguridad de Rozlytrek se ha evaluado en 29 pacientes pediátricos con tumores sólidos (27 pacientes incluidos en el estudio STARTRK-NG y 2 pacientes incluidos en el estudio STARTRK-2). De ellos, 1 paciente era menor de 1 año, 21 pacientes tenían de 2 a 11 años y 7 pacientes tenían de 12 a 17 años.

#### Resumen tabulado de las reacciones adversas registradas en ensayos clínicos

En la tabla 5 se presenta un resumen de las reacciones adversas (RA) registradas en pacientes adultos y pediátricos tratados con Rozlytrek. Las reacciones adversas registradas en ensayos clínicos se enumeran por categoría del MedDRA de órgano, aparato o sistema afectado (en inglés: system organ class [SOC]). Se han utilizado las siguientes categorías de frecuencia: muy frecuente ( $\geq 1/10$ ), frecuente ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuente ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ), rara ( $\geq 1/10000$  a  $< 1/1000$ ), muy rara ( $< 1/10000$ ).

Tabla 5 Resumen de las reacciones adversas que se registraron en pacientes tratados con Rozlytrek en ensayos clínicos (población del análisis conjunto de la seguridad)

Categoría de órgano, aparato o sistema Reacción adversa	Rozlytrek N = 504		Categoría de frecuencia (Todos los grados)
	Todos los grados (%)	Grado ≥3 (%)	
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>			
Fatiga <sup>14</sup>	45,0	5,0	Muy frecuente
Edema <sup>6</sup>	37,3	1,4	Muy frecuente
Dolor <sup>7</sup>	24,4	1,6	Muy frecuente
Pirexia	20,0	0,8	Muy frecuente
<b>Trastornos gastrointestinales</b>			
Estreñimiento	42,9	0,4	Muy frecuente
Diarrea	33,5	2,6	Muy frecuente
Náuseas	32,1	0,8	Muy frecuente
Vómitos	23,2	1,2	Muy frecuente
Dolor abdominal	11,1	0,6	Muy frecuente
Disfagia	10,1	0,4	Muy frecuente
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>			
Disgeusia	42,3	0,4	Muy frecuente
Mareo <sup>5</sup>	39,7	1,2	Muy frecuente
Disestesia <sup>3</sup>	29,0	0,2	Muy frecuente
Trastornos cognitivos <sup>1</sup>	24,2	4,4	Muy frecuente
Cefalea	17,5	1,0	Muy frecuente
Neuropatía sensitiva periférica <sup>2</sup>	15,7	1,0	Muy frecuente
Ataxia <sup>4</sup>	15,7	0,8	Muy frecuente
Trastornos del sueño <sup>16</sup>	13,5	0,4	Muy frecuente
Trastornos del estado de ánimo <sup>17</sup>	9,1	0,6	Frecuente
Síncope	4,6	3,0	Frecuente
<b>Trastornos respiratorios</b>			
Disnea	27,0	5,8 <sup>8</sup>	Muy frecuente
Tos	21,4	0,6	Muy frecuente
<b>Trastornos de la sangre</b>			
Anemia	28,2	9,7	Muy frecuente
Neutropenia <sup>10</sup>	11,3	4,4	Muy frecuente
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>			
Peso aumentado	26,4	7,3	Muy frecuente
Apetito disminuido	11,9	0,2	Muy frecuente
Hiperuricemia	9,1	1,8	Frecuente
Deshidratación	7,9	1,0	Frecuente
Síndrome de lisis tumoral	0,2	0,2 <sup>9</sup>	Poco frecuente

<b>Trastornos renales y urinarios</b>			
Creatinina en sangre elevada	25,4	0,6	Muy frecuente
<b>Trastornos musculoesqueléticos</b>			
Mialgia	19,6	0,6	Muy frecuente
Artralgia	19,0	0,6	Muy frecuente
Debilidad muscular	12,3	1,2	Muy frecuente
Fracturas <sup>11</sup>	6,2	2,4	Frecuente
<b>Trastornos hepatobiliares</b>			
AST elevada	17,5	3,6	Muy frecuente
ALT elevada	16,1	3,4	Muy frecuente
<b>Infecciones e infestaciones</b>			
Infección pulmonar <sup>8</sup>	13,1	6,0 <sup>*</sup>	Muy frecuente
Infección urinaria	12,7	2,6	Muy frecuente
<b>Trastornos oculares</b>			
Visión borrosa <sup>13</sup>	11,9	0,4	Muy frecuente
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>			
Erupción <sup>12</sup>	11,5	1,4	Muy frecuente
<b>Trastornos vasculares</b>			
Hipotensión <sup>15</sup>	16,5	2,4	Muy frecuente
<b>Trastornos cardíacos</b>			
Insuficiencia cardíaca congestiva <sup>9</sup>	3,0	2,2	Frecuente
QT prolongado	2,0	0,6	Frecuente

ALT: alanina-transaminasa; AST: aspartato-transaminasa.

\* Grados 3-5, incluidas las reacciones adversas mortales (incluidas 2 reacciones de neumonía, 2 reacciones de disnea y 1 reacción de síndrome de lisis tumoral).

<sup>1</sup> Incluye los siguientes términos preferentes: trastorno cognitivo, estado confusional, trastorno de la atención, deterioro de la memoria, amnesia, cambios del estado mental, alucinación, delirio, «alucinación visual» y trastorno mental.

<sup>2</sup> Incluye los siguientes términos preferentes: neuralgia, neuropatía periférica, neuropatía motora periférica, neuropatía sensitiva periférica

<sup>3</sup> Incluye los siguientes términos preferentes: parestesia, hiperestesia, hipoestesia, disestesia.

<sup>4</sup> Incluye los siguientes términos preferentes: ataxia, trastorno del equilibrio, alteraciones de la marcha

<sup>5</sup> Incluye los siguientes términos preferentes: mareo, vértigo, mareo postural

<sup>6</sup> Incluye los siguientes términos preferentes: edema facial, retención de líquidos, edema generalizado, edema localizado, edema, edema periférico, hinchazón periférica.

<sup>7</sup> Incluye los siguientes términos preferentes: dolor de espalda, dolor de cuello, dolor torácico musculoesquelético, dolor musculoesquelético, dolor en una extremidad.

<sup>8</sup> Incluye los siguientes términos preferentes: bronquitis, infección respiratoria de vías bajas, infección pulmonar, neumonía, infección respiratoria, infección respiratoria de vías altas.

<sup>9</sup> Incluye los siguientes términos preferentes: insuficiencia ventricular derecha aguda, insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia ventricular derecha crónica, fracción de eyección disminuida, edema pulmonar.

<sup>10</sup> Incluye los siguientes términos preferentes: neutropenia, recuento de neutrófilos disminuido.

<sup>11</sup> Incluye los siguientes términos preferentes: fractura de húmero, fractura de pie, fractura de tobillo, fractura del cuello femoral, fractura por sobrecarga, fractura de peroné, fractura, fractura de costilla, fractura de la columna vertebral, fractura de muñeca, fractura de fémur, fractura patológica.

<sup>12</sup> Incluye los siguientes términos preferentes: erupción, erupción maculopapulosa, erupción pruriginosa, erupción eritematosa, erupción papulosa.

<sup>13</sup> Incluye los siguientes términos preferentes: diplopía, visión borrosa, alteración visual.

<sup>14</sup> Incluye los siguientes términos preferentes: fatiga, astenia.

<sup>15</sup> Incluye los siguientes términos preferentes: hipotensión, hipotensión ortostática.

<sup>16</sup> Incluye los siguientes términos preferentes: hipersomnias, insomnio, trastorno del sueño, somnolencia.

<sup>17</sup> Incluye los siguientes términos preferentes: ansiedad, labilidad afectiva, trastorno afectivo, agitación, estado de ánimo deprimido, estado de ánimo eufórico, estado de ánimo alterado, cambios del estado de ánimo, irritabilidad, depresión, trastorno depresivo persistente, retraso psicomotor.

## Descripción de reacciones adversas seleccionadas

### Trastornos cognitivos

Se han notificado diversos síntomas cognitivos en ensayos clínicos. Corresponden a eventos notificados como se indica a continuación: trastornos cognitivos (6,3%), estado confusional (7,3%), trastorno de la atención (3,8%), deterioro de la memoria (4,2%), amnesia (2,8%), cambios en el estado mental (1,2%), alucinación (1,0%), delirio (0,8%), alucinación visual (0,4%) y trastorno mental (0,2%). Se notificaron eventos de grado 3 en el 4,4% de los pacientes. En la población pediátrica, el 3,4% (1/29) de los pacientes pediátricos presentaron un trastorno de la atención de grado 1 de intensidad. Los pacientes con metástasis encefálicas al inicio presentaron estos eventos con mayor frecuencia (29,7%) en comparación con los que no mostraban metástasis encefálicas al inicio (23,1%).

### Fracturas

Presentaron fracturas el 5,3% (N = 475) de los pacientes adultos y el 20,7% (N = 29) de los pacientes pediátricos. En general, la evaluación de la implicación del tumor en el lugar de la fractura fue inadecuada; sin embargo, en algunos pacientes se notificaron alteraciones radiológicas posiblemente indicativas de la implicación del tumor. Tanto en los pacientes adultos como en los pediátricos, la mayoría de las fracturas fueron de cadera u otras fracturas de la extremidad inferior (por ejemplo, del fémur o de la diáfisis tibial). Dos pacientes pediátricos presentaron fracturas del cuello femoral bilaterales. En ningún paciente se retiró Rozlytrek debido a las fracturas.

En pacientes adultos, algunas fracturas se produjeron en el contexto de una caída o de otro traumatismo en la zona afectada. La mediana del tiempo transcurrido hasta la fractura fue de 3,42 meses (intervalo: 0,26-18,5 meses) en los adultos.

Se interrumpió la administración de Rozlytrek debido a fracturas en el 36,0% de los pacientes adultos que presentaron fracturas.

En los pacientes pediátricos, todas las fracturas tuvieron lugar en pacientes con traumatismos mínimos o sin traumatismos. La mediana del tiempo transcurrido hasta la fractura fue de 3,38 meses (intervalo: 1,77-7,39 meses) en los pacientes pediátricos. Se interrumpió la administración de Rozlytrek debido a fracturas en el 33,3% de los pacientes pediátricos que presentaron fracturas.

### Ataxia

Se notificaron casos de ataxia (incluidos eventos de ataxia, trastorno del equilibrio y alteraciones de la marcha) en el 15,7% de los pacientes. La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio de la ataxia fue de 0,36 meses (intervalo: 0,03- 28,19 meses) y la mediana de la duración fue de 0,66 meses (intervalo: 0,03- 11,99 meses). La mayoría de los pacientes (67,1%) se recuperaron de la ataxia. En los pacientes ancianos se observaron eventos adversos relacionados con la ataxia con más frecuencia (23,8%) que en los pacientes menores de 65 años (12,8%).

#### Síncope

Se notificaron eventos de síncope en el 4,6% de los pacientes. En algunos pacientes, se han registrado casos de síncope con hipotensión, deshidratación o prolongación del intervalo QT concomitantes y en otros pacientes no se notificaron otras afecciones relacionadas concomitantes.

#### Prolongación del intervalo QTc

De los 504 pacientes que recibieron entrectinib en ensayos clínicos, 17 (4,0%) pacientes que contaban con al menos una evaluación ECG posterior al inicio presentaron una prolongación del intervalo QTcF de >60 ms tras iniciar el tratamiento con entrectinib y 12 (2,8%) pacientes tenían un intervalo QTcF mayor o igual que 500 ms.

#### Neuropatía sensitiva periférica

La neuropatía sensitiva periférica se registró en el 15,7% de los pacientes. La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio fue de 0,49 meses (intervalo: 0,03- 20,93 meses) y la mediana de la duración fue de 0,76 meses (intervalo: 0,07- 6,01 meses). La mayoría de los pacientes (55,7%) se recuperaron de la neuropatía periférica.

#### Trastornos oculares

Los trastornos oculares notificados en ensayos clínicos incluyeron eventos de visión borrosa (8,5%), diplopía (2,6%) y alteración visual (1,6%). La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio de los trastornos oculares fue de 1,87 meses (intervalo: 0,03-21,59 meses). La mediana de la duración de los trastornos oculares fue de 1,02 meses (intervalo: 0,03-14,49 meses). La mayoría de los pacientes (61,7%) se recuperaron de los eventos de trastornos oculares.

#### Alteraciones analíticas

La siguiente tabla muestra las variaciones respecto al inicio surgidas durante el tratamiento en alteraciones analíticas registradas en pacientes tratados con Rozlytrek en los 4 ensayos clínicos.

Tabla 6 Rozlytrek Variaciones respecto al inicio surgidas durante el tratamiento en alteraciones analíticas clave.

Alteración analítica <sup>1</sup>	Rozlytrek Grado NCI-CTCAE N = 504 <sup>2</sup>	
	Variación respecto al inicio Todos los grados (%)	Variación desde el valor inicial hasta un grado 3 o 4 (%) <sup>3</sup>
<b>Análisis bioquímico</b>		
Creatinina en sangre elevada	94,8	3,1
Hiperuricemia	50,8	6,8
AST elevada	43,3	3,3
ALT elevada	38,4	3,1
<b>Análisis hematológico</b>		
Cifra de neutrófilos disminuida	27,8	6,3
Hemoglobina disminuida	65,7	9,2
ALT: alanina-transaminasa; AST: aspartato-transaminasa. <sup>1</sup> Se basa en el número de pacientes con valores iniciales disponibles y al menos un valor obtenido durante el tratamiento. <sup>2</sup> Creatinina en sangre: N = 480; AST: N = 478; ALT: N = 479; hiperuricemia: N = 382; neutrófilos: N = 457; hemoglobina: N = 487. <sup>3</sup> Pacientes que presentaron variaciones desde valores iniciales de grado 0-2 hasta valores después del inicio de grado 3 o grado 4 en algún momento.		

Experiencia poscomercialización  
No procede.

Interacciones:

Efectos del entrectinib sobre otros fármacos

Sustratos del CYP

Considerando los estudios in vitro en microsomas hepáticos humanos, el entrectinib muestra capacidad de inhibición del CYP3A.

Los resultados de estudios in vitro indican que ni el entrectinib ni su principal metabolito activo (M5) inhiben el CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 o CYP2D6 con concentraciones de interés clínico.

Los resultados de estudios in vitro indican que el entrectinib es un inductor débil del CYP3A y del CYP2C8/9.

En un estudio clínico, la administración concomitante de múltiples dosis de entrectinib y midazolam, un prototipo de sustrato del CYP3A, aumentó la exposición sistémica al midazolam en un 50% aproximadamente, lo que indica un efecto inhibitor débil del entrectinib sobre el metabolismo del midazolam (el cociente de medias geométricas [CMG] del  $ABC_{0-\infty}$  (IC90%) con/sin entrectinib fue del 150% [129%; 173%]).

Por consiguiente, no es preciso ajustar la dosis cuando se administre Rozlytrek junto con sustratos del CYP3A.

#### Sustratos de la P-gp

Datos obtenidos in vitro indican que el entrectinib tiene capacidad inhibitora de la P-gp.

En un estudio clínico, la administración concomitante de una dosis oral única de entrectinib con digoxina, un prototipo de sustrato de la P-gp, aumentó la  $C_{máx}$  de la digoxina aproximadamente en un 28% y la exposición global en aproximadamente un 18% (el CMG con/sin entrectinib de la  $C_{máx}$  (IC90%) fue del 128% [98,2%; 167%] y del  $ABC_{0-\infty}$  (IC90%) fue del 118% [106%; 132%]). El aclaramiento renal de la digoxina fue similar cuando se administró sola y cuando se administró junto con entrectinib, lo que indica que el entrectinib tiene un efecto mínimo sobre el aclaramiento renal de la digoxina.

Estos resultados indican que el entrectinib es un inhibidor débil de la P-gp y que no existe ninguna interacción de interés clínico entre la digoxina, como sustrato de la P-gp, y el entrectinib. Por consiguiente, no es preciso ajustar la dosis cuando se administre Rozlytrek junto con sustratos de la P-gp.

#### Sustratos de la BCRP

Al igual que con la P-gp, en estudios in vitro se observó una inhibición leve de la BCRP. Dado que no se observó ninguna interacción de interés clínico con la digoxina, un sustrato de la P-gp, no se prevé que haya interacciones con la BCRP.

No es necesario ajustar la dosis cuando se administre Rozlytrek junto con sustratos de la BCRP.

#### Sustratos de otros transportadores

Datos obtenidos in vitro indican que el entrectinib tiene capacidad inhibitora débil del polipéptido transportador de aniones orgánicos (en inglés: organic aniontransporting polypeptide [OATP]) 1B1 y de la proteína 1 de expulsión de múltiples fármacos y toxinas (en inglés: multidrug and toxin extrusion 1 protein [MATE1]).

#### Anticonceptivos orales

Una simulación farmacocinética con base fisiológica de los efectos de la administración concomitante de múltiples dosis orales de entrectinib junto con etinilestradiol, un anticonceptivo oral, predijo la ausencia de interacciones farmacológicas. El CMG con/sin entrectinib del  $ABC_{0-\infty}$  (IC90%) fue del 112% (111%; 113%) y de la  $C_{m\acute{a}x}$  (IC90%) fue del 112% (111%; 113%). Por tanto, Rozlytrek puede administrarse concomitantemente con anticonceptivos orales.

#### Efectos de otros fármacos sobre el entrectinib

Según datos obtenidos in vitro, el CYP3A4 es la principal enzima que interviene en el metabolismo del entrectinib y en la formación de su principal metabolito activo, M5.

#### Inductores del CYP3A

La administración concomitante de múltiples dosis orales de rifampicina, un inductor potente del CYP3A, junto con una dosis oral única de entrectinib redujo la exposición sistémica al entrectinib en un 77%. El CMG con/sin rifampicina del  $ABC_{0-\infty}$  (IC90%) fue del 23,3% (18,4%; 29,5%) y de la  $C_{m\acute{a}x}$  (IC90%) fue del 44,4% (35,3%; 55,9%).

Se debe evitar la administración concomitante de Rozlytrek con inductores del CYP3A.

#### Inhibidores del CYP3A

La administración concomitante de una dosis oral única de entrectinib con múltiples dosis orales de itraconazol, un inhibidor potente del CYP3A4, aumentó la exposición sistémica al entrectinib en un 500%. El CMG con/sin itraconazol del  $ABC_{0-\infty}$  (IC90%) fue del 604% (454%; 804%) y de la  $C_{m\acute{a}x}$  (IC90%) fue del 173% (137%; 218%).

La administración concomitante de inhibidores potentes o moderados del CYP3A (incluidos, entre otros, los antimicóticos y los antirretrovirales) con Rozlytrek debe evitarse o limitarse a 14 días. Si no puede evitarse el uso concomitante, es necesario ajustar la dosis de Rozlytrek tal como se describe en el apartado Posología y forma de administración.

#### Medicamentos que aumentan el pH gástrico

La hidrosolubilidad del entrectinib in vitro depende del pH. En un estudio clínico, la administración de entrectinib con lansoprazol (un inhibidor de la bomba de protones) dio lugar a una disminución del 25% en la exposición sistémica al entrectinib, que carece de interés clínico. El CMG con/sin lansoprazol del  $ABC_{0-\infty}$  (IC90%) fue del 74,5% (64,7%; 85,9%) y de la  $C_{m\acute{a}x}$  (IC90%) fue del 76,5% (67,6%; 86,6%).

Por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis cuando Rozlytrek se administre junto con inhibidores de la bomba de protones u otros fármacos que aumenten el pH gástrico (por ejemplo: antihistamínicos H2 o antiácidos).

Efecto de transportadores en la disposición (distribución, metabolismo y eliminación) del entrectinib

Considerando el cociente de concentración en el encéfalo respecto al plasma ( $\geq 0,6$ ) in vivo en el estado de equilibrio en la rata y el perro, así como la ausencia de sensibilidad a un inhibidor de la P-gp in vitro en un ensayo en células que expresaban la P-gp, se considera que el entrectinib es un mal sustrato de la P-gp.

M5 es un sustrato de la P-gp.

El entrectinib no es sustrato de la BCRP, pero M5 sí lo es. Ni el entrectinib ni M5 son sustratos de OATP1B1 o de OATP1B3.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Instrucciones generales

Selección de los pacientes

Tumores sólidos

Para seleccionar a los pacientes con tumores sólidos localmente avanzados o metastásicos con fusión de NTRK es necesario emplear un ensayo validado.

Antes de iniciar el tratamiento con Rozlytrek, se debe confirmar que el CPNM presenta fusión de NTRK.

CPNM

Para seleccionar a los pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico con reordenamiento de ROS1 es necesario utilizar un ensayo validado. Antes de iniciar el tratamiento con Rozlytrek, se debe confirmar que el CPNM presenta reordenamiento de ROS1.

Posología

Las cápsulas duras de Rozlytrek pueden tomarse con o sin alimentos, deben tragarse sin masticarlas, y no deben abrirse ni disolverse.

Pacientes adultos

La dosis recomendada de Rozlytrek para los adultos es de 600 mg administrados por vía oral, una vez al día.

Pacientes pediátricos

La dosis recomendada de Rozlytrek para los pacientes pediátricos que puedan tragar cápsulas es de 300 mg/m<sup>2</sup> por vía oral, una vez al día (v. tabla 1).

Tabla 1: Posología recomendada para los pacientes pediátricos

Superficie corporal (SC)	Dosis administrada una vez al día
0,43-0,50 m <sup>2</sup>	100 mg
0,51-0,80 m <sup>2</sup>	200 mg
0,81-1,10 m <sup>2</sup>	300 mg
1,11-1,50 m <sup>2</sup>	400 mg
≥1,51 m <sup>2</sup>	600 mg

#### Duración del tratamiento

Se recomienda que los pacientes sean tratados con Rozlytrek hasta la progresión del cáncer o la aparición de toxicidad inaceptable.

#### Dosis diferidas u omitidas

Si se omite una dosis prevista de Rozlytrek, el paciente puede tomarla salvo que falten 12 horas o menos para la siguiente dosis prevista. Si se producen vómitos inmediatamente después de tomar una dosis de Rozlytrek, el paciente puede repetir esa dosis.

#### Modificaciones de la dosis

El manejo de los eventos adversos puede requerir la interrupción temporal de la administración, la reducción de la dosis o la retirada del tratamiento con Rozlytrek, de acuerdo con la evaluación que haga el médico prescriptor de la seguridad del paciente o la tolerabilidad.

#### Pacientes adultos

En los adultos, la dosis de Rozlytrek puede reducirse hasta en 2 ocasiones en función de la tolerabilidad. En la tabla 2 se presenta una recomendación general para la reducción de la dosis en los pacientes adultos. El tratamiento con Rozlytrek debe retirarse permanentemente si el paciente no tolera una dosis de 200 mg una vez al día.

Tabla 2: Esquema de reducción de la dosis en pacientes adultos

Esquema de reducción de la dosis	Nivel de dosis
Dosis inicial	600 mg una vez al día
Primera reducción de la dosis	400 mg una vez al día
Segunda reducción de la dosis	200 mg una vez al día

#### Pacientes pediátricos

En la tabla 3 se presenta una recomendación específica para la reducción de la dosis en los pacientes pediátricos. En los pacientes pediátricos, la dosis de Rozlytrek puede reducirse hasta en 2 ocasiones en función de la tolerabilidad.

En algunos pacientes, se necesita un esquema de administración intermitente para conseguir la dosis pediátrica semanal total reducida recomendada. El tratamiento con Rozlytrek debe retirarse permanentemente si el paciente no tolera la dosis reducida más baja.

Tabla 3: Esquema de reducción de la dosis en pacientes pediátricos

Dosis inicial administrada una vez al día	Primera reducción de la dosis	Segunda reducción de la dosis
100 mg	100 mg, una vez al día durante 5 días a la semana <sup>*</sup>	100 mg, una vez al día durante 3 días a la semana <sup>**</sup>
200 mg	200 mg, una vez al día durante 5 días a la semana <sup>*</sup>	100 mg, una vez al día durante 5 días a la semana <sup>*</sup>
300 mg	200 mg una vez al día	100 mg una vez al día
400 mg	300 mg una vez al día	200 mg una vez al día durante 5 días a la semana <sup>*</sup>
600 mg	400 mg una vez al día	200 mg una vez al día

<sup>\*</sup> 5 días a la semana: lunes, miércoles, viernes, sábado y domingo.  
<sup>\*\*</sup> 3 días a la semana: lunes, jueves y sábado.

#### Modificaciones de la dosis en caso de reacciones adversas específicas

En la tabla 4 se proporcionan recomendaciones sobre las modificaciones de la dosis de Rozlytrek en pacientes adultos y pediátricos que presenten reacciones adversas específicas.

Tabla 4: Modificaciones de las dosis recomendadas en caso de reacciones adversas específicas en pacientes adultos y pediátricos.



Reacción adversa	Intensidad*	Modificación de la dosis
Anemia o neutropenia	Grado 3 o grado 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>Suspender la administración de Rozlytrek hasta alcanzar un grado <math>\leq 2</math> o los valores iniciales, luego reanudar el tratamiento con el mismo nivel de dosis o una dosis reducida, según sea necesario desde el punto de vista clínico.</li> </ul>
Trastornos cognitivos	Grado $\geq 2$	<ul style="list-style-type: none"> <li>Suspender la administración de Rozlytrek hasta alcanzar un grado <math>\leq 1</math> o los valores iniciales, luego reanudar el tratamiento con una dosis reducida.</li> <li>Si el evento se repitiese, reducir la dosis de nuevo.</li> <li>En caso de eventos prolongados, intensos o intolerables, retirar el tratamiento según proceda desde el punto de vista clínico.</li> </ul>
Elevación de las transaminasas	Grado 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>Suspender la administración de Rozlytrek hasta alcanzar un grado <math>\leq 1</math> o los valores iniciales.</li> <li>Reanudar la administración con la misma dosis si la resolución tiene lugar en un plazo máximo de 4 semanas.</li> <li>Suspender permanentemente la administración si la reacción adversa no se resuelve en un plazo máximo de 4 semanas.</li> <li>Reanudar la administración con una dosis reducida en caso de eventos de grado 3 recidivantes que se resuelvan en un plazo máximo de 4 semanas.</li> </ul>
	Grado 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>Suspender la administración de Rozlytrek hasta alcanzar un grado <math>\leq 1</math> o los valores iniciales.</li> </ul>

		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reanudar la administración con una dosis reducida si la resolución tiene lugar en un plazo máximo de 4 semanas.</li> <li>• Retirar permanentemente si la reacción adversa no se resuelve en un plazo máximo de 4 semanas.</li> <li>• Retirar permanentemente en caso de eventos de grado 4 recidivantes.</li> </ul>
	Elevación de la concentración de ALT o AST >3 veces por encima del límite superior de la normalidad (LSN) con una elevación de la bilirrubina total >2 veces por encima del LSN en ausencia de colestasis o hemólisis	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Retirar permanentemente Rozlytrek.</li> </ul>
<b>Hiperuricemia</b>	Sintomática o de grado 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Instaurar tratamiento hipouricemiante.</li> <li>• Retirar Rozlytrek hasta que mejoren los signos o síntomas.</li> <li>• Reanudar la administración de Rozlytrek con la misma dosis o una dosis reducida.</li> </ul>
<b>Insuficiencia cardíaca congestiva</b>	Grado 2 o 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Suspender la administración de Rozlytrek hasta alcanzar un grado <math>\leq 1</math>.</li> <li>• Reanudar la administración con una dosis reducida.</li> </ul>
	Grado 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Suspender la administración de Rozlytrek hasta alcanzar un grado <math>\leq 1</math>.</li> <li>• Reanudar la administración con una dosis reducida o retirar, según proceda desde el punto de vista clínico.</li> </ul>
<b>Prolongación del intervalo QT</b>	QTc de 481-500 ms	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Suspender la administración de Rozlytrek hasta alcanzar el valor inicial.</li> <li>• Reanudar la administración con la misma dosis.</li> </ul>
	QTc >500 ms	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Suspender la administración de Rozlytrek hasta que el</li> </ul>

Página 112 de 727

Acta No. 14 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

		<p>intervalo QTc recupere el valor inicial.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Reanudar la administración con la misma dosis si se identifican y corrigen otros factores que puedan producir una prolongación del intervalo QT.</li> <li>• Reanudar la administración con una dosis reducida si no se identifican otros factores que puedan producir una prolongación del intervalo QT.</li> </ul>
	<p>Taquicardia ventricular en entorchado (<i>torsades de pointes</i>); taquicardia ventricular polimórfica; signos o síntomas de arritmia grave</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Retirar permanentemente Rozlytrek.</li> </ul>
<p>Otras reacciones adversas de trascendencia clínica</p>	<p>Grado 3 o 4</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Suspender la administración de Rozlytrek hasta que la reacción adversa se resuelva o hasta alcanzar un grado 1 o los valores iniciales.</li> <li>• Reanudar la administración con la misma dosis o una dosis reducida si la resolución tiene lugar en un plazo máximo de 4 semanas.</li> <li>• Considerar la retirada permanente si la reacción adversa no se resuelve en un plazo máximo de 4 semanas.</li> <li>• Retirar permanentemente en caso de eventos de grado 4 recidivantes.</li> </ul>
<p>* La intensidad se define conforme a los Criterios comunes de terminología para eventos adversos (en inglés: <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>) del Instituto Nacional del Cáncer (del inglés, National Cancer Institute) de los EE.UU. (NCI-CTCAE).</p>		

Modificaciones de la dosis para interacciones farmacológicas específicas

Inhibidores potentes o moderados del CYP3A administrados concomitantemente

#### Pacientes adultos

El uso concomitante de inhibidores potentes o moderados del CYP3A y de Rozlytrek en adultos se debe evitar o limitar a 14 días o menos. Si no se puede evitar el uso concomitante de inhibidores potentes o moderados del CYP3A, se debe reducir la dosis de Rozlytrek hasta una dosis de 100 mg una vez al día en el caso de los inhibidores potentes del CYP3A y hasta una dosis de 200 mg una vez al día en el caso de los inhibidores moderados del CYP3A.

Después de retirar los inhibidores potentes o moderados del CYP3A administrados concomitantemente, se puede reanudar el tratamiento con Rozlytrek en la dosis que se tomaba antes de iniciar el tratamiento con el inhibidor potente o moderado del CYP3A. En el caso de los inhibidores del CYP3A4 con una semivida prolongada, puede ser necesario un periodo de reposo farmacológico.

#### Pacientes pediátricos

Se debe evitar el uso concomitante de inhibidores potentes o moderados del CYP3A y de Rozlytrek en los pacientes pediátricos.

#### Inductores del CYP3A administrados concomitantemente

Se debe evitar la administración concomitante de inductores del CYP3A y de Rozlytrek en pacientes adultos y pediátricos.

#### Pautas posológicas especiales

##### Uso en pediatría

Los pacientes pediátricos han de ser capaces de tragar sin masticar las cápsulas de Rozlytrek. La posología en los pacientes se basa en la superficie corporal ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ), con una dosis diaria máxima de 600 mg (véase la posología en pacientes pediátricos en la tabla 1).

##### Uso en geriatría

No es necesario ajustar la dosis de Rozlytrek en pacientes  $\geq 65$  años.

##### Disfunción renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con disfunción renal leve o moderada. No se han estudiado la seguridad ni la eficacia de Rozlytrek en pacientes con disfunción renal grave. Sin embargo, dado que la eliminación del entrectinib por vía renal es insignificante, no es necesario ajustar la dosis en caso de disfunción renal grave.

##### Disfunción hepática

No se han estudiado la seguridad ni la eficacia de Rozlytrek en pacientes con disfunción hepática.

##### Otras poblaciones especiales de pacientes

##### Etnias

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes de diferentes etnias

Condición de venta: Venta con fórmula médica

**Solicitud:** El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2022007990 emitido mediante Acta No. 05 de 2022 SEMNNIMB, numeral 3.1.1.10, con el fin de dar respuesta a los requerimientos frente al proceso de aprobación de evaluación farmacológica, con el fin de continuar con el proceso de obtención de Registro Sanitario para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto allegado mediante radicado No. 20211195228
- Información para prescribir allegado mediante radicado No. 20211195228

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado presenta respuesta al Auto No. 2022007990 emitido mediante Acta No. 05 de 2022 SEMNNIMB, numeral 3.1.1.10.

**Para la indicación “Rozlytrek está indicado como tratamiento de pacientes adultos y pediátricos con tumores sólidos localmente avanzados o metastásicos con fusión del gen del receptor tirosina-cinasa neurotrófico (NTRK) que hayan presentado progresión tras recibir tratamientos previos, o como tratamiento inicial cuando no haya tratamientos convencionales aceptables” el interesado presenta un nuevo corte del 2 de Agosto de 2021 donde se incluyen 150 pacientes adultos y 15 pacientes pediátricos. En los resultados de eficacia encontramos que la tasa de respuesta global (TRG) fue del 61,3% (IC95% 53,1-69,2). Duración de la respuesta (DoR) fue de 20 meses (IC95% 13,2-31,1). Cabe resaltar que más de la mitad de la población en estudio (53,2%) tuvo una DoR mayor o igual a 18 meses. La estimación de la mediana para la SLP fue de 13,8 meses (IC95% 10,1-20,0). La estimación de la mediana para la Sobrevida Global fue de 37,1 meses. (históricamente la mediana de supervivencia global para los pacientes con tumores raros tratados con quimioterapia es inferior a los 8-12 meses).**

**El interesado indica que el diseño de un solo brazo se sustenta sobre la planeación de un estudio canasta (basket trial) dirigido a explorar diferentes tumores y subpoblaciones simultáneamente, siempre bajo la designación de una terapia dirigida o inmunoterapia guiada por un biomarcador predictor altamente específico (NTRK). La incidencia y prevalencia global estimada de los tumores NTRK positivos para el 2018 fue de 0,52 y 1,5 por 100.000 habitantes. Por lo que el reclutamiento es complicado y se debe comparar con**

las investigaciones realizadas para la mucopolisacaridosis, la enfermedad de Gaucher, Fabry, Pompe, y el síndrome de Turner por su similitud en incidencia.

Para la indicación “*Rozlytrek está indicado como tratamiento de pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico con reordenamiento del protooncogén del receptor tirosina-cinasa ROS1*” el interesado presenta los resultados actualizados en una población más amplia, con corte del 2 de agosto de 2021. Se incorporó al análisis un total de 172 pacientes con CPCNP ROS1 +, lo que considera 94 pacientes originales y 78 sujetos adicionales incluidos en el estudio STARTRK-2 después del 30 de noviembre de 2017, con una mayor mediana para el seguimiento. En los resultados de eficacia se destaca que la TRG en la población evaluable fue 67,4% (IC95% 59,9-74,4), la mediana de DoR fue 20,4 meses (IC95% 14,8-34,8) y la proporción de pacientes con respuestas igual a mayor a 12 meses fue 65%.

La mediana para la SLP fue 16,8 meses (IC95% 12,2- 22,4). En el momento del corte actualizado, 67 de los 172 pacientes (39%) habían muerto. La mediana para la SG fue de 44,1 meses.

Analizada la información allegada, la Sala considera que el interesado respondió adecuadamente al requerimiento, por lo que se recomienda aprobar con la siguiente información:

#### Composición:

Cada cápsula dura contiene 100 mg de Entrectinib

Forma farmacéutica: Cápsula dura

#### Indicaciones:

##### Tumores sólidos

Rozlytrek está indicado como tratamiento de pacientes adultos y pediátricos con tumores sólidos localmente avanzados o metastásicos con fusión del gen del receptor tirosina-cinasa neurotrófico (NTRK) que hayan presentado progresión tras recibir tratamientos previos, o como tratamiento inicial cuando no haya tratamientos convencionales aceptables.

##### Carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM)

Rozlytrek está indicado como tratamiento de pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico con reordenamiento del protooncogén del receptor tirosina-cinasa ROS1.

#### Contraindicaciones:

Página 116 de 727

Acta No. 14 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

**Rozlytrek está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al entrectinib o a cualquiera de sus excipientes.**

#### **Precauciones y advertencias:**

##### **Insuficiencia cardíaca congestiva**

**Se han notificado casos de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) en los ensayos clínicos realizados con Rozlytrek. Estas reacciones se observaron en pacientes con o sin antecedentes de cardiopatía y se resolvieron al administrarse tratamiento con diuréticos o al reducir la dosis o interrumpir la administración de Rozlytrek.**

**En los pacientes con síntomas o con factores de riesgo de ICC conocidos, se debe evaluar la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) antes de iniciar el tratamiento con Rozlytrek. Los pacientes tratados con Rozlytrek deben someterse a una vigilancia estricta, y los que presenten signos y síntomas de ICC, como disnea o edema, deben ser evaluados y tratados según proceda desde el punto de vista clínico.**

**Según sea la intensidad de la ICC, el tratamiento con Rozlytrek debe modificarse tal como se describe en la tabla 4 del apartado Posología y forma de administración.**

##### **Trastornos cognitivos**

**En ensayos clínicos con Rozlytrek, se han notificado casos de trastornos cognitivos, como confusión, cambios del estado mental, deterioro de la memoria y alucinaciones (véase Reacciones adversas). Se debe vigilar a los pacientes para detectar signos de cambios cognitivos.**

**Según sea la intensidad del trastorno cognitivo, el tratamiento con Rozlytrek debe modificarse tal como se describe en la tabla 4 del apartado Posología y forma de administración.**

**Se debe advertir a los pacientes acerca de la posibilidad de que aparezcan cambios cognitivos con el tratamiento con Rozlytrek. A los pacientes que presenten síntomas de trastornos cognitivos se les debe advertir que no conduzcan ni utilicen máquinas hasta que se resuelvan los síntomas.**

##### **Fracturas**

**Rozlytrek aumenta el riesgo de fracturas (véase la descripción de las reacciones adversas específicas). Se debe evaluar cuanto antes a los pacientes con signos o síntomas de fracturas (por ejemplo, dolor, alteraciones de la movilidad, deformidad). En los pacientes adultos, algunas fracturas se producen en caso de caída o de traumatismo en la zona**

afectada, mientras que en los pacientes pediátricos las fracturas se han registrado en pacientes con traumatismos mínimos o sin traumatismo alguno. No hay datos acerca de los efectos de Rozlytrek sobre la consolidación de fracturas conocidas y el riesgo de aparición de futuras fracturas. En la mayoría de los pacientes pediátricos se mantuvo el tratamiento con Rozlytrek y se produjo la consolidación de la fractura.

#### **Prolongación del intervalo QT**

En pacientes tratados con Rozlytrek en ensayos clínicos, se han observado casos de prolongación del intervalo QT.

Se debe evitar el uso de Rozlytrek en pacientes con síndrome del intervalo QT prolongado congénito y en los pacientes que tomen medicamentos que se sepa que prolongan el intervalo QT. Se recomienda hacer una evaluación ECG al inicio y controlar periódicamente los ECG y los electrolitos.

Según sea la intensidad de la prolongación del intervalo QTc, el tratamiento con Rozlytrek debe modificarse tal como se describe en la tabla 4 del apartado Posología y forma de administración.

#### **Toxicidad embriofetal**

Dados los resultados de estudios en animales, Rozlytrek puede producir daño fetal si se administra a una mujer embarazada. Cuando se administró a ratas preñadas, Rozlytrek produjo toxicidad materna y para el desarrollo con exposiciones que eran 2,3 veces superiores a la exposición en el ser humano (según el ABC) con la dosis recomendada.

Se advertirá a las mujeres que estén recibiendo Rozlytrek de la posibilidad de daño para el feto. Las pacientes con capacidad de procrear deben usar métodos anticonceptivos sumamente eficaces durante el tratamiento y en las 5 semanas siguientes a la última dosis de Rozlytrek.

#### **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

Rozlytrek puede influir en la capacidad para conducir y utilizar máquinas. A los pacientes que presenten reacciones adversas cognitivas, síncope, visión borrosa o mareo durante el tratamiento con Rozlytrek, se les debe advertir que no conduzcan ni utilicen máquinas hasta que se resuelvan los síntomas.

#### **Uso en poblaciones especiales**

##### **Mujeres y hombres con capacidad de procrear**

##### **Fecundidad**

##### **Ver Trastornos de la fecundidad.**

## Prueba de embarazo

Antes de comenzar el tratamiento con Rozlytrek, las pacientes con capacidad de procrear deben hacerse una prueba de embarazo bajo supervisión médica.

## Anticoncepción

Las pacientes con capacidad de procrear deben usar métodos anticonceptivos sumamente eficaces durante el tratamiento y en las 5 semanas siguientes a la última dosis de Rozlytrek.

Dada la posibilidad de genotoxicidad, los pacientes de sexo masculino con parejas de sexo femenino con capacidad de procrear deben usar métodos anticonceptivos sumamente eficaces durante el tratamiento y en los 3 meses posteriores a la última dosis de Rozlytrek.

## Embarazo

Se debe advertir a las pacientes con capacidad de procrear que eviten el embarazo mientras sigan tratamiento con Rozlytrek. No hay datos disponibles sobre el uso de Rozlytrek en embarazadas. Dados los resultados de los estudios con entrectinib en animales y su mecanismo de acción, Rozlytrek puede causar daños fetales cuando se administra a embarazadas. Se advertirá a los pacientes que estén recibiendo Rozlytrek de la posibilidad de daño para el feto.

Se debe indicar a las pacientes que se pongan en contacto con el médico si se quedan embarazadas.

## Parto

No se ha determinado la seguridad del uso de Rozlytrek durante el parto.

## Lactancia

No se sabe si el entrectinib o sus metabolitos se excretan en la leche humana. No se ha realizado ningún estudio para evaluar los efectos de Rozlytrek en la producción de leche o su presencia en la leche materna. Puesto que no se conoce si existe posibilidad de daño para el lactante amamantado, se debe advertir a las madres que dejen de amamantar durante el tratamiento con Rozlytrek.

## Uso en pediatría

Se han estudiado la seguridad y la eficacia de Rozlytrek en pacientes pediátricos. Además, el uso de Rozlytrek en pacientes pediátricos está respaldado por la extrapolación a la población pediátrica de los datos indicativos obtenidos en ensayos clínicos en adultos, la

cual se basa en los datos farmacocinéticos poblacionales que demuestran que la exposición al fármaco es similar en los pacientes adultos y los pacientes pediátricos. Rozlytrek se ha asociado a una incidencia mayor de fracturas esqueléticas en los pacientes pediátricos en comparación con los pacientes adultos.

#### Uso en geriatría

No se han observado diferencias en la seguridad ni en la eficacia entre los pacientes  $\geq 65$  años y los pacientes más jóvenes. No es necesario ajustar la dosis en los pacientes  $\geq 65$  años.

#### Disfunción renal

Dados los resultados del análisis farmacocinético poblacional, no es necesario ajustar la dosis en los pacientes con disfunción renal leve o moderada. No se han estudiado la seguridad ni la eficacia de Rozlytrek en pacientes con disfunción renal grave.

#### Disfunción hepática

No se han estudiado la seguridad ni la eficacia de Rozlytrek en pacientes con disfunción hepática.

#### Reacciones adversas:

#### Ensayos clínicos

#### Resumen del perfil de seguridad

En el programa de desarrollo clínico de Rozlytrek, un total de 504 pacientes recibieron Rozlytrek en 4 ensayos clínicos (ALKA, STARTRK-1, STARTRK-2 y STARTRK-NG). La seguridad de Rozlytrek se evaluó en un análisis conjunto de estos 4 ensayos clínicos. La mediana de la duración de la exposición a Rozlytrek fue de 5,5 meses.

La seguridad de Rozlytrek en pacientes adultos se ha evaluado en un total de 475 pacientes con tumores con fusión de NTRK, reordenamiento de ROS1 o reordenamiento de ALK en los estudios ALKA, STARTRK-1 y STARTRK-2.

La seguridad de Rozlytrek se ha evaluado en 29 pacientes pediátricos con tumores sólidos (27 pacientes incluidos en el estudio STARTRK-NG y 2 pacientes incluidos en el estudio STARTRK-2). De ellos, 1 paciente era menor de 1 año, 21 pacientes tenían de 2 a 11 años y 7 pacientes tenían de 12 a 17 años.

#### Resumen tabulado de las reacciones adversas registradas en ensayos clínicos

En la tabla 5 se presenta un resumen de las reacciones adversas (RA) registradas en pacientes adultos y pediátricos tratados con Rozlytrek. Las reacciones adversas registradas en ensayos clínicos se enumeran por categoría del MedDRA de órgano, aparato o sistema afectado (en inglés: system organ class [SOC]). Se han utilizado las siguientes categorías de frecuencia: muy frecuente ( $\geq 1/10$ ), frecuente ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuente ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ), rara ( $\geq 1/10\ 000$  a  $< 1/1000$ ), muy rara ( $< 1/10\ 000$ ).

**Tabla 5 Resumen de las reacciones adversas que se registraron en pacientes tratados con Rozlytrek en ensayos clínicos (población del análisis conjunto de la seguridad)**

Categoría de órgano, aparato o sistema Reacción adversa	Rozlytrek N = 504		Categoría de frecuencia (Todos los grados)
	Todos los grados (%)	Grado $\geq 3$ (%)	
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>			
Fatiga <sup>14</sup>	45,0	5,0	Muy frecuente
Edema <sup>6</sup>	37,3	1,4	Muy frecuente
Dolor <sup>7</sup>	24,4	1,6	Muy frecuente
Pirexia	20,0	0,8	Muy frecuente
<b>Trastornos gastrointestinales</b>			
Estreñimiento	42,9	0,4	Muy frecuente
Diarrea	33,5	2,6	Muy frecuente
Náuseas	32,1	0,8	Muy frecuente
Vómitos	23,2	1,2	Muy frecuente
Dolor abdominal	11,1	0,6	Muy frecuente
Disfagia	10,1	0,4	Muy frecuente
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>			
Disgeusia	42,3	0,4	Muy frecuente
Mareo <sup>5</sup>	39,7	1,2	Muy frecuente
Disestesia <sup>3</sup>	29,0	0,2	Muy frecuente
Trastornos cognitivos <sup>1</sup>	24,2	4,4	Muy frecuente
Cefalea	17,5	1,0	Muy frecuente
Neuropatía sensitiva periférica <sup>2</sup>	15,7	1,0	Muy frecuente
Ataxia <sup>4</sup>	15,7	0,8	Muy frecuente
Trastornos del sueño <sup>16</sup>	13,5	0,4	Muy frecuente
Trastornos del estado de ánimo <sup>17</sup>	9,1	0,6	Frecuente
Síncope	4,6	3,0	Frecuente
<b>Trastornos respiratorios</b>			
Disnea	27,0	5,8 <sup>8</sup>	Muy frecuente
Tos	21,4	0,6	Muy frecuente
<b>Trastornos de la sangre</b>			
Anemia	28,2	9,7	Muy frecuente
Neutropenia <sup>10</sup>	11,3	4,4	Muy frecuente
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>			
Peso aumentado	26,4	7,3	Muy frecuente
Apetito disminuido	11,9	0,2	Muy frecuente
Hiperuricemia	9,1	1,8	Frecuente
Deshidratación	7,9	1,0	Frecuente
Síndrome de lisis tumoral	0,2	0,2 <sup>9</sup>	Poco frecuente

<b>Trastornos renales y urinarios</b>			
Creatinina en sangre elevada	25,4	0,6	Muy frecuente
<b>Trastornos musculoesqueléticos</b>			
Mialgia	19,6	0,6	Muy frecuente
Artralgia	19,0	0,6	Muy frecuente
Debilidad muscular	12,3	1,2	Muy frecuente
Fracturas <sup>11</sup>	6,2	2,4	Frecuente
<b>Trastornos hepatobiliares</b>			
AST elevada	17,5	3,6	Muy frecuente
ALT elevada	16,1	3,4	Muy frecuente
<b>Infecciones e infestaciones</b>			
Infección pulmonar <sup>8</sup>	13,1	6,0 <sup>*</sup>	Muy frecuente
Infección urinaria	12,7	2,6	Muy frecuente
<b>Trastornos oculares</b>			
Visión borrosa <sup>13</sup>	11,9	0,4	Muy frecuente
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>			
Erupción <sup>12</sup>	11,5	1,4	Muy frecuente
<b>Trastornos vasculares</b>			
Hipotensión <sup>15</sup>	16,5	2,4	Muy frecuente
<b>Trastornos cardíacos</b>			
Insuficiencia cardíaca congestiva <sup>9</sup>	3,0	2,2	Frecuente
QT prolongado	2,0	0,6	Frecuente

ALT: alanina-transaminasa; AST: aspartato-transaminasa.

\* Grados 3-5, incluidas las reacciones adversas mortales (incluidas 2 reacciones de neumonía, 2 reacciones de disnea y 1 reacción de síndrome de lisis tumoral).

<sup>1</sup> Incluye los siguientes términos preferentes: trastorno cognitivo, estado confusional, trastorno de la atención, deterioro de la memoria, amnesia, cambios del estado mental, alucinación, delirio, «alucinación visual» y trastorno mental.

<sup>2</sup> Incluye los siguientes términos preferentes: neuralgia, neuropatía periférica, neuropatía motora periférica, neuropatía sensitiva periférica

<sup>3</sup> Incluye los siguientes términos preferentes: parestesia, hiperestesia, hipoestesia, disestesia.

<sup>4</sup> Incluye los siguientes términos preferentes: ataxia, trastorno del equilibrio, alteraciones de la marcha

<sup>5</sup> Incluye los siguientes términos preferentes: mareo, vértigo, mareo postural

<sup>6</sup> Incluye los siguientes términos preferentes: edema facial, retención de líquidos, edema generalizado, edema localizado, edema, edema periférico, hinchazón periférica.

<sup>7</sup> Incluye los siguientes términos preferentes: dolor de espalda, dolor de cuello, dolor torácico musculoesquelético, dolor musculoesquelético, dolor en una extremidad.

<sup>8</sup> Incluye los siguientes términos preferentes: bronquitis, infección respiratoria de vías bajas, infección pulmonar, neumonía, infección respiratoria, infección respiratoria de vías altas.

<sup>9</sup> Incluye los siguientes términos preferentes: insuficiencia ventricular derecha aguda, insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia ventricular derecha crónica, fracción de eyección disminuida, edema pulmonar.

<sup>10</sup> Incluye los siguientes términos preferentes: neutropenia, recuento de neutrófilos disminuido.

<sup>11</sup> Incluye los siguientes términos preferentes: fractura de húmero, fractura de pie, fractura de tobillo, fractura del cuello femoral, fractura por sobrecarga, fractura de peroné, fractura, fractura de costilla, fractura de la columna vertebral, fractura de muñeca, fractura de fémur, fractura patológica.

<sup>12</sup> Incluye los siguientes términos preferentes: erupción, erupción maculopapulosa, erupción pruriginosa, erupción eritematosa, erupción papulosa.

<sup>13</sup> Incluye los siguientes términos preferentes: diplopía, visión borrosa, alteración visual.

<sup>14</sup> Incluye los siguientes términos preferentes: fatiga, astenia.

<sup>15</sup> Incluye los siguientes términos preferentes: hipotensión, hipotensión ortostática.

<sup>16</sup> Incluye los siguientes términos preferentes: hipersomnia, insomnio, trastorno del sueño, somnolencia.

<sup>17</sup> Incluye los siguientes términos preferentes: ansiedad, labilidad afectiva, trastorno afectivo, agitación, estado de ánimo deprimido, estado de ánimo eufórico, estado de ánimo alterado, cambios del estado de ánimo, irritabilidad, depresión, trastorno depresivo persistente, retraso psicomotor.

## Descripción de reacciones adversas seleccionadas

### Trastornos cognitivos

Se han notificado diversos síntomas cognitivos en ensayos clínicos. Corresponden a eventos notificados como se indica a continuación: trastornos cognitivos (6,3%), estado confusional (7,3%), trastorno de la atención (3,8%), deterioro de la memoria (4,2%), amnesia (2,8%), cambios en el estado mental (1,2%), alucinación (1,0%), delirio (0,8%), alucinación visual (0,4%) y trastorno mental (0,2%). Se notificaron eventos de grado 3 en el 4,4% de los pacientes. En la población pediátrica, el 3,4% (1/29) de los pacientes pediátricos presentaron un trastorno de la atención de grado 1 de intensidad. Los pacientes con metástasis encefálicas al inicio presentaron estos eventos con mayor frecuencia (29,7%) en comparación con los que no mostraban metástasis encefálicas al inicio (23,1%).

### Fracturas

Presentaron fracturas el 5,3% (N = 475) de los pacientes adultos y el 20,7% (N = 29) de los pacientes pediátricos. En general, la evaluación de la implicación del tumor en el lugar de la fractura fue inadecuada; sin embargo, en algunos pacientes se notificaron alteraciones radiológicas posiblemente indicativas de la implicación del tumor. Tanto en los pacientes adultos como en los pediátricos, la mayoría de las fracturas fueron de cadera u otras fracturas de la extremidad inferior (por ejemplo, del fémur o de la diáfisis tibial). Dos pacientes pediátricos presentaron fracturas del cuello femoral bilaterales. En ningún paciente se retiró Rozlytrek debido a las fracturas.

En pacientes adultos, algunas fracturas se produjeron en el contexto de una caída o de otro traumatismo en la zona afectada. La mediana del tiempo transcurrido hasta la fractura fue de 3,42 meses (intervalo: 0,26-18,5 meses) en los adultos.

Se interrumpió la administración de Rozlytrek debido a fracturas en el 36,0% de los pacientes adultos que presentaron fracturas.

En los pacientes pediátricos, todas las fracturas tuvieron lugar en pacientes con traumatismos mínimos o sin traumatismos. La mediana del tiempo transcurrido hasta la fractura fue de 3,38 meses (intervalo: 1,77-7,39 meses) en los pacientes pediátricos. Se interrumpió la administración de Rozlytrek debido a fracturas en el 33,3% de los pacientes pediátricos que presentaron fracturas.

### Ataxia

Se notificaron casos de ataxia (incluidos eventos de ataxia, trastorno del equilibrio y alteraciones de la marcha) en el 15,7% de los pacientes. La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio de la ataxia fue de 0,36 meses (intervalo: 0,03- 28,19 meses) y la mediana de la duración fue de 0,66 meses (intervalo: 0,03- 11,99 meses). La mayoría de los pacientes (67,1%) se recuperaron de la ataxia. En los pacientes ancianos se observaron eventos adversos relacionados con la ataxia con más frecuencia (23,8%) que en los pacientes menores de 65 años (12,8%).

### Síncope

Se notificaron eventos de síncope en el 4,6% de los pacientes. En algunos pacientes, se han registrado casos de síncope con hipotensión, deshidratación o prolongación del intervalo QT concomitantes y en otros pacientes no se notificaron otras afecciones relacionadas concomitantes.

### Prolongación del intervalo QTc

De los 504 pacientes que recibieron entrectinib en ensayos clínicos, 17 (4,0%) pacientes que contaban con al menos una evaluación ECG posterior al inicio presentaron una prolongación del intervalo QTcF de >60 ms tras iniciar el tratamiento con entrectinib y 12 (2,8%) pacientes tenían un intervalo QTcF mayor o igual que 500 ms.

### Neuropatía sensitiva periférica

La neuropatía sensitiva periférica se registró en el 15,7% de los pacientes. La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio fue de 0,49 meses (intervalo: 0,03- 20,93 meses) y la mediana de la duración fue de 0,76 meses (intervalo: 0,07- 6,01 meses). La mayoría de los pacientes (55,7%) se recuperaron de la neuropatía periférica.

### Trastornos oculares

Los trastornos oculares notificados en ensayos clínicos incluyeron eventos de visión borrosa (8,5%), diplopía (2,6%) y alteración visual (1,6%). La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio de los trastornos oculares fue de 1,87 meses (intervalo: 0,03- 21,59 meses). La mediana de la duración de los trastornos oculares fue de 1,02 meses (intervalo: 0,03-14,49 meses). La mayoría de los pacientes (61,7%) se recuperaron de los eventos de trastornos oculares.

### Alteraciones analíticas

La siguiente tabla muestra las variaciones respecto al inicio surgidas durante el tratamiento en alteraciones analíticas registradas en pacientes tratados con Rozlytrek en los 4 ensayos clínicos.

**Tabla 6 Rozlytrek Variaciones respecto al inicio surgidas durante el tratamiento en alteraciones analíticas clave.**

Alteración analítica <sup>1</sup>	Rozlytrek Grado NCI-CTCAE N = 504 <sup>2</sup>	
	Variación respecto al inicio Todos los grados (%)	Variación desde el valor inicial hasta un grado 3 o 4 (%) <sup>3</sup>
<b>Análisis bioquímico</b>		
Creatinina en sangre elevada	94,8	3,1
Hiperuricemia	50,8	6,8
AST elevada	43,3	3,3
ALT elevada	38,4	3,1
<b>Análisis hematológico</b>		
Cifra de neutrófilos disminuida	27,8	6,3
Hemoglobina disminuida	65,7	9,2
ALT: alanina-transaminasa; AST: aspartato-transaminasa. <sup>1</sup> Se basa en el número de pacientes con valores iniciales disponibles y al menos un valor obtenido durante el tratamiento. <sup>2</sup> Creatinina en sangre: N = 480; AST: N = 478; ALT: N = 479; hiperuricemia: N = 382; neutrófilos: N = 457; hemoglobina: N = 487. <sup>3</sup> Pacientes que presentaron variaciones desde valores iniciales de grado 0-2 hasta valores después del inicio de grado 3 o grado 4 en algún momento.		

**Experiencia poscomercialización**  
**No procede.**

**Interacciones:**

**Efectos del entrectinib sobre otros fármacos**

**Sustratos del CYP**

**Considerando los estudios in vitro en microsomas hepáticos humanos, el entrectinib muestra capacidad de inhibición del CYP3A.**

Los resultados de estudios in vitro indican que ni el entrectinib ni su principal metabolito activo (M5) inhiben el CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 o CYP2D6 con concentraciones de interés clínico.

Los resultados de estudios in vitro indican que el entrectinib es un inductor débil del CYP3A y del CYP2C8/9.

En un estudio clínico, la administración concomitante de múltiples dosis de entrectinib y midazolam, un prototipo de sustrato del CYP3A, aumentó la exposición sistémica al midazolam en un 50% aproximadamente, lo que indica un efecto inhibitor débil del entrectinib sobre el metabolismo del midazolam (el cociente de medias geométricas [CMG] del  $ABC_{0-\infty}$  (IC90%) con/sin entrectinib fue del 150% [129%; 173%]).

Por consiguiente, no es preciso ajustar la dosis cuando se administre Rozlytrek junto con sustratos del CYP3A.

#### Sustratos de la P-gp

Datos obtenidos in vitro indican que el entrectinib tiene capacidad inhibidora de la P-gp.

En un estudio clínico, la administración concomitante de una dosis oral única de entrectinib con digoxina, un prototipo de sustrato de la P-gp, aumentó la  $C_{máx}$  de la digoxina aproximadamente en un 28% y la exposición global en aproximadamente un 18% (el CMG con/sin entrectinib de la  $C_{máx}$  (IC90%) fue del 128% [98,2%; 167%] y del  $ABC_{0-\infty}$  (IC90%) fue del 118% [106%; 132%]). El aclaramiento renal de la digoxina fue similar cuando se administró sola y cuando se administró junto con entrectinib, lo que indica que el entrectinib tiene un efecto mínimo sobre el aclaramiento renal de la digoxina.

Estos resultados indican que el entrectinib es un inhibidor débil de la P-gp y que no existe ninguna interacción de interés clínico entre la digoxina, como sustrato de la P-gp, y el entrectinib. Por consiguiente, no es preciso ajustar la dosis cuando se administre Rozlytrek junto con sustratos de la P-gp.

#### Sustratos de la BCRP

Al igual que con la P-gp, en estudios in vitro se observó una inhibición leve de la BCRP. Dado que no se observó ninguna interacción de interés clínico con la digoxina, un sustrato de la P-gp, no se prevé que haya interacciones con la BCRP.

No es necesario ajustar la dosis cuando se administre Rozlytrek junto con sustratos de la BCRP.

#### Sustratos de otros transportadores

Datos obtenidos in vitro indican que el entrectinib tiene capacidad inhibidora débil del polipéptido transportador de aniones orgánicos (en inglés: organic aniontransporting polypeptide [OATP]) 1B1 y de la proteína 1 de expulsión de múltiples fármacos y toxinas (en inglés: multidrug and toxin extrusion 1 protein [MATE1]).

### Anticonceptivos orales

Una simulación farmacocinética con base fisiológica de los efectos de la administración concomitante de múltiples dosis orales de entrectinib junto con etinilestradiol, un anticonceptivo oral, predijo la ausencia de interacciones farmacológicas. El CMG con/sin entrectinib del  $ABC_{0-\infty}$  (IC90%) fue del 112% (111%; 113%) y de la  $C_{m\acute{a}x}$  (IC90%) fue del 112% (111%; 113%).

Por tanto, Rozlytrek puede administrarse concomitantemente con anticonceptivos orales.

### Efectos de otros fármacos sobre el entrectinib

Según datos obtenidos in vitro, el CYP3A4 es la principal enzima que interviene en el metabolismo del entrectinib y en la formación de su principal metabolito activo, M5.

### Inductores del CYP3A

La administración concomitante de múltiples dosis orales de rifampicina, un inductor potente del CYP3A, junto con una dosis oral única de entrectinib redujo la exposición sistémica al entrectinib en un 77%. El CMG con/sin rifampicina del  $ABC_{0-\infty}$  (IC90%) fue del 23,3% (18,4%; 29,5%) y de la  $C_{m\acute{a}x}$  (IC90%) fue del 44,4% (35,3%; 55,9%).

Se debe evitar la administración concomitante de Rozlytrek con inductores del CYP3A.

### Inhibidores del CYP3A

La administración concomitante de una dosis oral única de entrectinib con múltiples dosis orales de itraconazol, un inhibidor potente del CYP3A4, aumentó la exposición sistémica al entrectinib en un 500%. El CMG con/sin itraconazol del  $ABC_{0-\infty}$  (IC90%) fue del 604% (454%; 804%) y de la  $C_{m\acute{a}x}$  (IC90%) fue del 173% (137%; 218%).

La administración concomitante de inhibidores potentes o moderados del CYP3A (incluidos, entre otros, los antimicóticos y los antirretrovirales) con Rozlytrek debe evitarse o limitarse a 14 días. Si no puede evitarse el uso concomitante, es necesario ajustar la dosis de Rozlytrek tal como se describe en el apartado Posología y forma de administración.

### Medicamentos que aumentan el pH gástrico

La hidrosolubilidad del entrectinib in vitro depende del pH. En un estudio clínico, la administración de entrectinib con lansoprazol (un inhibidor de la bomba de protones) dio

Página 128 de 727

lugar a una disminución del 25% en la exposición sistémica al entrectinib, que carece de interés clínico. El CMG con/sin lansoprazol del ABC0-∞ (IC90%) fue del 74,5% (64,7%; 85,9%) y de la C<sub>máx</sub> (IC90%) fue del 76,5% (67,6%; 86,6%).

Por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis cuando Rozlytrek se administre junto con inhibidores de la bomba de protones u otros fármacos que aumenten el pH gástrico (por ejemplo: antihistamínicos H2 o antiácidos).

**Efecto de transportadores en la disposición (distribución, metabolismo y eliminación) del entrectinib**

Considerando el cociente de concentración en el encéfalo respecto al plasma ( $\geq 0,6$ ) in vivo en el estado de equilibrio en la rata y el perro, así como la ausencia de sensibilidad a un inhibidor de la P-gp in vitro en un ensayo en células que expresaban la P-gp, se considera que el entrectinib es un mal sustrato de la P-gp.

M5 es un sustrato de la P-gp.

El entrectinib no es sustrato de la BCRP, pero M5 sí lo es. Ni el entrectinib ni M5 son sustratos de OATP1B1 o de OATP1B3.

**Vía de administración:** Oral

**Dosificación y Grupo etario:**

**Instrucciones generales**

**Selección de los pacientes**

**Tumores sólidos**

Para seleccionar a los pacientes con tumores sólidos localmente avanzados o metastásicos con fusión de NTRK es necesario emplear un ensayo validado.

Antes de iniciar el tratamiento con Rozlytrek, se debe confirmar que el CPNM presenta fusión de NTRK.

**CPNM**

Para seleccionar a los pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico con reordenamiento de ROS1 es necesario utilizar un ensayo validado. Antes de iniciar el tratamiento con Rozlytrek, se debe confirmar que el CPNM presenta reordenamiento de ROS1.

**Posología**

Las cápsulas duras de Rozlytrek pueden tomarse con o sin alimentos, deben tragarse sin masticarlas, y no deben abrirse ni disolverse.

### Pacientes adultos

La dosis recomendada de Rozlytrek para los adultos es de 600 mg administrados por vía oral, una vez al día.

### Pacientes pediátricos

La dosis recomendada de Rozlytrek para los pacientes pediátricos que puedan tragar cápsulas es de 300 mg/m<sup>2</sup> por vía oral, una vez al día (v. tabla 1).

Tabla 1: Posología recomendada para los pacientes pediátricos

Superficie corporal (SC)	Dosis administrada una vez al día
0,43-0,50 m <sup>2</sup>	100 mg
0,51-0,80 m <sup>2</sup>	200 mg
0,81-1,10 m <sup>2</sup>	300 mg
1,11-1,50 m <sup>2</sup>	400 mg
≥1,51 m <sup>2</sup>	600 mg

### Duración del tratamiento

Se recomienda que los pacientes sean tratados con Rozlytrek hasta la progresión del cáncer o la aparición de toxicidad inaceptable.

### Dosis diferidas u omitidas

Si se omite una dosis prevista de Rozlytrek, el paciente puede tomarla salvo que falten 12 horas o menos para la siguiente dosis prevista. Si se producen vómitos inmediatamente después de tomar una dosis de Rozlytrek, el paciente puede repetir esa dosis.

### Modificaciones de la dosis

El manejo de los eventos adversos puede requerir la interrupción temporal de la administración, la reducción de la dosis o la retirada del tratamiento con Rozlytrek, de acuerdo con la evaluación que haga el médico prescriptor de la seguridad del paciente o la tolerabilidad.

### Pacientes adultos

En los adultos, la dosis de Rozlytrek puede reducirse hasta en 2 ocasiones en función de la tolerabilidad. En la tabla 2 se presenta una recomendación general para la reducción de

la dosis en los pacientes adultos. El tratamiento con Rozlytrek debe retirarse permanentemente si el paciente no tolera una dosis de 200 mg una vez al día.

**Tabla 2: Esquema de reducción de la dosis en pacientes adultos**

Esquema de reducción de la dosis	Nivel de dosis
Dosis inicial	600 mg una vez al día
Primera reducción de la dosis	400 mg una vez al día
Segunda reducción de la dosis	200 mg una vez al día

### Pacientes pediátricos

En la tabla 3 se presenta una recomendación específica para la reducción de la dosis en los pacientes pediátricos. En los pacientes pediátricos, la dosis de Rozlytrek puede reducirse hasta en 2 ocasiones en función de la tolerabilidad.

En algunos pacientes, se necesita un esquema de administración intermitente para conseguir la dosis pediátrica semanal total reducida recomendada. El tratamiento con Rozlytrek debe retirarse permanentemente si el paciente no tolera la dosis reducida más baja.

**Tabla 3: Esquema de reducción de la dosis en pacientes pediátricos**

Dosis inicial administrada una vez al día	Primera reducción de la dosis	Segunda reducción de la dosis
100 mg	100 mg, una vez al día durante 5 días a la semana <sup>*</sup>	100 mg, una vez al día durante 3 días a la semana <sup>**</sup>
200 mg	200 mg, una vez al día durante 5 días a la semana <sup>*</sup>	100 mg, una vez al día durante 5 días a la semana <sup>*</sup>
300 mg	200 mg una vez al día	100 mg una vez al día
400 mg	300 mg una vez al día	200 mg una vez al día durante 5 días a la semana <sup>*</sup>
600 mg	400 mg una vez al día	200 mg una vez al día

<sup>\*</sup> 5 días a la semana: lunes, miércoles, viernes, sábado y domingo.  
<sup>\*\*</sup> 3 días a la semana: lunes, jueves y sábado.

### Modificaciones de la dosis en caso de reacciones adversas específicas

En la tabla 4 se proporcionan recomendaciones sobre las modificaciones de la dosis de Rozlytrek en pacientes adultos y pediátricos que presenten reacciones adversas específicas.

**Tabla 4: Modificaciones de las dosis recomendadas en caso de reacciones adversas específicas en pacientes adultos y pediátricos.**

Reacción adversa	Intensidad*	Modificación de la dosis
Anemia o neutropenia	Grado 3 o grado 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>Suspender la administración de Rozlytrek hasta alcanzar un grado <math>\leq 2</math> o los valores iniciales, luego reanudar el tratamiento con el mismo nivel de dosis o una dosis reducida, según sea necesario desde el punto de vista clínico.</li> </ul>
Trastornos cognitivos	Grado $\geq 2$	<ul style="list-style-type: none"> <li>Suspender la administración de Rozlytrek hasta alcanzar un grado <math>\leq 1</math> o los valores iniciales, luego reanudar el tratamiento con una dosis reducida.</li> <li>Si el evento se repitiese, reducir la dosis de nuevo.</li> <li>En caso de eventos prolongados, intensos o intolerables, retirar el tratamiento según proceda desde el punto de vista clínico.</li> </ul>
Elevación de las transaminasas	Grado 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>Suspender la administración de Rozlytrek hasta alcanzar un grado <math>\leq 1</math> o los valores iniciales.</li> <li>Reanudar la administración con la misma dosis si la resolución tiene lugar en un plazo máximo de 4 semanas.</li> <li>Suspender permanentemente la administración si la reacción adversa no se resuelve en un plazo máximo de 4 semanas.</li> <li>Reanudar la administración con una dosis reducida en caso de eventos de grado 3 recidivantes que se resuelvan en un plazo máximo de 4 semanas.</li> </ul>
	Grado 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>Suspender la administración de Rozlytrek hasta alcanzar un grado <math>\leq 1</math> o los valores iniciales.</li> </ul>

		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reanudar la administración con una dosis reducida si la resolución tiene lugar en un plazo máximo de 4 semanas.</li> <li>• Retirar permanentemente si la reacción adversa no se resuelve en un plazo máximo de 4 semanas.</li> <li>• Retirar permanentemente en caso de eventos de grado 4 recidivantes.</li> </ul>
	Elevación de la concentración de ALT o AST >3 veces por encima del límite superior de la normalidad (LSN) con una elevación de la bilirrubina total >2 veces por encima del LSN en ausencia de colestasis o hemólisis	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Retirar permanentemente Rozlytrek.</li> </ul>
<b>Hiperuricemia</b>	Sintomática o de grado 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Instaurar tratamiento hipouricemiante.</li> <li>• Retirar Rozlytrek hasta que mejoren los signos o síntomas.</li> <li>• Reanudar la administración de Rozlytrek con la misma dosis o una dosis reducida.</li> </ul>
<b>Insuficiencia cardíaca congestiva</b>	Grado 2 o 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Suspender la administración de Rozlytrek hasta alcanzar un grado <math>\leq 1</math>.</li> <li>• Reanudar la administración con una dosis reducida.</li> </ul>
	Grado 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Suspender la administración de Rozlytrek hasta alcanzar un grado <math>\leq 1</math>.</li> <li>• Reanudar la administración con una dosis reducida o retirar, según proceda desde el punto de vista clínico.</li> </ul>
<b>Prolongación del intervalo QT</b>	QTc de 481-500 ms	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Suspender la administración de Rozlytrek hasta alcanzar el valor inicial.</li> <li>• Reanudar la administración con la misma dosis.</li> </ul>
	QTc >500 ms	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Suspender la administración de Rozlytrek hasta que el</li> </ul>

Página 134 de 727

Acta No. 14 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

		<p>intervalo QTc recupere el valor inicial.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Reanudar la administración con la misma dosis si se identifican y corrigen otros factores que puedan producir una prolongación del intervalo QT.</li> <li>• Reanudar la administración con una dosis reducida si no se identifican otros factores que puedan producir una prolongación del intervalo QT.</li> </ul>
	<p>Taquicardia ventricular en entorchado (<i>torsades de pointes</i>); taquicardia ventricular polimórfica; signos o síntomas de arritmia grave</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Retirar permanentemente Rozlytrek.</li> </ul>
<p>Otras reacciones adversas de trascendencia clínica</p>	<p>Grado 3 o 4</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Suspender la administración de Rozlytrek hasta que la reacción adversa se resuelva o hasta alcanzar un grado 1 o los valores iniciales.</li> <li>• Reanudar la administración con la misma dosis o una dosis reducida si la resolución tiene lugar en un plazo máximo de 4 semanas.</li> <li>• Considerar la retirada permanente si la reacción adversa no se resuelve en un plazo máximo de 4 semanas.</li> <li>• Retirar permanentemente en caso de eventos de grado 4 recidivantes.</li> </ul>
<p>* La intensidad se define conforme a los Criterios comunes de terminología para eventos adversos (en inglés: <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>) del Instituto Nacional del Cáncer (del inglés, National Cancer Institute) de los EE.UU. (NCI-CTCAE).</p>		

## Modificaciones de la dosis para interacciones farmacológicas específicas

### Inhibidores potentes o moderados del CYP3A administrados concomitantemente

#### **Pacientes adultos**

El uso concomitante de inhibidores potentes o moderados del CYP3A y de Rozlytrek en adultos se debe evitar o limitar a 14 días o menos. Si no se puede evitar el uso concomitante de inhibidores potentes o moderados del CYP3A, se debe reducir la dosis de Rozlytrek hasta una dosis de 100 mg una vez al día en el caso de los inhibidores potentes del CYP3A y hasta una dosis de 200 mg una vez al día en el caso de los inhibidores moderados del CYP3A.

Después de retirar los inhibidores potentes o moderados del CYP3A administrados concomitantemente, se puede reanudar el tratamiento con Rozlytrek en la dosis que se tomaba antes de iniciar el tratamiento con el inhibidor potente o moderado del CYP3A. En el caso de los inhibidores del CYP3A4 con una semivida prolongada, puede ser necesario un periodo de reposo farmacológico.

#### **Pacientes pediátricos**

Se debe evitar el uso concomitante de inhibidores potentes o moderados del CYP3A y de Rozlytrek en los pacientes pediátricos.

#### **Inductores del CYP3A administrados concomitantemente**

Se debe evitar la administración concomitante de inductores del CYP3A y de Rozlytrek en pacientes adultos y pediátricos.

#### **Pautas posológicas especiales**

##### **Uso en pediatría**

Los pacientes pediátricos han de ser capaces de tragar sin masticar las cápsulas de Rozlytrek. La posología en los pacientes se basa en la superficie corporal (mg/m<sup>2</sup>), con una dosis diaria máxima de 600 mg (véase la posología en pacientes pediátricos en la tabla 1).

##### **Uso en geriatría**

No es necesario ajustar la dosis de Rozlytrek en pacientes  $\geq 65$  años.

##### **Disfunción renal**

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con disfunción renal leve o moderada. No se han estudiado la seguridad ni la eficacia de Rozlytrek en pacientes con disfunción renal grave. Sin embargo, dado que la eliminación del entrectinib por vía renal es insignificante, no es necesario ajustar la dosis en caso de disfunción renal grave.

##### **Disfunción hepática**

No se han estudiado la seguridad ni la eficacia de Rozlytrek en pacientes con disfunción hepática.

**Otras poblaciones especiales de pacientes**

**Etnias**

**No es necesario ajustar la dosis en los pacientes de diferentes etnias**

**Condición de venta: Venta con fórmula médica**

**Norma farmacológica: 6.0.0.0.N10**

**Así mismo, la Sala recomienda aprobar el Inserto allegado mediante radicado No. 20211195228 y la Información para prescribir allegado mediante radicado No. 20211195228.**

**La Sala recomienda Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el Decreto 2085 de 2002.**

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

**Aprobado PGR versión 2 del producto ROZLYTREK. Se solicita informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.**

**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.**

### **3.1.1.10. ROZLYTREK CÁPSULAS DURAS 200MG**

Expediente : 20212494  
Radicado : 20211200446 / 20221264221  
Fecha : 15/12/2022  
Interesado : Productos Roche. S.A

**Composición:**

**Cada cápsula dura contiene 200 mg de Entrectinib**

**Forma farmacéutica: Cápsula dura**

**Indicaciones:**

**Tumores sólidos**

Rozlytrek está indicado como tratamiento de pacientes adultos y pediátricos con tumores sólidos localmente avanzados o metastásicos con fusión del gen del receptor tirosina-cinasa neurotrófico (NTRK) que hayan presentado progresión tras recibir tratamientos previos, o como tratamiento inicial cuando no haya tratamientos convencionales aceptables.

#### Carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM)

Rozlytrek está indicado como tratamiento de pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico con reordenamiento del protooncogén del receptor tirosina-cinasa ROS1.

#### Contraindicaciones:

Rozlytrek está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al entrectinib o a cualquiera de sus excipientes.

#### Precauciones y advertencias:

##### Insuficiencia cardíaca congestiva

Se han notificado casos de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) en los ensayos clínicos realizados con Rozlytrek. Estas reacciones se observaron en pacientes con o sin antecedentes de cardiopatía y se resolvieron al administrarse tratamiento con diuréticos o al reducir la dosis o interrumpir la administración de Rozlytrek.

En los pacientes con síntomas o con factores de riesgo de ICC conocidos, se debe evaluar la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) antes de iniciar el tratamiento con Rozlytrek. Los pacientes tratados con Rozlytrek deben someterse a una vigilancia estricta, y los que presenten signos y síntomas de ICC, como disnea o edema, deben ser evaluados y tratados según proceda desde el punto de vista clínico.

Según sea la intensidad de la ICC, el tratamiento con Rozlytrek debe modificarse tal como se describe en la tabla 4 del apartado Posología y forma de administración.

##### Trastornos cognitivos

En ensayos clínicos con Rozlytrek, se han notificado casos de trastornos cognitivos, como confusión, cambios del estado mental, deterioro de la memoria y alucinaciones (véase Reacciones adversas). Se debe vigilar a los pacientes para detectar signos de cambios cognitivos.

Según sea la intensidad del trastorno cognitivo, el tratamiento con Rozlytrek debe modificarse tal como se describe en la tabla 4 del apartado Posología y forma de administración.

Se debe advertir a los pacientes acerca de la posibilidad de que aparezcan cambios cognitivos con el tratamiento con Rozlytrek. A los pacientes que presenten síntomas de trastornos cognitivos se les debe advertir que no conduzcan ni utilicen máquinas hasta que se resuelvan los síntomas.

#### Fracturas

Rozlytrek aumenta el riesgo de fracturas (véase la descripción de las reacciones adversas específicas). Se debe evaluar cuanto antes a los pacientes con signos o síntomas de fracturas (por ejemplo, dolor, alteraciones de la movilidad, deformidad). En los pacientes adultos, algunas fracturas se producen en caso de caída o de traumatismo en la zona afectada, mientras que en los pacientes pediátricos las fracturas se han registrado en pacientes con traumatismos mínimos o sin traumatismo alguno. No hay datos acerca de los efectos de Rozlytrek sobre la consolidación de fracturas conocidas y el riesgo de aparición de futuras fracturas. En la mayoría de los pacientes pediátricos se mantuvo el tratamiento con Rozlytrek y se produjo la consolidación de la fractura.

#### Prolongación del intervalo QT

En pacientes tratados con Rozlytrek en ensayos clínicos, se han observado casos de prolongación del intervalo QT.

Se debe evitar el uso de Rozlytrek en pacientes con síndrome del intervalo QT prolongado congénito y en los pacientes que tomen medicamentos que se sepa que prolongan el intervalo QT. Se recomienda hacer una evaluación ECG al inicio y controlar periódicamente los ECG y los electrolitos.

Según sea la intensidad de la prolongación del intervalo QTc, el tratamiento con Rozlytrek debe modificarse tal como se describe en la tabla 4 del apartado Posología y forma de administración.

#### Toxicidad embriofetal

Dados los resultados de estudios en animales, Rozlytrek puede producir daño fetal si se administra a una mujer embarazada. Cuando se administró a ratas preñadas, Rozlytrek produjo toxicidad materna y para el desarrollo con exposiciones que eran 2,3 veces superiores a la exposición en el ser humano (según el ABC) con la dosis recomendada.

Se advertirá a las mujeres que estén recibiendo Rozlytrek de la posibilidad de daño para el feto. Las pacientes con capacidad de procrear deben usar métodos anticonceptivos sumamente eficaces durante el tratamiento y en las 5 semanas siguientes a la última dosis de Rozlytrek.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Rozlytrek puede influir en la capacidad para conducir y utilizar máquinas. A los pacientes que presenten reacciones adversas cognitivas, síncope, visión borrosa o mareo durante el tratamiento con Rozlytrek, se les debe advertir que no conduzcan ni utilicen máquinas hasta que se resuelvan los síntomas.

## Uso en poblaciones especiales

### Mujeres y hombres con capacidad de procrear

#### Fecundidad

Ver Trastornos de la fecundidad.

#### Prueba de embarazo

Antes de comenzar el tratamiento con Rozlytrek, las pacientes con capacidad de procrear deben hacerse una prueba de embarazo bajo supervisión médica.

#### Anticoncepción

Las pacientes con capacidad de procrear deben usar métodos anticonceptivos sumamente eficaces durante el tratamiento y en las 5 semanas siguientes a la última dosis de Rozlytrek.

Dada la posibilidad de genotoxicidad, los pacientes de sexo masculino con parejas de sexo femenino con capacidad de procrear deben usar métodos anticonceptivos sumamente eficaces durante el tratamiento y en los 3 meses posteriores a la última dosis de Rozlytrek.

#### Embarazo

Se debe advertir a las pacientes con capacidad de procrear que eviten el embarazo mientras sigan tratamiento con Rozlytrek. No hay datos disponibles sobre el uso de Rozlytrek en embarazadas. Dados los resultados de los estudios con entrectinib en animales y su mecanismo de acción, Rozlytrek puede causar daños fetales cuando se administra a embarazadas. Se advertirá a los pacientes que estén recibiendo Rozlytrek de la posibilidad de daño para el feto. Se debe indicar a las pacientes que se pongan en contacto con el médico si se quedan embarazadas.

#### Parto

No se ha determinado la seguridad del uso de Rozlytrek durante el parto.

#### Lactancia

No se sabe si el entrectinib o sus metabolitos se excretan en la leche humana. No se ha realizado ningún estudio para evaluar los efectos de Rozlytrek en la producción de leche o su presencia en la leche materna. Puesto que no se conoce si existe posibilidad de daño para el lactante amamantado, se debe advertir a las madres que dejen de amamantar durante el tratamiento con Rozlytrek.

#### Uso en pediatría

Se han estudiado la seguridad y la eficacia de Rozlytrek en pacientes pediátricos. Además, el uso de Rozlytrek en pacientes pediátricos está respaldado por la extrapolación a la población

Página 140 de 727

Acta No. 14 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

pediátrica de los datos indicativos obtenidos en ensayos clínicos en adultos, la cual se basa en los datos farmacocinéticos poblacionales que demuestran que la exposición al fármaco es similar en los pacientes adultos y los pacientes pediátricos.

Rozlytrek se ha asociado a una incidencia mayor de fracturas esqueléticas en los pacientes pediátricos en comparación con los pacientes adultos.

#### Uso en geriatría

No se han observado diferencias en la seguridad ni en la eficacia entre los pacientes  $\geq 65$  años y los pacientes más jóvenes. No es necesario ajustar la dosis en los pacientes  $\geq 65$  años.

#### Disfunción renal

Dados los resultados del análisis farmacocinético poblacional, no es necesario ajustar la dosis en los pacientes con disfunción renal leve o moderada. No se han estudiado la seguridad ni la eficacia de Rozlytrek en pacientes con disfunción renal grave.

#### Disfunción hepática

No se han estudiado la seguridad ni la eficacia de Rozlytrek en pacientes con disfunción hepática.

#### Reacciones adversas:

#### Ensayos clínicos

#### Resumen del perfil de seguridad

En el programa de desarrollo clínico de Rozlytrek, un total de 504 pacientes recibieron Rozlytrek en 4 ensayos clínicos (ALKA, STARTRK-1, STARTRK-2 y STARTRK-NG). La seguridad de Rozlytrek se evaluó en un análisis conjunto de estos 4 ensayos clínicos. La mediana de la duración de la exposición a Rozlytrek fue de 5,5 meses.

La seguridad de Rozlytrek en pacientes adultos se ha evaluado en un total de 475 pacientes con tumores con fusión de NTRK, reordenamiento de ROS1 o reordenamiento de ALK en los estudios ALKA, STARTRK-1 y STARTRK-2.

La seguridad de Rozlytrek se ha evaluado en 29 pacientes pediátricos con tumores sólidos (27 pacientes incluidos en el estudio STARTRK-NG y 2 pacientes incluidos en el estudio STARTRK-2). De ellos, 1 paciente era menor de 1 año, 21 pacientes tenían de 2 a 11 años y 7 pacientes tenían de 12 a 17 años.

#### Resumen tabulado de las reacciones adversas registradas en ensayos clínicos

En la tabla 5 se presenta un resumen de las reacciones adversas (RA) registradas en pacientes adultos y pediátricos tratados con Rozlytrek. Las reacciones adversas registradas en ensayos

Página 141 de 727

Acta No. 14 de 2023 SEMNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

clínicos se enumeran por categoría del MedDRA de órgano, aparato o sistema afectado (en inglés: system organ class [SOC]). Se han utilizado las siguientes categorías de frecuencia: muy frecuente ( $\geq 1/10$ ), frecuente ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuente ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ), rara ( $\geq 1/10000$  a  $< 1/1000$ ), muy rara ( $< 1/10000$ ).

Tabla 5 Resumen de las reacciones adversas que se registraron en pacientes tratados con Rozlytrek en ensayos clínicos (población del análisis conjunto de la seguridad)

Categoría de órgano, aparato o sistema Reacción adversa	Rozlytrek N = 504		Categoría de frecuencia (Todos los grados)
	Todos los grados (%)	Grado $\geq 3$ (%)	
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>			
Fatiga <sup>14</sup>	45,0	5,0	Muy frecuente
Edema <sup>6</sup>	37,3	1,4	Muy frecuente
Dolor <sup>7</sup>	24,4	1,6	Muy frecuente
Pirexia	20,0	0,8	Muy frecuente
<b>Trastornos gastrointestinales</b>			
Estreñimiento	42,9	0,4	Muy frecuente
Diarrea	33,5	2,6	Muy frecuente
Náuseas	32,1	0,8	Muy frecuente
Vómitos	23,2	1,2	Muy frecuente
Dolor abdominal	11,1	0,6	Muy frecuente
Disfagia	10,1	0,4	Muy frecuente
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>			
Disgeusia	42,3	0,4	Muy frecuente
Mareo <sup>5</sup>	39,7	1,2	Muy frecuente
Disestesia <sup>3</sup>	29,0	0,2	Muy frecuente
Trastornos cognitivos <sup>1</sup>	24,2	4,4	Muy frecuente
Cefalea	17,5	1,0	Muy frecuente
Neuropatía sensitiva periférica <sup>2</sup>	15,7	1,0	Muy frecuente
Ataxia <sup>4</sup>	15,7	0,8	Muy frecuente
Trastornos del sueño <sup>16</sup>	13,5	0,4	Muy frecuente
Trastornos del estado de ánimo <sup>17</sup>	9,1	0,6	Frecuente
Síncope	4,6	3,0	Frecuente
<b>Trastornos respiratorios</b>			
Disnea	27,0	5,8 <sup>8</sup>	Muy frecuente
Tos	21,4	0,6	Muy frecuente
<b>Trastornos de la sangre</b>			
Anemia	28,2	9,7	Muy frecuente
Neutropenia <sup>10</sup>	11,3	4,4	Muy frecuente
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>			
Peso aumentado	26,4	7,3	Muy frecuente
Apetito disminuido	11,9	0,2	Muy frecuente
Hiperuricemia	9,1	1,8	Frecuente
Deshidratación	7,9	1,0	Frecuente
Síndrome de lisis tumoral	0,2	0,2 <sup>9</sup>	Poco frecuente

<b>Trastornos renales y urinarios</b>			
Creatinina en sangre elevada	25,4	0,6	Muy frecuente
<b>Trastornos musculoesqueléticos</b>			
Mialgia	19,6	0,6	Muy frecuente
Artralgia	19,0	0,6	Muy frecuente
Debilidad muscular	12,3	1,2	Muy frecuente
Fracturas <sup>11</sup>	6,2	2,4	Frecuente
<b>Trastornos hepatobiliares</b>			
AST elevada	17,5	3,6	Muy frecuente
ALT elevada	16,1	3,4	Muy frecuente
<b>Infecciones e infestaciones</b>			
Infección pulmonar <sup>8</sup>	13,1	6,0 <sup>*</sup>	Muy frecuente
Infección urinaria	12,7	2,6	Muy frecuente
<b>Trastornos oculares</b>			
Visión borrosa <sup>13</sup>	11,9	0,4	Muy frecuente
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>			
Erupción <sup>12</sup>	11,5	1,4	Muy frecuente
<b>Trastornos vasculares</b>			
Hipotensión <sup>15</sup>	16,5	2,4	Muy frecuente
<b>Trastornos cardíacos</b>			
Insuficiencia cardíaca congestiva <sup>9</sup>	3,0	2,2	Frecuente
QT prolongado	2,0	0,6	Frecuente

ALT: alanina-transaminasa; AST: aspartato-transaminasa.

\* Grados 3-5, incluidas las reacciones adversas mortales (incluidas 2 reacciones de neumonía, 2 reacciones de disnea y 1 reacción de síndrome de lisis tumoral).

<sup>1</sup> Incluye los siguientes términos preferentes: trastorno cognitivo, estado confusional, trastorno de la atención, deterioro de la memoria, amnesia, cambios del estado mental, alucinación, delirio, «alucinación visual» y trastorno mental.

<sup>2</sup> Incluye los siguientes términos preferentes: neuralgia, neuropatía periférica, neuropatía motora periférica, neuropatía sensitiva periférica

<sup>3</sup> Incluye los siguientes términos preferentes: parestesia, hiperestesia, hipoestesia, disestesia.

<sup>4</sup> Incluye los siguientes términos preferentes: ataxia, trastorno del equilibrio, alteraciones de la marcha

<sup>5</sup> Incluye los siguientes términos preferentes: mareo, vértigo, mareo postural

<sup>6</sup> Incluye los siguientes términos preferentes: edema facial, retención de líquidos, edema generalizado, edema localizado, edema, edema periférico, hinchazón periférica.

<sup>7</sup> Incluye los siguientes términos preferentes: dolor de espalda, dolor de cuello, dolor torácico musculoesquelético, dolor musculoesquelético, dolor en una extremidad.

<sup>8</sup> Incluye los siguientes términos preferentes: bronquitis, infección respiratoria de vías bajas, infección pulmonar, neumonía, infección respiratoria, infección respiratoria de vías altas.

<sup>9</sup> Incluye los siguientes términos preferentes: insuficiencia ventricular derecha aguda, insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia ventricular derecha crónica, fracción de eyección disminuida, edema pulmonar.

<sup>10</sup> Incluye los siguientes términos preferentes: neutropenia, recuento de neutrófilos disminuido.

<sup>11</sup> Incluye los siguientes términos preferentes: fractura de húmero, fractura de pie, fractura de tobillo, fractura del cuello femoral, fractura por sobrecarga, fractura de peroné, fractura, fractura de costilla, fractura de la columna vertebral, fractura de muñeca, fractura de fémur, fractura patológica.

<sup>12</sup> Incluye los siguientes términos preferentes: erupción, erupción maculopapulosa, erupción pruriginosa, erupción eritematosa, erupción papulosa.

<sup>13</sup> Incluye los siguientes términos preferentes: diplopía, visión borrosa, alteración visual.

<sup>14</sup> Incluye los siguientes términos preferentes: fatiga, astenia.

<sup>15</sup> Incluye los siguientes términos preferentes: hipotensión, hipotensión ortostática.

<sup>16</sup> Incluye los siguientes términos preferentes: hipersomnia, insomnio, trastorno del sueño, somnolencia.

<sup>17</sup> Incluye los siguientes términos preferentes: ansiedad, labilidad afectiva, trastorno afectivo, agitación, estado de ánimo deprimido, estado de ánimo eufórico, estado de ánimo alterado, cambios del estado de ánimo, irritabilidad, depresión, trastorno depresivo persistente, retraso psicomotor.

## Descripción de reacciones adversas seleccionadas

### Trastornos cognitivos

Se han notificado diversos síntomas cognitivos en ensayos clínicos. Corresponden a eventos notificados como se indica a continuación: trastornos cognitivos (6,3%), estado confusional (7,3%), trastorno de la atención (3,8%), deterioro de la memoria (4,2%), amnesia (2,8%), cambios en el estado mental (1,2%), alucinación (1,0%), delirio (0,8%), alucinación visual (0,4%) y trastorno mental (0,2%). Se notificaron eventos de grado 3 en el 4,4% de los pacientes. En la población pediátrica, el 3,4% (1/29) de los pacientes pediátricos presentaron un trastorno de la atención de grado 1 de intensidad. Los pacientes con metástasis encefálicas al inicio presentaron estos eventos con mayor frecuencia (29,7%) en comparación con los que no mostraban metástasis encefálicas al inicio (23,1%).

### Fracturas

Presentaron fracturas el 5,3% (N = 475) de los pacientes adultos y el 20,7% (N = 29) de los pacientes pediátricos. En general, la evaluación de la implicación del tumor en el lugar de la fractura fue inadecuada; sin embargo, en algunos pacientes se notificaron alteraciones radiológicas posiblemente indicativas de la implicación del tumor. Tanto en los pacientes adultos como en los pediátricos, la mayoría de las fracturas fueron de cadera u otras fracturas de la extremidad inferior (por ejemplo, del fémur o de la diáfisis tibial). Dos pacientes pediátricos presentaron fracturas del cuello femoral bilaterales. En ningún paciente se retiró Rozlytrek debido a las fracturas.

En pacientes adultos, algunas fracturas se produjeron en el contexto de una caída o de otro traumatismo en la zona afectada. La mediana del tiempo transcurrido hasta la fractura fue de 3,42 meses (intervalo: 0,26-18,5 meses) en los adultos.

Se interrumpió la administración de Rozlytrek debido a fracturas en el 36,0% de los pacientes adultos que presentaron fracturas.

En los pacientes pediátricos, todas las fracturas tuvieron lugar en pacientes con traumatismos mínimos o sin traumatismos. La mediana del tiempo transcurrido hasta la fractura fue de 3,38 meses (intervalo: 1,77-7,39 meses) en los pacientes pediátricos. Se interrumpió la administración de Rozlytrek debido a fracturas en el 33,3% de los pacientes pediátricos que presentaron fracturas.

### Ataxia

Se notificaron casos de ataxia (incluidos eventos de ataxia, trastorno del equilibrio y alteraciones de la marcha) en el 15,7% de los pacientes. La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio de la ataxia fue de 0,36 meses (intervalo: 0,03- 28,19 meses) y la mediana de la duración fue de 0,66 meses (intervalo: 0,03- 11,99 meses). La mayoría de los pacientes (67,1%) se recuperaron de la ataxia. En los pacientes ancianos se observaron eventos adversos relacionados con la ataxia con más frecuencia (23,8%) que en los pacientes menores de 65 años (12,8%).

#### Síncope

Se notificaron eventos de síncope en el 4,6% de los pacientes. En algunos pacientes, se han registrado casos de síncope con hipotensión, deshidratación o prolongación del intervalo QT concomitantes y en otros pacientes no se notificaron otras afecciones relacionadas concomitantes.

#### Prolongación del intervalo QTc

De los 504 pacientes que recibieron entrectinib en ensayos clínicos, 17 (4,0%) pacientes que contaban con al menos una evaluación ECG posterior al inicio presentaron una prolongación del intervalo QTcF de >60 ms tras iniciar el tratamiento con entrectinib y 12 (2,8%) pacientes tenían un intervalo QTcF mayor o igual que 500 ms.

#### Neuropatía sensitiva periférica

La neuropatía sensitiva periférica se registró en el 15,7% de los pacientes. La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio fue de 0,49 meses (intervalo: 0,03- 20,93 meses) y la mediana de la duración fue de 0,76 meses (intervalo: 0,07- 6,01 meses). La mayoría de los pacientes (55,7%) se recuperaron de la neuropatía periférica.

#### Trastornos oculares

Los trastornos oculares notificados en ensayos clínicos incluyeron eventos de visión borrosa (8,5%), diplopía (2,6%) y alteración visual (1,6%). La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio de los trastornos oculares fue de 1,87 meses (intervalo: 0,03-21,59 meses). La mediana de la duración de los trastornos oculares fue de 1,02 meses (intervalo: 0,03-14,49 meses). La mayoría de los pacientes (61,7%) se recuperaron de los eventos de trastornos oculares.

#### Alteraciones analíticas

La siguiente tabla muestra las variaciones respecto al inicio surgidas durante el tratamiento en alteraciones analíticas registradas en pacientes tratados con Rozlytrek en los 4 ensayos clínicos.

Tabla 6 Rozlytrek Variaciones respecto al inicio surgidas durante el tratamiento en alteraciones analíticas clave.

Alteración analítica <sup>1</sup>	Rozlytrek Grado NCI-CTCAE N = 504 <sup>2</sup>	
	Variación respecto al inicio Todos los grados (%)	Variación desde el valor inicial hasta un grado 3 o 4 (%) <sup>3</sup>
<b>Análisis bioquímico</b>		
Creatinina en sangre elevada	94,8	3,1
Hiperuricemia	50,8	6,8
AST elevada	43,3	3,3
ALT elevada	38,4	3,1
<b>Análisis hematológico</b>		
Cifra de neutrófilos disminuida	27,8	6,3
Hemoglobina disminuida	65,7	9,2
ALT: alanina-transaminasa; AST: aspartato-transaminasa. <sup>1</sup> Se basa en el número de pacientes con valores iniciales disponibles y al menos un valor obtenido durante el tratamiento. <sup>2</sup> Creatinina en sangre: N = 480; AST: N = 478; ALT: N = 479; hiperuricemia: N = 382; neutrófilos: N = 457; hemoglobina: N = 487. <sup>3</sup> Pacientes que presentaron variaciones desde valores iniciales de grado 0-2 hasta valores después del inicio de grado 3 o grado 4 en algún momento.		

Experiencia poscomercialización  
No procede.

Interacciones:

Efectos del entrectinib sobre otros fármacos

Sustratos del CYP

Considerando los estudios in vitro en microsomas hepáticos humanos, el entrectinib muestra capacidad de inhibición del CYP3A.

Los resultados de estudios in vitro indican que ni el entrectinib ni su principal metabolito activo (M5) inhiben el CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 o CYP2D6 con concentraciones de interés clínico.

Los resultados de estudios in vitro indican que el entrectinib es un inductor débil del CYP3A y del CYP2C8/9.

En un estudio clínico, la administración concomitante de múltiples dosis de entrectinib y midazolam, un prototipo de sustrato del CYP3A, aumentó la exposición sistémica al midazolam en un 50% aproximadamente, lo que indica un efecto inhibitor débil del entrectinib sobre el metabolismo del midazolam (el cociente de medias geométricas [CMG] del ABC<sub>0-∞</sub> (IC90%) con/sin entrectinib fue del 150% [129%; 173%]).

Por consiguiente, no es preciso ajustar la dosis cuando se administre Rozlytrek junto con sustratos del CYP3A.

#### Sustratos de la P-gp

Datos obtenidos in vitro indican que el entrectinib tiene capacidad inhibitora de la P-gp.

En un estudio clínico, la administración concomitante de una dosis oral única de entrectinib con digoxina, un prototipo de sustrato de la P-gp, aumentó la C<sub>máx</sub> de la digoxina aproximadamente en un 28% y la exposición global en aproximadamente un 18% (el CMG con/sin entrectinib de la C<sub>máx</sub> (IC90%) fue del 128% [98,2%; 167%] y del ABC<sub>0-∞</sub> (IC90%) fue del 118% [106%; 132%]). El aclaramiento renal de la digoxina fue similar cuando se administró sola y cuando se administró junto con entrectinib, lo que indica que el entrectinib tiene un efecto mínimo sobre el aclaramiento renal de la digoxina.

Estos resultados indican que el entrectinib es un inhibidor débil de la P-gp y que no existe ninguna interacción de interés clínico entre la digoxina, como sustrato de la P-gp, y el entrectinib. Por consiguiente, no es preciso ajustar la dosis cuando se administre Rozlytrek junto con sustratos de la P-gp.

#### Sustratos de la BCRP

Al igual que con la P-gp, en estudios in vitro se observó una inhibición leve de la BCRP. Dado que no se observó ninguna interacción de interés clínico con la digoxina, un sustrato de la P-gp, no se prevé que haya interacciones con la BCRP.

No es necesario ajustar la dosis cuando se administre Rozlytrek junto con sustratos de la BCRP.

#### Sustratos de otros transportadores

Datos obtenidos in vitro indican que el entrectinib tiene capacidad inhibitora débil del polipéptido transportador de aniones orgánicos (en inglés: organic aniontransporting polypeptide [OATP]) 1B1 y de la proteína 1 de expulsión de múltiples fármacos y toxinas (en inglés: multidrug and toxin extrusion 1 protein [MATE1]).

#### Anticonceptivos orales

Una simulación farmacocinética con base fisiológica de los efectos de la administración concomitante de múltiples dosis orales de entrectinib junto con etinilestradiol, un anticonceptivo

oral, predijo la ausencia de interacciones farmacológicas. El CMG con/sin entrectinib del ABC0-∞ (IC90%) fue del 112% (111%; 113%) y de la C<sub>máx</sub> (IC90%) fue del 112% (111%; 113%). Por tanto, Rozlytrek puede administrarse concomitantemente con anticonceptivos orales.

#### Efectos de otros fármacos sobre el entrectinib

Según datos obtenidos in vitro, el CYP3A4 es la principal enzima que interviene en el metabolismo del entrectinib y en la formación de su principal metabolito activo, M5.

#### Inductores del CYP3A

La administración concomitante de múltiples dosis orales de rifampicina, un inductor potente del CYP3A, junto con una dosis oral única de entrectinib redujo la exposición sistémica al entrectinib en un 77%. El CMG con/sin rifampicina del ABC0-∞ (IC90%) fue del 23,3% (18,4%; 29,5%) y de la C<sub>máx</sub> (IC90%) fue del 44,4% (35,3%; 55,9%).

Se debe evitar la administración concomitante de Rozlytrek con inductores del CYP3A.

#### Inhibidores del CYP3A

La administración concomitante de una dosis oral única de entrectinib con múltiples dosis orales de itraconazol, un inhibidor potente del CYP3A4, aumentó la exposición sistémica al entrectinib en un 500%. El CMG con/sin itraconazol del ABC0-∞ (IC90%) fue del 604% (454%; 804%) y de la C<sub>máx</sub> (IC90%) fue del 173% (137%; 218%).

La administración concomitante de inhibidores potentes o moderados del CYP3A (incluidos, entre otros, los antimicóticos y los antirretrovirales) con Rozlytrek debe evitarse o limitarse a 14 días. Si no puede evitarse el uso concomitante, es necesario ajustar la dosis de Rozlytrek tal como se describe en el apartado Posología y forma de administración.

#### Medicamentos que aumentan el pH gástrico

La hidrosolubilidad del entrectinib in vitro depende del pH. En un estudio clínico, la administración de entrectinib con lansoprazol (un inhibidor de la bomba de protones) dio lugar a una disminución del 25% en la exposición sistémica al entrectinib, que carece de interés clínico. El CMG con/sin lansoprazol del ABC0-∞ (IC90%) fue del 74,5% (64,7%; 85,9%) y de la C<sub>máx</sub> (IC90%) fue del 76,5% (67,6%; 86,6%).

Por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis cuando Rozlytrek se administre junto con inhibidores de la bomba de protones u otros fármacos que aumenten el pH gástrico (por ejemplo: antihistamínicos H<sub>2</sub> o antiácidos).

Efecto de transportadores en la disposición (distribución, metabolismo y eliminación) del entrectinib

Considerando el cociente de concentración en el encéfalo respecto al plasma ( $\geq 0,6$ ) in vivo en el estado de equilibrio en la rata y el perro, así como la ausencia de sensibilidad a un inhibidor de la P-gp in vitro en un ensayo en células que expresaban la P-gp, se considera que el entrectinib es un mal sustrato de la P-gp.

M5 es un sustrato de la P-gp.

El entrectinib no es sustrato de la BCRP, pero M5 sí lo es. Ni el entrectinib ni M5 son sustratos de OATP1B1 o de OATP1B3.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Instrucciones generales

Selección de los pacientes

Tumores sólidos

Para seleccionar a los pacientes con tumores sólidos localmente avanzados o metastásicos con fusión de NTRK es necesario emplear un ensayo validado.

Antes de iniciar el tratamiento con Rozlytrek, se debe confirmar que el CPNM presenta fusión de NTRK.

CPNM

Para seleccionar a los pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico con reordenamiento de ROS1 es necesario utilizar un ensayo validado. Antes de iniciar el tratamiento con Rozlytrek, se debe confirmar que el CPNM presenta reordenamiento de ROS1.

Posología

Las cápsulas duras de Rozlytrek pueden tomarse con o sin alimentos, deben tragarse sin masticarlas, y no deben abrirse ni disolverse.

Pacientes adultos

La dosis recomendada de Rozlytrek para los adultos es de 600 mg administrados por vía oral, una vez al día.

Pacientes pediátricos

La dosis recomendada de Rozlytrek para los pacientes pediátricos que puedan tragar cápsulas es de 300 mg/m<sup>2</sup> por vía oral, una vez al día (v. tabla 1).

Tabla 1: Posología recomendada para los pacientes pediátricos

Superficie corporal (SC)	Dosis administrada una vez al día
0,43-0,50 m <sup>2</sup>	100 mg
0,51-0,80 m <sup>2</sup>	200 mg
0,81-1,10 m <sup>2</sup>	300 mg
1,11-1,50 m <sup>2</sup>	400 mg
≥1,51 m <sup>2</sup>	600 mg

#### Duración del tratamiento

Se recomienda que los pacientes sean tratados con Rozlytrek hasta la progresión del cáncer o la aparición de toxicidad inaceptable.

#### Dosis diferidas u omitidas

Si se omite una dosis prevista de Rozlytrek, el paciente puede tomarla salvo que falten 12 horas o menos para la siguiente dosis prevista. Si se producen vómitos inmediatamente después de tomar una dosis de Rozlytrek, el paciente puede repetir esa dosis.

#### Modificaciones de la dosis

El manejo de los eventos adversos puede requerir la interrupción temporal de la administración, la reducción de la dosis o la retirada del tratamiento con Rozlytrek, de acuerdo con la evaluación que haga el médico prescriptor de la seguridad del paciente o la tolerabilidad.

#### Pacientes adultos

En los adultos, la dosis de Rozlytrek puede reducirse hasta en 2 ocasiones en función de la tolerabilidad. En la tabla 2 se presenta una recomendación general para la reducción de la dosis en los pacientes adultos. El tratamiento con Rozlytrek debe retirarse permanentemente si el paciente no tolera una dosis de 200 mg una vez al día.

Tabla 2: Esquema de reducción de la dosis en pacientes adultos

Esquema de reducción de la dosis	Nivel de dosis
Dosis inicial	600 mg una vez al día
Primera reducción de la dosis	400 mg una vez al día
Segunda reducción de la dosis	200 mg una vez al día

### Pacientes pediátricos

En la tabla 3 se presenta una recomendación específica para la reducción de la dosis en los pacientes pediátricos. En los pacientes pediátricos, la dosis de Rozlytrek puede reducirse hasta en 2 ocasiones en función de la tolerabilidad.

En algunos pacientes, se necesita un esquema de administración intermitente para conseguir la dosis pediátrica semanal total reducida recomendada. El tratamiento con Rozlytrek debe retirarse permanentemente si el paciente no tolera la dosis reducida más baja.

Tabla 3: Esquema de reducción de la dosis en pacientes pediátricos

Dosis inicial administrada una vez al día	Primera reducción de la dosis	Segunda reducción de la dosis
100 mg	100 mg, una vez al día durante 5 días a la semana <sup>*</sup>	100 mg, una vez al día durante 3 días a la semana <sup>**</sup>
200 mg	200 mg, una vez al día durante 5 días a la semana <sup>*</sup>	100 mg, una vez al día durante 5 días a la semana <sup>*</sup>
300 mg	200 mg una vez al día	100 mg una vez al día
400 mg	300 mg una vez al día	200 mg una vez al día durante 5 días a la semana <sup>*</sup>
600 mg	400 mg una vez al día	200 mg una vez al día

<sup>\*</sup> 5 días a la semana: lunes, miércoles, viernes, sábado y domingo.  
<sup>\*\*</sup> 3 días a la semana: lunes, jueves y sábado.

### Modificaciones de la dosis en caso de reacciones adversas específicas

En la tabla 4 se proporcionan recomendaciones sobre las modificaciones de la dosis de Rozlytrek en pacientes adultos y pediátricos que presenten reacciones adversas específicas.

Tabla 4: Modificaciones de las dosis recomendadas en caso de reacciones adversas específicas en pacientes adultos y pediátricos.

Reacción adversa	Intensidad*	Modificación de la dosis
Anemia o neutropenia	Grado 3 o grado 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>Suspender la administración de Rozlytrek hasta alcanzar un grado <math>\leq 2</math> o los valores iniciales, luego reanudar el tratamiento con el mismo nivel de dosis o una dosis reducida, según sea necesario desde el punto de vista clínico.</li> </ul>
Trastornos cognitivos	Grado $\geq 2$	<ul style="list-style-type: none"> <li>Suspender la administración de Rozlytrek hasta alcanzar un grado <math>\leq 1</math> o los valores iniciales, luego reanudar el tratamiento con una dosis reducida.</li> <li>Si el evento se repitiese, reducir la dosis de nuevo.</li> <li>En caso de eventos prolongados, intensos o intolerables, retirar el tratamiento según proceda desde el punto de vista clínico.</li> </ul>
Elevación de las transaminasas	Grado 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>Suspender la administración de Rozlytrek hasta alcanzar un grado <math>\leq 1</math> o los valores iniciales.</li> <li>Reanudar la administración con la misma dosis si la resolución tiene lugar en un plazo máximo de 4 semanas.</li> <li>Suspender permanentemente la administración si la reacción adversa no se resuelve en un plazo máximo de 4 semanas.</li> <li>Reanudar la administración con una dosis reducida en caso de eventos de grado 3 recidivantes que se resuelvan en un plazo máximo de 4 semanas.</li> </ul>
	Grado 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>Suspender la administración de Rozlytrek hasta alcanzar un grado <math>\leq 1</math> o los valores iniciales.</li> </ul>

		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reanudar la administración con una dosis reducida si la resolución tiene lugar en un plazo máximo de 4 semanas.</li> <li>• Retirar permanentemente si la reacción adversa no se resuelve en un plazo máximo de 4 semanas.</li> <li>• Retirar permanentemente en caso de eventos de grado 4 recidivantes.</li> </ul>
	Elevación de la concentración de ALT o AST >3 veces por encima del límite superior de la normalidad (LSN) con una elevación de la bilirrubina total >2 veces por encima del LSN en ausencia de colestasis o hemólisis	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Retirar permanentemente Rozlytrek.</li> </ul>
<b>Hiperuricemia</b>	Sintomática o de grado 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Instaurar tratamiento hipouricemiante.</li> <li>• Retirar Rozlytrek hasta que mejoren los signos o síntomas.</li> <li>• Reanudar la administración de Rozlytrek con la misma dosis o una dosis reducida.</li> </ul>
<b>Insuficiencia cardíaca congestiva</b>	Grado 2 o 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Suspender la administración de Rozlytrek hasta alcanzar un grado <math>\leq 1</math>.</li> <li>• Reanudar la administración con una dosis reducida.</li> </ul>
	Grado 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Suspender la administración de Rozlytrek hasta alcanzar un grado <math>\leq 1</math>.</li> <li>• Reanudar la administración con una dosis reducida o retirar, según proceda desde el punto de vista clínico.</li> </ul>
<b>Prolongación del intervalo QT</b>	QTc de 481-500 ms	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Suspender la administración de Rozlytrek hasta alcanzar el valor inicial.</li> <li>• Reanudar la administración con la misma dosis.</li> </ul>
	QTc >500 ms	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Suspender la administración de Rozlytrek hasta que el</li> </ul>

Página 154 de 727

Acta No. 14 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

		<p>intervalo QTc recupere el valor inicial.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Reanudar la administración con la misma dosis si se identifican y corrigen otros factores que puedan producir una prolongación del intervalo QT.</li> <li>• Reanudar la administración con una dosis reducida si no se identifican otros factores que puedan producir una prolongación del intervalo QT.</li> </ul>
	Taquicardia ventricular en entorchado ( <i>torsades de pointes</i> ); taquicardia ventricular polimórfica; signos o síntomas de arritmia grave	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Retirar permanentemente Rozlytrek.</li> </ul>
Otras reacciones adversas de trascendencia clínica	Grado 3 o 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Suspender la administración de Rozlytrek hasta que la reacción adversa se resuelva o hasta alcanzar un grado 1 o los valores iniciales.</li> <li>• Reanudar la administración con la misma dosis o una dosis reducida si la resolución tiene lugar en un plazo máximo de 4 semanas.</li> <li>• Considerar la retirada permanente si la reacción adversa no se resuelve en un plazo máximo de 4 semanas.</li> <li>• Retirar permanentemente en caso de eventos de grado 4 recidivantes.</li> </ul>
<p>* La intensidad se define conforme a los Criterios comunes de terminología para eventos adversos (en inglés: <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>) del Instituto Nacional del Cáncer (del inglés, National Cancer Institute) de los EE.UU. (NCI-CTCAE).</p>		

Modificaciones de la dosis para interacciones farmacológicas específicas

Inhibidores potentes o moderados del CYP3A administrados concomitantemente

#### Pacientes adultos

El uso concomitante de inhibidores potentes o moderados del CYP3A y de Rozlytrek en adultos se debe evitar o limitar a 14 días o menos. Si no se puede evitar el uso concomitante de inhibidores potentes o moderados del CYP3A, se debe reducir la dosis de Rozlytrek hasta una dosis de 100 mg una vez al día en el caso de los inhibidores potentes del CYP3A y hasta una dosis de 200 mg una vez al día en el caso de los inhibidores moderados del CYP3A.

Después de retirar los inhibidores potentes o moderados del CYP3A administrados concomitantemente, se puede reanudar el tratamiento con Rozlytrek en la dosis que se tomaba antes de iniciar el tratamiento con el inhibidor potente o moderado del CYP3A. En el caso de los inhibidores del CYP3A4 con una semivida prolongada, puede ser necesario un periodo de reposo farmacológico.

#### Pacientes pediátricos

Se debe evitar el uso concomitante de inhibidores potentes o moderados del CYP3A y de Rozlytrek en los pacientes pediátricos.

#### Inductores del CYP3A administrados concomitantemente

Se debe evitar la administración concomitante de inductores del CYP3A y de Rozlytrek en pacientes adultos y pediátricos.

#### Pautas posológicas especiales

##### Uso en pediatría

Los pacientes pediátricos han de ser capaces de tragar sin masticar las cápsulas de Rozlytrek. La posología en los pacientes se basa en la superficie corporal ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ), con una dosis diaria máxima de 600 mg (véase la posología en pacientes pediátricos en la tabla 1).

##### Uso en geriatría

No es necesario ajustar la dosis de Rozlytrek en pacientes  $\geq 65$  años.

##### Disfunción renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con disfunción renal leve o moderada. No se han estudiado la seguridad ni la eficacia de Rozlytrek en pacientes con disfunción renal grave. Sin embargo, dado que la eliminación del entrectinib por vía renal es insignificante, no es necesario ajustar la dosis en caso de disfunción renal grave.

##### Disfunción hepática

No se han estudiado la seguridad ni la eficacia de Rozlytrek en pacientes con disfunción hepática.

##### Otras poblaciones especiales de pacientes

Etnias

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes de diferentes etnias

Condición de venta: Venta con fórmula médica

**Solicitud:** El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2022007991 emitido mediante Acta No. 05 de 2022 SEMNNIMB, numeral 3.1.1.11, con el fin de dar respuesta a los requerimientos frente al proceso de aprobación de evaluación farmacológica, con el fin de continuar con el proceso de obtención de Registro Sanitario para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto allegado mediante radicado No. 20211200446
- Información para prescribir allegado mediante radicado No. 20211200446

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala encuentra que el interesado presenta respuesta al Auto No. 2022007991 emitido mediante Acta No. 05 de 2022 SEMNNIMB, numeral 3.1.1.11.

Para la indicación “*Rozlytrek está indicado como tratamiento de pacientes adultos y pediátricos con tumores sólidos localmente avanzados o metastásicos con fusión del gen del receptor tirosina-cinasa neurotrófico (NTRK) que hayan presentado progresión tras recibir tratamientos previos, o como tratamiento inicial cuando no haya tratamientos convencionales aceptables*” el interesado presenta un nuevo corte del 2 de Agosto de 2021 donde se incluyen 150 pacientes adultos y 15 pacientes pediátricos. En los resultados de eficacia encontramos que la tasa de respuesta global (TRG) fue del 61,3% (IC95% 53,1-69,2). Duración de la respuesta (DoR) fue de 20 meses (IC95% 13,2-31,1). Cabe resaltar que más de la mitad de la población en estudio (53,2%) tuvo una DoR mayor o igual a 18 meses. La estimación de la mediana para la SLP fue de 13,8 meses (IC95% 10,1-20,0). La estimación de la mediana para la Sobrevida Global fue de 37,1 meses. (históricamente la mediana de supervivencia global para los pacientes con tumores raros tratados con quimioterapia es inferior a los 8-12 meses).

El interesado indica que el diseño de un solo brazo se sustenta sobre la planeación de un estudio canasta (basket trial) dirigido a explorar diferentes tumores y subpoblaciones simultáneamente, siempre bajo la designación de una terapia dirigida o inmunoterapia guiada por un biomarcador predictor altamente específico (NTRK). La incidencia y prevalencia global estimada de los tumores NTRK positivos para el 2018 fue de 0,52 y 1,5

Página 157 de 727

Acta No. 14 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

por 100.000 habitantes. Por lo que el reclutamiento es complicado y se debe comparar con las investigaciones realizadas para la mucopolisacaridosis, la enfermedad de Gaucher, Fabry, Pompe, y el síndrome de Turner por su similaridad en incidencia.

Para la indicación “*Rozlytrek está indicado como tratamiento de pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico con reordenamiento del protooncogén del receptor tirosina-cinasa ROS1*” el interesado presenta los resultados actualizados en una población más amplia, con corte del 2 de agosto de 2021. Se incorporó al análisis un total de 172 pacientes con CPCNP ROS1 +, lo que considera 94 pacientes originales y 78 sujetos adicionales incluidos en el estudio STARTRK-2 después del 30 de noviembre de 2017, con una mayor mediana para el seguimiento. En los resultados de eficacia se destaca que la TRG en la población evaluable fue 67,4% (IC95% 59,9-74,4), la mediana de DoR fue 20,4 meses (IC95% 14,8-34,8) y la proporción de pacientes con respuestas igual a mayor a 12 meses fue 65%.

La mediana para la SLP fue 16,8 meses (IC95% 12,2- 22,4). En el momento del corte actualizado, 67 de los 172 pacientes (39%) habían muerto. La mediana para la SG fue de 44,1 meses.

Analizada la información allegada, la Sala considera que el interesado respondió adecuadamente al requerimiento, por lo que se recomienda aprobar con la siguiente información:

#### Composición:

Cada cápsula dura contiene 200 mg de Entrectinib

Forma farmacéutica: Cápsula dura

#### Indicaciones:

Tumores sólidos

Rozlytrek está indicado como tratamiento de pacientes adultos y pediátricos con tumores sólidos localmente avanzados o metastásicos con fusión del gen del receptor tirosina-cinasa neurotrófico (NTRK) que hayan presentado progresión tras recibir tratamientos previos, o como tratamiento inicial cuando no haya tratamientos convencionales aceptables.

#### Carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM)

Rozlytrek está indicado como tratamiento de pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico con reordenamiento del protooncogén del receptor tirosina-cinasa ROS1.

#### Contraindicaciones:

Página 158 de 727

Acta No. 14 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

**Rozlytrek está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al entrectinib o a cualquiera de sus excipientes.**

#### **Precauciones y advertencias:**

##### **Insuficiencia cardíaca congestiva**

**Se han notificado casos de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) en los ensayos clínicos realizados con Rozlytrek. Estas reacciones se observaron en pacientes con o sin antecedentes de cardiopatía y se resolvieron al administrarse tratamiento con diuréticos o al reducir la dosis o interrumpir la administración de Rozlytrek.**

**En los pacientes con síntomas o con factores de riesgo de ICC conocidos, se debe evaluar la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) antes de iniciar el tratamiento con Rozlytrek. Los pacientes tratados con Rozlytrek deben someterse a una vigilancia estricta, y los que presenten signos y síntomas de ICC, como disnea o edema, deben ser evaluados y tratados según proceda desde el punto de vista clínico.**

**Según sea la intensidad de la ICC, el tratamiento con Rozlytrek debe modificarse tal como se describe en la tabla 4 del apartado Posología y forma de administración.**

##### **Trastornos cognitivos**

**En ensayos clínicos con Rozlytrek, se han notificado casos de trastornos cognitivos, como confusión, cambios del estado mental, deterioro de la memoria y alucinaciones (véase Reacciones adversas). Se debe vigilar a los pacientes para detectar signos de cambios cognitivos.**

**Según sea la intensidad del trastorno cognitivo, el tratamiento con Rozlytrek debe modificarse tal como se describe en la tabla 4 del apartado Posología y forma de administración.**

**Se debe advertir a los pacientes acerca de la posibilidad de que aparezcan cambios cognitivos con el tratamiento con Rozlytrek. A los pacientes que presenten síntomas de trastornos cognitivos se les debe advertir que no conduzcan ni utilicen máquinas hasta que se resuelvan los síntomas.**

##### **Fracturas**

**Rozlytrek aumenta el riesgo de fracturas (véase la descripción de las reacciones adversas específicas). Se debe evaluar cuanto antes a los pacientes con signos o síntomas de fracturas (por ejemplo, dolor, alteraciones de la movilidad, deformidad). En los pacientes adultos, algunas fracturas se producen en caso de caída o de traumatismo en la zona**

afectada, mientras que en los pacientes pediátricos las fracturas se han registrado en pacientes con traumatismos mínimos o sin traumatismo alguno. No hay datos acerca de los efectos de Rozlytrek sobre la consolidación de fracturas conocidas y el riesgo de aparición

de futuras fracturas. En la mayoría de los pacientes pediátricos se mantuvo el tratamiento con Rozlytrek y se produjo la consolidación de la fractura.

#### **Prolongación del intervalo QT**

En pacientes tratados con Rozlytrek en ensayos clínicos, se han observado casos de prolongación del intervalo QT.

Se debe evitar el uso de Rozlytrek en pacientes con síndrome del intervalo QT prolongado congénito y en los pacientes que tomen medicamentos que se sepa que prolongan el intervalo QT. Se recomienda hacer una evaluación ECG al inicio y controlar periódicamente los ECG y los electrolitos.

Según sea la intensidad de la prolongación del intervalo QTc, el tratamiento con Rozlytrek debe modificarse tal como se describe en la tabla 4 del apartado Posología y forma de administración.

#### **Toxicidad embriofetal**

Dados los resultados de estudios en animales, Rozlytrek puede producir daño fetal si se administra a una mujer embarazada. Cuando se administró a ratas preñadas, Rozlytrek produjo toxicidad materna y para el desarrollo con exposiciones que eran 2,3 veces superiores a la exposición en el ser humano (según el ABC) con la dosis recomendada.

Se advertirá a las mujeres que estén recibiendo Rozlytrek de la posibilidad de daño para el feto. Las pacientes con capacidad de procrear deben usar métodos anticonceptivos sumamente eficaces durante el tratamiento y en las 5 semanas siguientes a la última dosis de Rozlytrek.

#### **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

Rozlytrek puede influir en la capacidad para conducir y utilizar máquinas. A los pacientes que presenten reacciones adversas cognitivas, síncope, visión borrosa o mareo durante el tratamiento con Rozlytrek, se les debe advertir que no conduzcan ni utilicen máquinas hasta que se resuelvan los síntomas.

#### **Uso en poblaciones especiales**

##### **Mujeres y hombres con capacidad de procrear**

##### **Fecundidad**

**Ver Trastornos de la fecundidad.**

### **Prueba de embarazo**

**Antes de comenzar el tratamiento con Rozlytrek, las pacientes con capacidad de procrear deben hacerse una prueba de embarazo bajo supervisión médica.**

### **Anticoncepción**

**Las pacientes con capacidad de procrear deben usar métodos anticonceptivos sumamente eficaces durante el tratamiento y en las 5 semanas siguientes a la última dosis de Rozlytrek.**

**Dada la posibilidad de genotoxicidad, los pacientes de sexo masculino con parejas de sexo femenino con capacidad de procrear deben usar métodos anticonceptivos sumamente eficaces durante el tratamiento y en los 3 meses posteriores a la última dosis de Rozlytrek.**

### **Embarazo**

**Se debe advertir a las pacientes con capacidad de procrear que eviten el embarazo mientras sigan tratamiento con Rozlytrek. No hay datos disponibles sobre el uso de Rozlytrek en embarazadas. Dados los resultados de los estudios con entrectinib en animales y su mecanismo de acción, Rozlytrek puede causar daños fetales cuando se administra a embarazadas. Se advertirá a los pacientes que estén recibiendo Rozlytrek de la posibilidad de daño para el feto.**

**Se debe indicar a las pacientes que se pongan en contacto con el médico si se quedan embarazadas.**

### **Parto**

**No se ha determinado la seguridad del uso de Rozlytrek durante el parto.**

### **Lactancia**

**No se sabe si el entrectinib o sus metabolitos se excretan en la leche humana. No se ha realizado ningún estudio para evaluar los efectos de Rozlytrek en la producción de leche o su presencia en la leche materna. Puesto que no se conoce si existe posibilidad de daño para el lactante amamantado, se debe advertir a las madres que dejen de amamantar durante el tratamiento con Rozlytrek.**

### **Uso en pediatría**

**Se han estudiado la seguridad y la eficacia de Rozlytrek en pacientes pediátricos. Además, el uso de Rozlytrek en pacientes pediátricos está respaldado por la extrapolación a la población pediátrica de los datos indicativos obtenidos en ensayos clínicos en adultos, la cual se basa en los datos farmacocinéticos poblacionales que demuestran que la exposición al fármaco es similar en los pacientes adultos y los pacientes pediátricos.**

**Rozlytrek se ha asociado a una incidencia mayor de fracturas esqueléticas en los pacientes pediátricos en comparación con los pacientes adultos.**

### Uso en geriatría

No se han observado diferencias en la seguridad ni en la eficacia entre los pacientes  $\geq 65$  años y los pacientes más jóvenes. No es necesario ajustar la dosis en los pacientes  $\geq 65$  años.

### Disfunción renal

Dados los resultados del análisis farmacocinético poblacional, no es necesario ajustar la dosis en los pacientes con disfunción renal leve o moderada. No se han estudiado la seguridad ni la eficacia de Rozlytrek en pacientes con disfunción renal grave.

### Disfunción hepática

No se han estudiado la seguridad ni la eficacia de Rozlytrek en pacientes con disfunción hepática.

### Reacciones adversas:

### Ensayos clínicos

### Resumen del perfil de seguridad

En el programa de desarrollo clínico de Rozlytrek, un total de 504 pacientes recibieron Rozlytrek en 4 ensayos clínicos (ALKA, STARTRK-1, STARTRK-2 y STARTRK-NG). La seguridad de Rozlytrek se evaluó en un análisis conjunto de estos 4 ensayos clínicos. La mediana de la duración de la exposición a Rozlytrek fue de 5,5 meses.

La seguridad de Rozlytrek en pacientes adultos se ha evaluado en un total de 475 pacientes con tumores con fusión de NTRK, reordenamiento de ROS1 o reordenamiento de ALK en los estudios ALKA, STARTRK-1 y STARTRK-2.

La seguridad de Rozlytrek se ha evaluado en 29 pacientes pediátricos con tumores sólidos (27 pacientes incluidos en el estudio STARTRK-NG y 2 pacientes incluidos en el estudio STARTRK-2). De ellos, 1 paciente era menor de 1 año, 21 pacientes tenían de 2 a 11 años y 7 pacientes tenían de 12 a 17 años.

### Resumen tabulado de las reacciones adversas registradas en ensayos clínicos

En la tabla 5 se presenta un resumen de las reacciones adversas (RA) registradas en pacientes adultos y pediátricos tratados con Rozlytrek. Las reacciones adversas registradas en ensayos clínicos se enumeran por categoría del MedDRA de órgano, aparato o sistema afectado (en inglés: system organ class [SOC]). Se han utilizado las

siguientes categorías de frecuencia: muy frecuente ( $\geq 1/10$ ), frecuente ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuente ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ), rara ( $\geq 1/10\ 000$  a  $< 1/1000$ ), muy rara ( $< 1/10\ 000$ ).

**Tabla 5 Resumen de las reacciones adversas que se registraron en pacientes tratados con Rozlytrek en ensayos clínicos (población del análisis conjunto de la seguridad)**

Categoría de órgano, aparato o sistema Reacción adversa	Rozlytrek N = 504		Categoría de frecuencia (Todos los grados)
	Todos los grados (%)	Grado $\geq 3$ (%)	
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>			
Fatiga <sup>14</sup>	45,0	5,0	Muy frecuente
Edema <sup>6</sup>	37,3	1,4	Muy frecuente
Dolor <sup>7</sup>	24,4	1,6	Muy frecuente
Pirexia	20,0	0,8	Muy frecuente
<b>Trastornos gastrointestinales</b>			
Estreñimiento	42,9	0,4	Muy frecuente
Diarrea	33,5	2,6	Muy frecuente
Náuseas	32,1	0,8	Muy frecuente
Vómitos	23,2	1,2	Muy frecuente
Dolor abdominal	11,1	0,6	Muy frecuente
Disfagia	10,1	0,4	Muy frecuente
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>			
Disgeusia	42,3	0,4	Muy frecuente
Mareo <sup>5</sup>	39,7	1,2	Muy frecuente
Disestesia <sup>3</sup>	29,0	0,2	Muy frecuente
Trastornos cognitivos <sup>1</sup>	24,2	4,4	Muy frecuente
Cefalea	17,5	1,0	Muy frecuente
Neuropatía sensitiva periférica <sup>2</sup>	15,7	1,0	Muy frecuente
Ataxia <sup>4</sup>	15,7	0,8	Muy frecuente
Trastornos del sueño <sup>16</sup>	13,5	0,4	Muy frecuente
Trastornos del estado de ánimo <sup>17</sup>	9,1	0,6	Frecuente
Síncope	4,6	3,0	Frecuente
<b>Trastornos respiratorios</b>			
Disnea	27,0	5,8 <sup>8</sup>	Muy frecuente
Tos	21,4	0,6	Muy frecuente
<b>Trastornos de la sangre</b>			
Anemia	28,2	9,7	Muy frecuente
Neutropenia <sup>10</sup>	11,3	4,4	Muy frecuente
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>			
Peso aumentado	26,4	7,3	Muy frecuente
Apetito disminuido	11,9	0,2	Muy frecuente
Hiperuricemia	9,1	1,8	Frecuente
Deshidratación	7,9	1,0	Frecuente
Síndrome de lisis tumoral	0,2	0,2 <sup>9</sup>	Poco frecuente

<b>Trastornos renales y urinarios</b>			
Creatinina en sangre elevada	25,4	0,6	Muy frecuente
<b>Trastornos musculoesqueléticos</b>			
Mialgia	19,6	0,6	Muy frecuente
Artralgia	19,0	0,6	Muy frecuente
Debilidad muscular	12,3	1,2	Muy frecuente
Fracturas <sup>11</sup>	6,2	2,4	Frecuente
<b>Trastornos hepatobiliares</b>			
AST elevada	17,5	3,6	Muy frecuente
ALT elevada	16,1	3,4	Muy frecuente
<b>Infecciones e infestaciones</b>			
Infección pulmonar <sup>8</sup>	13,1	6,0 <sup>*</sup>	Muy frecuente
Infección urinaria	12,7	2,6	Muy frecuente
<b>Trastornos oculares</b>			
Visión borrosa <sup>13</sup>	11,9	0,4	Muy frecuente
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>			
Erupción <sup>12</sup>	11,5	1,4	Muy frecuente
<b>Trastornos vasculares</b>			
Hipotensión <sup>15</sup>	16,5	2,4	Muy frecuente
<b>Trastornos cardíacos</b>			
Insuficiencia cardíaca congestiva <sup>9</sup>	3,0	2,2	Frecuente
QT prolongado	2,0	0,6	Frecuente

ALT: alanina-transaminasa; AST: aspartato-transaminasa.

\* Grados 3-5, incluidas las reacciones adversas mortales (incluidas 2 reacciones de neumonía, 2 reacciones de disnea y 1 reacción de síndrome de lisis tumoral).

<sup>1</sup> Incluye los siguientes términos preferentes: trastorno cognitivo, estado confusional, trastorno de la atención, deterioro de la memoria, amnesia, cambios del estado mental, alucinación, delirio, «alucinación visual» y trastorno mental.

<sup>2</sup> Incluye los siguientes términos preferentes: neuralgia, neuropatía periférica, neuropatía motora periférica, neuropatía sensitiva periférica

<sup>3</sup> Incluye los siguientes términos preferentes: parestesia, hiperestesia, hipoestesia, disestesia.

<sup>4</sup> Incluye los siguientes términos preferentes: ataxia, trastorno del equilibrio, alteraciones de la marcha

<sup>5</sup> Incluye los siguientes términos preferentes: mareo, vértigo, mareo postural

<sup>6</sup> Incluye los siguientes términos preferentes: edema facial, retención de líquidos, edema generalizado, edema localizado, edema, edema periférico, hinchazón periférica.

<sup>7</sup> Incluye los siguientes términos preferentes: dolor de espalda, dolor de cuello, dolor torácico musculoesquelético, dolor musculoesquelético, dolor en una extremidad.

<sup>8</sup> Incluye los siguientes términos preferentes: bronquitis, infección respiratoria de vías bajas, infección pulmonar, neumonía, infección respiratoria, infección respiratoria de vías altas.

<sup>9</sup> Incluye los siguientes términos preferentes: insuficiencia ventricular derecha aguda, insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia ventricular derecha crónica, fracción de eyección disminuida, edema pulmonar.

<sup>10</sup> Incluye los siguientes términos preferentes: neutropenia, recuento de neutrófilos disminuido.

<sup>11</sup> Incluye los siguientes términos preferentes: fractura de húmero, fractura de pie, fractura de tobillo, fractura del cuello femoral, fractura por sobrecarga, fractura de peroné, fractura, fractura de costilla, fractura de la columna vertebral, fractura de muñeca, fractura de fémur, fractura patológica.

<sup>12</sup> Incluye los siguientes términos preferentes: erupción, erupción maculopapulosa, erupción pruriginosa, erupción eritematosa, erupción papulosa.

<sup>13</sup> Incluye los siguientes términos preferentes: diplopía, visión borrosa, alteración visual.

<sup>14</sup> Incluye los siguientes términos preferentes: fatiga, astenia.

<sup>15</sup> Incluye los siguientes términos preferentes: hipotensión, hipotensión ortostática.

<sup>16</sup> Incluye los siguientes términos preferentes: hipersomnia, insomnio, trastorno del sueño, somnolencia.

<sup>17</sup> Incluye los siguientes términos preferentes: ansiedad, labilidad afectiva, trastorno afectivo, agitación, estado de ánimo deprimido, estado de ánimo eufórico, estado de ánimo alterado, cambios del estado de ánimo, irritabilidad, depresión, trastorno depresivo persistente, retraso psicomotor.

## Descripción de reacciones adversas seleccionadas

### Trastornos cognitivos

Se han notificado diversos síntomas cognitivos en ensayos clínicos. Corresponden a eventos notificados como se indica a continuación: trastornos cognitivos (6,3%), estado confusional (7,3%), trastorno de la atención (3,8%), deterioro de la memoria (4,2%), amnesia (2,8%), cambios en el estado mental (1,2%), alucinación (1,0%), delirio (0,8%), alucinación visual (0,4%) y trastorno mental (0,2%). Se notificaron eventos de grado 3 en el 4,4% de los pacientes. En la población pediátrica, el 3,4% (1/29) de los pacientes pediátricos presentaron un trastorno de la atención de grado 1 de intensidad. Los pacientes con metástasis encefálicas al inicio presentaron estos eventos con mayor frecuencia (29,7%) en comparación con los que no mostraban metástasis encefálicas al inicio (23,1%).

### Fracturas

Presentaron fracturas el 5,3% (N = 475) de los pacientes adultos y el 20,7% (N = 29) de los pacientes pediátricos. En general, la evaluación de la implicación del tumor en el lugar de la fractura fue inadecuada; sin embargo, en algunos pacientes se notificaron alteraciones radiológicas posiblemente indicativas de la implicación del tumor. Tanto en los pacientes adultos como en los pediátricos, la mayoría de las fracturas fueron de cadera u otras fracturas de la extremidad inferior (por ejemplo, del fémur o de la diáfisis tibial). Dos pacientes pediátricos presentaron fracturas del cuello femoral bilaterales. En ningún paciente se retiró Rozlytrek debido a las fracturas.

En pacientes adultos, algunas fracturas se produjeron en el contexto de una caída o de otro traumatismo en la zona afectada. La mediana del tiempo transcurrido hasta la fractura fue de 3,42 meses (intervalo: 0,26-18,5 meses) en los adultos.

Se interrumpió la administración de Rozlytrek debido a fracturas en el 36,0% de los pacientes adultos que presentaron fracturas.

En los pacientes pediátricos, todas las fracturas tuvieron lugar en pacientes con traumatismos mínimos o sin traumatismos. La mediana del tiempo transcurrido hasta la fractura fue de 3,38 meses (intervalo: 1,77-7,39 meses) en los pacientes pediátricos. Se interrumpió la administración de Rozlytrek debido a fracturas en el 33,3% de los pacientes pediátricos que presentaron fracturas.

### Ataxia

Se notificaron casos de ataxia (incluidos eventos de ataxia, trastorno del equilibrio y alteraciones de la marcha) en el 15,7% de los pacientes. La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio de la ataxia fue de 0,36 meses (intervalo: 0,03- 28,19 meses) y la mediana de la duración fue de 0,66 meses (intervalo: 0,03- 11,99 meses). La mayoría de los pacientes (67,1%) se recuperaron de la ataxia. En los pacientes ancianos se observaron eventos adversos relacionados con la ataxia con más frecuencia (23,8%) que en los pacientes menores de 65 años (12,8%).

### Síncope

Se notificaron eventos de síncope en el 4,6% de los pacientes. En algunos pacientes, se han registrado casos de síncope con hipotensión, deshidratación o prolongación del intervalo QT concomitantes y en otros pacientes no se notificaron otras afecciones relacionadas concomitantes.

### Prolongación del intervalo QTc

De los 504 pacientes que recibieron entrectinib en ensayos clínicos, 17 (4,0%) pacientes que contaban con al menos una evaluación ECG posterior al inicio presentaron una prolongación del intervalo QTcF de >60 ms tras iniciar el tratamiento con entrectinib y 12 (2,8%) pacientes tenían un intervalo QTcF mayor o igual que 500 ms.

### Neuropatía sensitiva periférica

La neuropatía sensitiva periférica se registró en el 15,7% de los pacientes. La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio fue de 0,49 meses (intervalo: 0,03- 20,93 meses) y la mediana de la duración fue de 0,76 meses (intervalo: 0,07- 6,01 meses). La mayoría de los pacientes (55,7%) se recuperaron de la neuropatía periférica.

### Trastornos oculares

Los trastornos oculares notificados en ensayos clínicos incluyeron eventos de visión borrosa (8,5%), diplopía (2,6%) y alteración visual (1,6%). La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio de los trastornos oculares fue de 1,87 meses (intervalo: 0,03- 21,59 meses). La mediana de la duración de los trastornos oculares fue de 1,02 meses (intervalo: 0,03-14,49 meses). La mayoría de los pacientes (61,7%) se recuperaron de los eventos de trastornos oculares.

### Alteraciones analíticas

La siguiente tabla muestra las variaciones respecto al inicio surgidas durante el tratamiento en alteraciones analíticas registradas en pacientes tratados con Rozlytrek en los 4 ensayos clínicos.

**Tabla 6 Rozlytrek Variaciones respecto al inicio surgidas durante el tratamiento en alteraciones analíticas clave.**

Alteración analítica <sup>1</sup>	Rozlytrek Grado NCI-CTCAE N = 504 <sup>2</sup>	
	Variación respecto al inicio Todos los grados (%)	Variación desde el valor inicial hasta un grado 3 o 4 (%) <sup>3</sup>
<b>Análisis bioquímico</b>		
Creatinina en sangre elevada	94,8	3,1
Hiperuricemia	50,8	6,8
AST elevada	43,3	3,3
ALT elevada	38,4	3,1
<b>Análisis hematológico</b>		
Cifra de neutrófilos disminuida	27,8	6,3
Hemoglobina disminuida	65,7	9,2

ALT: alanina-transaminasa; AST: aspartato-transaminasa.  
<sup>1</sup> Se basa en el número de pacientes con valores iniciales disponibles y al menos un valor obtenido durante el tratamiento.  
<sup>2</sup> Creatinina en sangre: N = 480; AST: N = 478; ALT: N = 479; hiperuricemia: N = 382; neutrófilos: N = 457; hemoglobina: N = 487.  
<sup>3</sup> Pacientes que presentaron variaciones desde valores iniciales de grado 0-2 hasta valores después del inicio de grado 3 o grado 4 en algún momento.

**Experiencia poscomercialización**  
No procede.

**Interacciones:**

**Efectos del entrectinib sobre otros fármacos**

**Sustratos del CYP**

Considerando los estudios in vitro en microsomas hepáticos humanos, el entrectinib muestra capacidad de inhibición del CYP3A.

Los resultados de estudios in vitro indican que ni el entrectinib ni su principal metabolito activo (M5) inhiben el CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 o CYP2D6 con concentraciones de interés clínico.

Los resultados de estudios in vitro indican que el entrectinib es un inductor débil del CYP3A y del CYP2C8/9.

En un estudio clínico, la administración concomitante de múltiples dosis de entrectinib y midazolam, un prototipo de sustrato del CYP3A, aumentó la exposición sistémica al midazolam en un 50% aproximadamente, lo que indica un efecto inhibitor débil del entrectinib sobre el metabolismo del midazolam (el cociente de medias geométricas [CMG] del  $ABC_{0-\infty}$  (IC90%) con/sin entrectinib fue del 150% [129%; 173%]).

Por consiguiente, no es preciso ajustar la dosis cuando se administre Rozlytrek junto con sustratos del CYP3A.

#### Sustratos de la P-gp

Datos obtenidos in vitro indican que el entrectinib tiene capacidad inhibitora de la P-gp.

En un estudio clínico, la administración concomitante de una dosis oral única de entrectinib con digoxina, un prototipo de sustrato de la P-gp, aumentó la  $C_{máx}$  de la digoxina aproximadamente en un 28% y la exposición global en aproximadamente un 18% (el CMG con/sin entrectinib de la  $C_{máx}$  (IC90%) fue del 128% [98,2%; 167%] y del  $ABC_{0-\infty}$  (IC90%) fue del 118% [106%; 132%]). El aclaramiento renal de la digoxina fue similar cuando se administró sola y cuando se administró junto con entrectinib, lo que indica que el entrectinib tiene un efecto mínimo sobre el aclaramiento renal de la digoxina.

Estos resultados indican que el entrectinib es un inhibidor débil de la P-gp y que no existe ninguna interacción de interés clínico entre la digoxina, como sustrato de la P-gp, y el entrectinib. Por consiguiente, no es preciso ajustar la dosis cuando se administre Rozlytrek junto con sustratos de la P-gp.

#### Sustratos de la BCRP

Al igual que con la P-gp, en estudios in vitro se observó una inhibición leve de la BCRP. Dado que no se observó ninguna interacción de interés clínico con la digoxina, un sustrato de la P-gp, no se prevé que haya interacciones con la BCRP.

No es necesario ajustar la dosis cuando se administre Rozlytrek junto con sustratos de la BCRP.

#### Sustratos de otros transportadores

Datos obtenidos in vitro indican que el entrectinib tiene capacidad inhibitora débil del polipéptido transportador de aniones orgánicos (en inglés: organic aniontransporting polypeptide [OATP]) 1B1 y de la proteína 1 de expulsión de múltiples fármacos y toxinas (en inglés: multidrug and toxin extrusion 1 protein [MATE1]).

### Anticonceptivos orales

Una simulación farmacocinética con base fisiológica de los efectos de la administración concomitante de múltiples dosis orales de entrectinib junto con etinilestradiol, un anticonceptivo oral, predijo la ausencia de interacciones farmacológicas. El CMG con/sin entrectinib del  $ABC_{0-\infty}$  (IC90%) fue del 112% (111%; 113%) y de la  $C_{m\acute{a}x}$  (IC90%) fue del 112% (111%; 113%).

Por tanto, Rozlytrek puede administrarse concomitantemente con anticonceptivos orales.

### Efectos de otros fármacos sobre el entrectinib

Según datos obtenidos in vitro, el CYP3A4 es la principal enzima que interviene en el metabolismo del entrectinib y en la formación de su principal metabolito activo, M5.

### Inductores del CYP3A

La administración concomitante de múltiples dosis orales de rifampicina, un inductor potente del CYP3A, junto con una dosis oral única de entrectinib redujo la exposición sistémica al entrectinib en un 77%. El CMG con/sin rifampicina del  $ABC_{0-\infty}$  (IC90%) fue del 23,3% (18,4%; 29,5%) y de la  $C_{m\acute{a}x}$  (IC90%) fue del 44,4% (35,3%; 55,9%).

Se debe evitar la administración concomitante de Rozlytrek con inductores del CYP3A.

### Inhibidores del CYP3A

La administración concomitante de una dosis oral única de entrectinib con múltiples dosis orales de itraconazol, un inhibidor potente del CYP3A4, aumentó la exposición sistémica al entrectinib en un 500%. El CMG con/sin itraconazol del  $ABC_{0-\infty}$  (IC90%) fue del 604% (454%; 804%) y de la  $C_{m\acute{a}x}$  (IC90%) fue del 173% (137%; 218%).

La administración concomitante de inhibidores potentes o moderados del CYP3A (incluidos, entre otros, los antimicóticos y los antirretrovirales) con Rozlytrek debe evitarse o limitarse a 14 días. Si no puede evitarse el uso concomitante, es necesario ajustar la dosis de Rozlytrek tal como se describe en el apartado Posología y forma de administración.

### Medicamentos que aumentan el pH gástrico

La hidrosolubilidad del entrectinib in vitro depende del pH. En un estudio clínico, la administración de entrectinib con lansoprazol (un inhibidor de la bomba de protones) dio lugar a una disminución del 25% en la exposición sistémica al entrectinib, que carece de interés clínico. El CMG con/sin lansoprazol del  $ABC_{0-\infty}$  (IC90%) fue del 74,5% (64,7%; 85,9%) y de la  $C_{m\acute{a}x}$  (IC90%) fue del 76,5% (67,6%; 86,6%).

Por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis cuando Rozlytrek se administre junto con inhibidores de la bomba de protones u otros fármacos que aumenten el pH gástrico (por ejemplo: antihistamínicos H2 o antiácidos).

**Efecto de transportadores en la disposición (distribución, metabolismo y eliminación) del entrectinib**

Considerando el cociente de concentración en el encéfalo respecto al plasma ( $\geq 0,6$ ) in vivo en el estado de equilibrio en la rata y el perro, así como la ausencia de sensibilidad a un inhibidor de la P-gp in vitro en un ensayo en células que expresaban la P-gp, se considera que el entrectinib es un mal sustrato de la P-gp.

M5 es un sustrato de la P-gp.

El entrectinib no es sustrato de la BCRP, pero M5 sí lo es. Ni el entrectinib ni M5 son sustratos de OATP1B1 o de OATP1B3.

**Vía de administración: Oral**

**Dosificación y Grupo etario:**

**Instrucciones generales**

**Selección de los pacientes**

**Tumores sólidos**

Para seleccionar a los pacientes con tumores sólidos localmente avanzados o metastásicos con fusión de NTRK es necesario emplear un ensayo validado.

Antes de iniciar el tratamiento con Rozlytrek, se debe confirmar que el CPNM presenta fusión de NTRK.

**CPNM**

Para seleccionar a los pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico con reordenamiento de ROS1 es necesario utilizar un ensayo validado. Antes de iniciar el tratamiento con Rozlytrek, se debe confirmar que el CPNM presenta reordenamiento de ROS1.

**Posología**

Las cápsulas duras de Rozlytrek pueden tomarse con o sin alimentos, deben tragarse sin masticarlas, y no deben abrirse ni disolverse.

**Pacientes adultos**

La dosis recomendada de Rozlytrek para los adultos es de 600 mg administrados por vía oral, una vez al día.

### Pacientes pediátricos

La dosis recomendada de Rozlytrek para los pacientes pediátricos que puedan tragar cápsulas es de 300 mg/m<sup>2</sup> por vía oral, una vez al día (v. tabla 1).

Tabla 1: Posología recomendada para los pacientes pediátricos

Superficie corporal (SC)	Dosis administrada una vez al día
0,43-0,50 m <sup>2</sup>	100 mg
0,51-0,80 m <sup>2</sup>	200 mg
0,81-1,10 m <sup>2</sup>	300 mg
1,11-1,50 m <sup>2</sup>	400 mg
≥1,51 m <sup>2</sup>	600 mg

### Duración del tratamiento

Se recomienda que los pacientes sean tratados con Rozlytrek hasta la progresión del cáncer o la aparición de toxicidad inaceptable.

### Dosis diferidas u omitidas

Si se omite una dosis prevista de Rozlytrek, el paciente puede tomarla salvo que falten 12 horas o menos para la siguiente dosis prevista. Si se producen vómitos inmediatamente después de tomar una dosis de Rozlytrek, el paciente puede repetir esa dosis.

### Modificaciones de la dosis

El manejo de los eventos adversos puede requerir la interrupción temporal de la administración, la reducción de la dosis o la retirada del tratamiento con Rozlytrek, de acuerdo con la evaluación que haga el médico prescriptor de la seguridad del paciente o la tolerabilidad.

### Pacientes adultos

En los adultos, la dosis de Rozlytrek puede reducirse hasta en 2 ocasiones en función de la tolerabilidad. En la tabla 2 se presenta una recomendación general para la reducción de la dosis en los pacientes adultos. El tratamiento con Rozlytrek debe retirarse permanentemente si el paciente no tolera una dosis de 200 mg una vez al día.

**Tabla 2: Esquema de reducción de la dosis en pacientes adultos**

Esquema de reducción de la dosis	Nivel de dosis
Dosis inicial	600 mg una vez al día
Primera reducción de la dosis	400 mg una vez al día
Segunda reducción de la dosis	200 mg una vez al día

### Pacientes pediátricos

En la tabla 3 se presenta una recomendación específica para la reducción de la dosis en los pacientes pediátricos. En los pacientes pediátricos, la dosis de Rozlytrek puede reducirse hasta en 2 ocasiones en función de la tolerabilidad.

En algunos pacientes, se necesita un esquema de administración intermitente para conseguir la dosis pediátrica semanal total reducida recomendada. El tratamiento con Rozlytrek debe retirarse permanentemente si el paciente no tolera la dosis reducida más baja.

**Tabla 3: Esquema de reducción de la dosis en pacientes pediátricos**

Dosis inicial administrada una vez al día	Primera reducción de la dosis	Segunda reducción de la dosis
100 mg	100 mg, una vez al día durante 5 días a la semana <sup>*</sup>	100 mg, una vez al día durante 3 días a la semana <sup>**</sup>
200 mg	200 mg, una vez al día durante 5 días a la semana <sup>*</sup>	100 mg, una vez al día durante 5 días a la semana <sup>*</sup>
300 mg	200 mg una vez al día	100 mg una vez al día
400 mg	300 mg una vez al día	200 mg una vez al día durante 5 días a la semana <sup>*</sup>
600 mg	400 mg una vez al día	200 mg una vez al día

<sup>\*</sup> 5 días a la semana: lunes, miércoles, viernes, sábado y domingo.  
<sup>\*\*</sup> 3 días a la semana: lunes, jueves y sábado.

### Modificaciones de la dosis en caso de reacciones adversas específicas

En la tabla 4 se proporcionan recomendaciones sobre las modificaciones de la dosis de Rozlytrek en pacientes adultos y pediátricos que presenten reacciones adversas específicas.

**Tabla 4: Modificaciones de las dosis recomendadas en caso de reacciones adversas específicas en pacientes adultos y pediátricos.**

Reacción adversa	Intensidad*	Modificación de la dosis
Anemia o neutropenia	Grado 3 o grado 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>Suspender la administración de Rozlytrek hasta alcanzar un grado <math>\leq 2</math> o los valores iniciales, luego reanudar el tratamiento con el mismo nivel de dosis o una dosis reducida, según sea necesario desde el punto de vista clínico.</li> </ul>
Trastornos cognitivos	Grado $\geq 2$	<ul style="list-style-type: none"> <li>Suspender la administración de Rozlytrek hasta alcanzar un grado <math>\leq 1</math> o los valores iniciales, luego reanudar el tratamiento con una dosis reducida.</li> <li>Si el evento se repitiese, reducir la dosis de nuevo.</li> <li>En caso de eventos prolongados, intensos o intolerables, retirar el tratamiento según proceda desde el punto de vista clínico.</li> </ul>
Elevación de las transaminasas	Grado 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>Suspender la administración de Rozlytrek hasta alcanzar un grado <math>\leq 1</math> o los valores iniciales.</li> <li>Reanudar la administración con la misma dosis si la resolución tiene lugar en un plazo máximo de 4 semanas.</li> <li>Suspender permanentemente la administración si la reacción adversa no se resuelve en un plazo máximo de 4 semanas.</li> <li>Reanudar la administración con una dosis reducida en caso de eventos de grado 3 recidivantes que se resuelvan en un plazo máximo de 4 semanas.</li> </ul>
	Grado 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>Suspender la administración de Rozlytrek hasta alcanzar un grado <math>\leq 1</math> o los valores iniciales.</li> </ul>

		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reanudar la administración con una dosis reducida si la resolución tiene lugar en un plazo máximo de 4 semanas.</li> <li>• Retirar permanentemente si la reacción adversa no se resuelve en un plazo máximo de 4 semanas.</li> <li>• Retirar permanentemente en caso de eventos de grado 4 recidivantes.</li> </ul>
	Elevación de la concentración de ALT o AST >3 veces por encima del límite superior de la normalidad (LSN) con una elevación de la bilirrubina total >2 veces por encima del LSN en ausencia de colestasis o hemólisis	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Retirar permanentemente Rozlytrek.</li> </ul>
<b>Hiperuricemia</b>	Sintomática o de grado 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Instaurar tratamiento hipouricemiante.</li> <li>• Retirar Rozlytrek hasta que mejoren los signos o síntomas.</li> <li>• Reanudar la administración de Rozlytrek con la misma dosis o una dosis reducida.</li> </ul>
<b>Insuficiencia cardíaca congestiva</b>	Grado 2 o 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Suspender la administración de Rozlytrek hasta alcanzar un grado <math>\leq 1</math>.</li> <li>• Reanudar la administración con una dosis reducida.</li> </ul>
	Grado 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Suspender la administración de Rozlytrek hasta alcanzar un grado <math>\leq 1</math>.</li> <li>• Reanudar la administración con una dosis reducida o retirar, según proceda desde el punto de vista clínico.</li> </ul>
<b>Prolongación del intervalo QT</b>	QTc de 481-500 ms	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Suspender la administración de Rozlytrek hasta alcanzar el valor inicial.</li> <li>• Reanudar la administración con la misma dosis.</li> </ul>
	QTc >500 ms	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Suspender la administración de Rozlytrek hasta que el</li> </ul>

Página 176 de 727

Acta No. 14 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

		<p>intervalo QTc recupere el valor inicial.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Reanudar la administración con la misma dosis si se identifican y corrigen otros factores que puedan producir una prolongación del intervalo QT.</li> <li>• Reanudar la administración con una dosis reducida si no se identifican otros factores que puedan producir una prolongación del intervalo QT.</li> </ul>
	<p>Taquicardia ventricular en entorchado (<i>torsades de pointes</i>); taquicardia ventricular polimórfica; signos o síntomas de arritmia grave</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Retirar permanentemente Rozlytrek.</li> </ul>
<p>Otras reacciones adversas de trascendencia clínica</p>	<p>Grado 3 o 4</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Suspender la administración de Rozlytrek hasta que la reacción adversa se resuelva o hasta alcanzar un grado 1 o los valores iniciales.</li> <li>• Reanudar la administración con la misma dosis o una dosis reducida si la resolución tiene lugar en un plazo máximo de 4 semanas.</li> <li>• Considerar la retirada permanente si la reacción adversa no se resuelve en un plazo máximo de 4 semanas.</li> <li>• Retirar permanentemente en caso de eventos de grado 4 recidivantes.</li> </ul>
<p>* La intensidad se define conforme a los Criterios comunes de terminología para eventos adversos (en inglés: <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>) del Instituto Nacional del Cáncer (del inglés, National Cancer Institute) de los EE.UU. (NCI-CTCAE).</p>		

## Modificaciones de la dosis para interacciones farmacológicas específicas

### Inhibidores potentes o moderados del CYP3A administrados concomitantemente

### **Pacientes adultos**

**El uso concomitante de inhibidores potentes o moderados del CYP3A y de Rozlytrek en adultos se debe evitar o limitar a 14 días o menos. Si no se puede evitar el uso concomitante de inhibidores potentes o moderados del CYP3A, se debe reducir la dosis de Rozlytrek hasta una dosis de 100 mg una vez al día en el caso de los inhibidores potentes del CYP3A y hasta una dosis de 200 mg una vez al día en el caso de los inhibidores moderados del CYP3A.**

**Después de retirar los inhibidores potentes o moderados del CYP3A administrados concomitantemente, se puede reanudar el tratamiento con Rozlytrek en la dosis que se tomaba antes de iniciar el tratamiento con el inhibidor potente o moderado del CYP3A. En el caso de los inhibidores del CYP3A4 con una semivida prolongada, puede ser necesario un periodo de reposo farmacológico.**

### **Pacientes pediátricos**

**Se debe evitar el uso concomitante de inhibidores potentes o moderados del CYP3A y de Rozlytrek en los pacientes pediátricos.**

#### **Inductores del CYP3A administrados concomitantemente**

**Se debe evitar la administración concomitante de inductores del CYP3A y de Rozlytrek en pacientes adultos y pediátricos.**

### **Pautas posológicas especiales**

#### **Uso en pediatría**

**Los pacientes pediátricos han de ser capaces de tragar sin masticar las cápsulas de Rozlytrek. La posología en los pacientes se basa en la superficie corporal (mg/m<sup>2</sup>), con una dosis diaria máxima de 600 mg (véase la posología en pacientes pediátricos en la tabla 1).**

#### **Uso en geriatría**

**No es necesario ajustar la dosis de Rozlytrek en pacientes  $\geq 65$  años.**

#### **Disfunción renal**

**No es necesario ajustar la dosis en pacientes con disfunción renal leve o moderada. No se han estudiado la seguridad ni la eficacia de Rozlytrek en pacientes con disfunción renal grave. Sin embargo, dado que la eliminación del entrectinib por vía renal es insignificante, no es necesario ajustar la dosis en caso de disfunción renal grave.**

#### **Disfunción hepática**

**No se han estudiado la seguridad ni la eficacia de Rozlytrek en pacientes con disfunción hepática.**

**Otras poblaciones especiales de pacientes**

**Etnias**

**No es necesario ajustar la dosis en los pacientes de diferentes etnias**

**Condición de venta: Venta con fórmula médica**

**Norma farmacológica: 6.0.0.0.N10**

**La Sala recomienda Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el Decreto 2085 de 2002.**

**Así mismo, la Sala recomienda aprobar el Inserto allegado mediante radicado No. 20211200446 y la Información para prescribir allegado mediante radicado No. 20211200446.**

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

**Aprobado PGR versión 2 del producto ROZLYTREK . Se solicita informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.**

**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.**

### **3.1.2 Medicamentos biológicos**

#### **3.1.2.1. SOGROYA® 5MG/1.5ML)**

Expediente : 20240251  
Radicado : 20221240767  
Fecha : 23/11/2022  
Interesado : Novo Nordisk Colombia S.A.S

Composición:

Página 179 de 727

Acta No. 14 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Cada ml de solución contiene 3.3 mg de Somapacitán.

Forma farmacéutica: solución para inyección

Indicaciones:

Sogroya® está indicado

Como reemplazo de la hormona del crecimiento (GH, por sus siglas en inglés) endógena en pacientes pediátricos con retraso en el crecimiento debido a deficiencia de la hormona del crecimiento (GHD, por sus siglas en inglés). Como reemplazo de la hormona del crecimiento endógena en adultos con deficiencia de la hormona del crecimiento (AGHD, por sus siglas en inglés).

Contraindicaciones:

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

No se debe usar somapacitán cuando se tenga evidencia de un tumor activo. Los tumores intracraneales deben estar inactivos y debe completarse el tratamiento antitumoral antes de comenzar la terapia con somapacitán. Se debe interrumpir el tratamiento si hay indicios de crecimiento tumoral.

Somapacitán no debe usarse para la promoción del crecimiento longitudinal en niños con epífisis cerradas.

(Adultos) Los pacientes con enfermedad crítica aguda que presenten complicaciones después de una cirugía a corazón abierto, cirugía abdominal, traumatismo accidental múltiple, insuficiencia respiratoria aguda o afecciones similares no deben ser tratados con somapacitán..

Precauciones y advertencias:

Trazabilidad

Con el objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Insuficiencia adrenocortical

Los pacientes que reciben terapia con hormona del crecimiento que tienen, o están en riesgo de tener, deficiencia de hormonas hipofisarias, pueden reducir los niveles séricos de cortisol y/o de desenmascarar el hipoadrenalismo central (secundario). Además, los pacientes tratados con reemplazo con glucocorticoides para hipoadrenalismo previamente diagnosticado pueden requerir un aumento en sus dosis de mantenimiento o de estrés después del inicio del tratamiento

con hormona del crecimiento. Se debe supervisar a los pacientes para detectar la reducción de los niveles de cortisol en suero y/o la necesidad de aumentar la dosis de glucocorticoides en aquellos con hipoadrenalismo conocido.

### Función tiroidea

La hormona del crecimiento aumenta la conversión extratiroidea de T4 a T3 y puede, como tal, desenmascarar un hipotiroidismo incipiente. Dado que el hipotiroidismo interfiere con la respuesta a la terapia con hormona del crecimiento, los pacientes se deben someter a un análisis de la función tiroidea de forma regular y deben recibir terapia de reemplazo con hormona tiroidea cuando se indique.

### Trastorno en el metabolismo de la glucosa

El tratamiento con hormona del crecimiento puede disminuir la sensibilidad a la insulina, especialmente en dosis más altas en los pacientes susceptibles y, por lo tanto, puede producirse hiperglucemia en sujetos con capacidad secretora inadecuada de insulina. Como resultado, se pueden desenmascarar una intolerancia a la glucosa y diabetes mellitus manifiesta no diagnosticadas previamente durante el tratamiento con hormona del crecimiento. Por consiguiente, se deben controlar periódicamente los niveles de glucosa en todos los pacientes tratados con hormona del crecimiento, especialmente en aquellos con factores de riesgo de diabetes mellitus, como obesidad o antecedentes familiares de diabetes mellitus. Los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 o tipo 2 preexistente o con alteración de la tolerancia a la glucosa deben ser monitorizados estrechamente durante la terapia con hormona del crecimiento. Las dosis de medicamentos antihiper glucémicos (es decir, insulina o agentes orales) pueden requerir un ajuste cuando se inicia la terapia con hormona del crecimiento en estos pacientes.

### Neoplasias

No hay evidencia de aumento del riesgo de nuevos cánceres primarios en adultos tratados con hormona del crecimiento.

En pacientes con remisión completa de enfermedad maligna o tumores de la glándula hipófisis, el tratamiento con hormona del crecimiento no se ha asociado a una mayor tasa de recidiva.

Los pacientes que hayan logrado remisión completa de la enfermedad maligna o tumores de la glándula hipófisis deben ser objeto de seguimiento estrecho para detectar recidiva después del inicio de la terapia con hormona del crecimiento.

El tratamiento con hormona del crecimiento debe interrumpirse en caso de cualquier aparición o reaparición de neoplasia maligna.

Se ha observado un ligero aumento general de segundas neoplasias en los supervivientes de cáncer infantil tratados con hormona del crecimiento; los más frecuentes son los tumores intracraneales. El factor de riesgo dominante de las segundas neoplasias parece ser exposición previa a radiación.

### Hipertensión intracraneal benigna

En caso de dolor de cabeza intenso o recurrente, síntomas visuales, náuseas y/o vómitos, se recomienda realizar una fundoscopia para evaluar si hay un papiledema. Si se confirma el papiledema, se debe considerar un diagnóstico de hipertensión intracraneal benigna y, si corresponde, se debe interrumpir el tratamiento con hormona del crecimiento.

Actualmente no hay evidencia suficiente para guiar la toma de decisiones clínicas en pacientes con hipertensión intracraneal resuelta. Si se reinicia el tratamiento con hormona del crecimiento, es necesario controlar detenidamente los síntomas de hipertensión intracraneal.

### Lipohipertrofia

Cuando somapacitán se administra en el mismo lugar durante un largo período de tiempo, puede producirse lipohipertrofia. La zona de la inyección debe rotarse para reducir los riesgos.

### Adultos

#### Reemplazo de estrógeno oral

El estrógeno oral influye en la respuesta del IGF-I a la hormona del crecimiento, incluido somapacitán.

Las mujeres que toman cualquier forma de reemplazo oral de estrógenos deben considerar cambiar la vía de administración del estrógeno (por ejemplo, productos hormonales transdérmicos, vaginales). Si una mujer está comenzando el tratamiento con somapacitán por vía oral, pueden ser necesarias dosis iniciales más altas y un período de ajuste posológico más largo.

Si una mujer que toma somapacitán comienza con estrógenos orales, es posible que deba aumentarse la dosis de somapacitán para mantener los niveles séricos de IGF-I dentro del rango normal para la edad. Por el contrario, si una mujer que recibe somapacitán interrumpe la terapia de reemplazo con estrógenos orales puede ser necesario reducir la dosis de somapacitán para evitar un exceso de somapacitán y/o efectos indeseables.

#### Reacciones adversas:

Las reacciones adversas medicamentosas (RAM) mencionadas en esta sección se consideran esperadas con somapacitán.

### GHD en niños

#### Resumen del perfil de seguridad

En pacientes pediátricos, las RAM son (en orden decreciente) dolor de cabeza (12 %), hipotiroidismo (5 %), reacciones en la zona de la inyección (5 %), edema periférico (3 %) artralgia (2 %), hiperglucemia (2 %), fatiga (2 %) e insuficiencia adrenocortical (1,5 %).

En general, las RAM no fueron serias y fueron de intensidad leve y generalmente transitorias.

#### RAM de estudios clínicos

Las RAM enumeradas a continuación se basan en los datos de seguridad de un estudio clínico pivotal de fase 3 en curso (de 52 semanas) en pacientes pediátricos con GHD y en reacciones adversas consideradas como un efecto de clase del tratamiento con somapacitán. Las frecuencias de las RAM se han calculado en función de las frecuencias del estudio pivotal de fase 3.

Las RAM figuran en la lista según la clase de órgano, aparato o sistema de MedDRA y la frecuencia definidas como:

muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1000$ );  
muy raras ( $< 1/10.000$ ).

Tabla 2: Reacciones adversas en estudios clínicos fase 3 (GHD)

Clasificación por órganos, aparatos y sistemas del MedDRA	Muy frecuentes	Frecuentes
Trastornos endocrinos		Hipotiroidismo Insuficiencia adrenocortical
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Hiper glucemia
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo/		Artralgia
Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración		Edema periférico Reacciones en la zona de la inyección Fatiga

#### Descripción de RAM seleccionadas

- El dolor de cabeza se observó con mucha frecuencia (12 %). Casi todos los casos fueron de intensidad leve, y la mayoría de los casos se recuperaron.

- El edema periférico se observó con frecuencia (3 %). Todos los casos fueron de intensidad leve y todos los casos se recuperaron.
- Se observó hipotiroidismo con frecuencia (5 %). Casi todos los casos fueron de intensidad leve, y el hipotiroidismo no se recuperó espontáneamente.. Se observaron con frecuencia reacciones en la zona de la inyección (5 %). Todos los casos fueron de intensidad leve y la mayoría de los casos se recuperaron luego de cortos períodos. Las reacciones en la zona de la inyección fueron moretones (1,5 %), dolor (1,5 %), hematomas (1,5 %) e hinchazón (0,8 %).

GHD en adultos

Resumen del perfil de seguridad

En adultos, las RAM son (en orden decreciente) dolor de cabeza (12 %), artralgia (7 %), fatiga (6 %) edema periférico (4 %), insuficiencia adrenocortical (3 %), astenia (3 %), parestesia (2 %), hipotiroidismo (1,8 %), reacciones en la zona de la inyección (1 %), hiperglucemia (1 %), síndrome del túnel del carpo (0,9 %) y lipohipertrofia (0,4 %).

En general, las RAM no fueron serias y fueron de intensidad leve o moderada.

RAM de estudios clínicos

Las RAM enumeradas a continuación se basan en los datos de seguridad recopilados de tres estudios de fase 3 completados en pacientes con AGHD. Las frecuencias de las RAM se han calculado en función de las frecuencias agrupadas del estudio fundamental de fase 3a. Las RAM figuran en la lista según la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA y la frecuencia definidas como:

muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1000$ );  
muy raras ( $< 1/10.000$ ).

Tabla 3: Reacciones adversas en estudios clínicos fase 3 (AGHD)

Clasificación por órganos, aparatos o sistemas del MedDRA	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
Trastornos endocrinos		Hipotiroidismo Insuficiencia adrenocortical	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Hiperglucemia	
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	Parestesia	Síndrome del túnel del carpo
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Lipohipertrofia
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo/		Artralgia	
Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración		Edema periférico Fatiga Astenia Reacciones en la zona de la inyección	

#### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

- El dolor de cabeza se observó con mucha frecuencia (12 %). Casi la mitad de los casos fueron de intensidad leve y casi todos los casos fueron transitorios y se recuperaron.
- Se observó con frecuencia fatiga y astenia (debilidad) (6 % y 3 %, respectivamente). La mayoría de los casos fueron de intensidad leve y la mayoría de los casos se recuperaron.
- El edema periférico se observó con frecuencia (4 %). Todos los casos fueron de intensidad leve o moderada y la mayoría de los casos se recuperaron. Los pacientes con deficiencia de hormona del crecimiento se caracterizan por déficit de volumen extracelular. Cuando se inicia el tratamiento con productos de hormona del crecimiento, este déficit se corrige y se produce edema periférico, y puede producirse un ligero aumento de peso. Esto suele ser dependiente de la dosis y transitorio.
- Se observó con frecuencia insuficiencia adrenocortical (3 %). La mayoría de los casos fueron de intensidad

leve o moderada y la mayoría de los casos se recuperaron.

- Se observó hiperglucemia con frecuencia (1 %). Todos los casos fueron de intensidad leve y todos los casos fueron transitorios y se recuperaron. Se observó lipohipertrofia en el lugar de la inyección con poca frecuencia (0,4 %). En el caso único observado, el evento adverso fue de intensidad leve, no serio, transitorio y se recuperó después del cambio en el lugar de la inyección.

Interacciones:

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Fármacos metabolizados por el citocromo P450

Los datos de un estudio de interacción realizado en adultos con deficiencia de hormona del crecimiento indican que la administración de la hormona del crecimiento puede aumentar el aclaramiento de compuestos conocidos por ser metabolizados por las isoenzimas del citocromo P450. El aclaramiento de compuestos metabolizados por el citocromo P450 (p. ej., esteroides sexuales, corticoesteroides, anticonvulsivantes y ciclosporina) puede aumentarse especialmente,

lo que resulta en niveles plasmáticos más bajos de estos compuestos. Se desconoce la relevancia clínica de esto.

Glucocorticoides

La hormona del crecimiento disminuye la conversión de cortisona a cortisol y puede desenmascarar un hipoadrenalismo central no descubierto previamente o hacer que las dosis de reemplazo de glucocorticoides bajas sean ineficaces.

Medicamentos antihiperoglucémicos

El tratamiento antihiperoglucémico, incluida la insulina, puede requerir un ajuste de la dosis en caso de administración concomitante de somapacitán, ya que este puede disminuir la sensibilidad a la insulina.

Otras

Los efectos metabólicos de la hormona del crecimiento también pueden verse influidos por el tratamiento concomitante con otras hormonas, p. ej., testosterona y hormonas tiroideas.

Adultos

Reemplazo de estrógeno oral

En las mujeres con reemplazo de estrógeno oral, puede ser necesario administrar una dosis más alta de somapacitán para alcanzar el objetivo del tratamiento.

Página 186 de 727

Acta No. 14 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Posología y método de administración

Posología

El tratamiento con somapacitán debe ser iniciado y supervisado por médicos debidamente calificados y con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de pacientes con la condición para la que está indicado somapacitán (p. ej., endocrinólogos).

Tabla 1: Recomendaciones de dosis

<b>GHD en niños</b>	<b>Dosis recomendada</b>
Pacientes sin tratamiento previo y pacientes que cambiaron de otros productos de hormona del crecimiento	0,16 mg/kg/semana
<b>GHD en adultos</b>	<b>Dosis inicial recomendada</b>
<b>Pacientes sin tratamiento previo</b>	
Adultos (de 18 a menos de 60 años)	1,5 mg/semana
Mujeres con terapia de estrógenos orales (independientemente de la edad)	2 mg/semana
Pacientes de edad avanzada (60 años o más)	1 mg/semana
<b>Pacientes que se cambian de un tratamiento diario de GH</b>	
Adultos (de 18 a menos de 60 años)	2 mg/semana
Mujeres con terapia de estrógenos orales (independientemente de la edad)	4 mg/semana
Pacientes de edad avanzada (60 años o más)	1,5 mg/semana

GHD en niños:

Individualizar y ajustar la dosis en función de la respuesta.

Cuando persiste la GHD después de completarse el crecimiento, se debe continuar el tratamiento con hormona del crecimiento para lograr un desarrollo somático completo en adultos, incluyendo masa corporal magra y acumulación mineral ósea (para orientación sobre la administración de dosis, consulte la dosis para adultos en la Tabla 1).

GHD en adultos:

Ajuste de la dosis:

La dosis de somapacitán debe ajustarse individualmente para cada paciente. Se recomienda aumentar la dosis gradualmente con intervalos de 2 a 4 semanas en incrementos de 0,5 mg a 1,5 mg en función de la respuesta clínica y las reacciones adversas experimentadas por los pacientes, hasta una dosis de 8 mg de somapacitán a la semana.

Los niveles de factor de crecimiento similar a la insulina tipo I (IGF-I, por sus siglas en inglés) (extraídos de 3 a 4 días después de la administración) se pueden utilizar como guía para el ajuste de la dosis. La titulación de la dosis debe individualizarse y el objetivo es que la puntuación de desviación estándar (SDS, por sus siglas en inglés) del IGF-I se encuentre en la mitad superior del rango normal sin exceder 2 SDS.

Evaluación del tratamiento

Si se utiliza la IGF-I SDS como biomarcador para el ajuste de la dosis, el objetivo es alcanzar los niveles de IGF-I SDS dentro del rango de referencia superior ajustado a la edad (rango de referencia superior IGF-I SDS: 0 y +2) en los 12 meses de ajuste de la dosis.

Durante el tratamiento de mantenimiento con somapacitán, se debe considerar la evaluación de la eficacia y la seguridad en intervalos de 6 a 12 meses aproximadamente, y se pueden evaluar mediante análisis bioquímicos (niveles de IGF-I, glucosa y lípidos), composición corporal e índice de masa corporal.

Dosis de mantenimiento

La dosis de mantenimiento varía de una persona a otra y entre los pacientes de sexo masculino y femenino. La dosis media de mantenimiento de somapacitán observada en los estudios clínicos de fase 3 fue de 2,4 mg/semana.

Cambio de otros productos de hormona del crecimiento

El cambio de un paciente de otro tipo o marca de hormona del crecimiento debe ser realizado por un médico con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la deficiencia de hormona del crecimiento.

Se recomienda a los pacientes que cambian de una hormona del crecimiento humana semanal a somapacitán una vez a la semana que continúen con su esquema de administración una vez a la semana.

Los pacientes que cambian de hormona del crecimiento humana diaria a somapacitán una vez a la semana deben elegir el día preferido para la dosis semanal e interrumpir la dosis final del tratamiento diario el día anterior a administrar la primera dosis de somapacitán una vez a la semana.

### Flexibilidad en el horario de administración

El día de la inyección semanal puede cambiarse siempre que el tiempo entre dos dosis sea de, al menos, 4 días (96 horas). Después de seleccionar un nuevo día de administración de la dosis, se debe continuar con la administración de la dosis una vez a la semana.

En ocasiones, cuando no sea posible la administración en el día programado, se puede administrar somapacitán una vez a la semana hasta 2 días antes o 3 días después del día de administración semanal programado, siempre que el tiempo entre dos dosis sea de, al menos, 4 días (96 horas). La administración una vez a la semana para la siguiente dosis podrá reanudarse en el día de administración programado habitualmente.

### Población especial

#### Pacientes de edad avanzada (60 años o más)

Por lo general, pueden ser necesarias dosis más bajas de somapacitán en pacientes de edad avanzada. Para obtener más información.

#### Sexo

Adultos: Las mujeres pueden requerir dosis más altas que los hombres, y los hombres muestran un aumento de la sensibilidad del IGF-1 con el tiempo. Esto significa que existe un riesgo de que las mujeres, especialmente las que reciben el reemplazo de estrógeno oral, estén subtratadas y que los hombres estén sobretratados. En las mujeres que utilizan reemplazo de estrógenos orales, se debe considerar cambiar la vía de administración del estrógeno (p. ej., transdérmico, vaginal).

#### Raza y origen étnico

No es necesario un ajuste de dosis según la raza. No se investigó el origen étnico (hispano o latino 4,5 % [15 sujetos recibieron somapacitán]) debido al pequeño tamaño de la muestra en el programa de desarrollo.

#### Pacientes con insuficiencia renal

Adultos: No es necesario un ajuste de dosis inicial en pacientes con insuficiencia renal. Los pacientes con insuficiencia renal pueden necesitar dosis más bajas de somapacitán, pero dado que la dosis de somapacitán se ajusta individualmente según la necesidad de cada paciente, no es necesario ningún otro ajuste de la dosis.

Somapacitán no se ha estudiado en pacientes pediátricos con insuficiencia renal.

#### Pacientes con insuficiencia hepática

Adultos: No es necesario un ajuste de dosis inicial en pacientes con insuficiencia hepática. Los pacientes con insuficiencia hepática moderada pueden necesitar dosis más altas de somapacitán, pero dado que la dosis de somapacitán se ajusta individualmente según la necesidad de cada paciente, no es necesario ningún otro ajuste de la dosis. No se dispone de información sobre el uso de somapacitán en pacientes con insuficiencia hepática severa. Se debe tener precaución al tratar a estos pacientes con somapacitán. Somapacitán no se ha estudiado en pacientes pediátricos con insuficiencia hepática.

Condición de venta: Venta con fórmula médica  
Uso institucional

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos con el fin de continuar con el proceso de obtención de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto CCDS v4.0 allegado mediante radicado No. 20221240767
- IPP CCDS v4.0 allegado mediante radicado No. 20221240767
- Instructivo de uso CCDS v4.0 allegado mediante radicado No. 20221240767

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad los cuales se relacionarán y detallarán en el acto administrativo.

Así mismo, se solicita al titular allegar el documento de resumen de PGR con la estructura tal y como se menciona en el numeral 5.6 del anexo técnico de la resolución 213 de 2022 en idioma español para su posterior publicación.

### 3.1.2.2. SOGROYA® 10 MG/1.5ML)

Expediente : 20240263  
Radicado : 20221241114  
Fecha : 23/11/2022  
Interesado : Novo Nordisk Colombia S.A.S

Composición:

Cada ml de solución contiene 6.6 mg de Somapacitán.

Forma farmacéutica: solución para inyección

Indicaciones:

Sogroya® está indicado

Como reemplazo de la hormona del crecimiento (GH, por sus siglas en inglés) endógena en pacientes pediátricos con retraso en el crecimiento debido a deficiencia de la hormona del crecimiento (GHD, por sus siglas en inglés). Como reemplazo de la hormona del crecimiento endógena en adultos con deficiencia de la hormona del crecimiento (AGHD, por sus siglas en inglés).

Contraindicaciones:

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

No se debe usar somapacitán cuando se tenga evidencia de un tumor activo. Los tumores intracraneales deben estar inactivos y debe completarse el tratamiento antitumoral antes de comenzar la terapia con somapacitán. Se debe interrumpir el tratamiento si hay indicios de crecimiento tumoral.

Somapacitán no debe usarse para la promoción del crecimiento longitudinal en niños con epífisis cerradas.

(Adultos) Los pacientes con enfermedad crítica aguda que presenten complicaciones después de una cirugía a corazón abierto, cirugía abdominal, traumatismo accidental múltiple, insuficiencia respiratoria aguda o afecciones similares no deben ser tratados con somapacitán.

Precauciones y advertencias:

Trazabilidad

Con el objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Insuficiencia adrenocortical

Los pacientes que reciben terapia con hormona del crecimiento que tienen, o están en riesgo de tener, deficiencia de hormonas hipofisarias, pueden reducir los niveles séricos de cortisol y/o de desenmascarar el hipoadrenalismo central (secundario). Además, los pacientes tratados con reemplazo con glucocorticoides para hipoadrenalismo previamente diagnosticado pueden requerir un aumento en sus dosis de mantenimiento o de estrés después del inicio del tratamiento

con hormona del crecimiento. Se debe supervisar a los pacientes para detectar la reducción de los niveles de cortisol en suero y/o la necesidad de aumentar la dosis de glucocorticoides en aquellos con hipoadrenalismo conocido.

#### Función tiroidea

La hormona del crecimiento aumenta la conversión extratiroidea de T4 a T3 y puede, como tal, desenmascarar un hipotiroidismo incipiente. Dado que el hipotiroidismo interfiere con la respuesta a la terapia con hormona del crecimiento, los pacientes se deben someter a un análisis de la función tiroidea de forma regular y deben recibir terapia de reemplazo con hormona tiroidea cuando se indique.

#### Trastorno en el metabolismo de la glucosa

El tratamiento con hormona del crecimiento puede disminuir la sensibilidad a la insulina, especialmente en dosis más altas en los pacientes susceptibles y, por lo tanto, puede producirse hiperglucemia en sujetos con capacidad secretora inadecuada de insulina. Como resultado, se pueden desenmascarar una intolerancia a la glucosa y diabetes mellitus manifiesta no diagnosticadas previamente durante el tratamiento con hormona del crecimiento. Por consiguiente, se deben controlar periódicamente los niveles de glucosa en todos los pacientes tratados con hormona del crecimiento, especialmente en aquellos con factores de riesgo de diabetes mellitus, como obesidad o antecedentes familiares de diabetes mellitus. Los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 o tipo 2 preexistente o con alteración de la tolerancia a la glucosa deben ser monitorizados estrechamente durante la terapia con hormona del crecimiento. Las dosis de medicamentos antihiper glucémicos (es decir, insulina o agentes orales) pueden requerir un ajuste cuando se inicia la terapia con hormona del crecimiento en estos pacientes.

#### Neoplasias

No hay evidencia de aumento del riesgo de nuevos cánceres primarios en adultos tratados con hormona del crecimiento.

En pacientes con remisión completa de enfermedad maligna o tumores de la glándula hipófisis, el tratamiento con hormona del crecimiento no se ha asociado a una mayor tasa de recidiva.

Los pacientes que hayan logrado remisión completa de la enfermedad maligna o tumores de la glándula hipófisis deben ser objeto de seguimiento estrecho para detectar recidiva después del inicio de la terapia con hormona del crecimiento.

El tratamiento con hormona del crecimiento debe interrumpirse en caso de cualquier aparición o reaparición de neoplasia maligna.

Se ha observado un ligero aumento general de segundas neoplasias en los supervivientes de cáncer infantil tratados con hormona del crecimiento; los más frecuentes son los tumores intracraneales. El factor de riesgo dominante de las segundas neoplasias parece ser exposición previa a radiación.

### Hipertensión intracraneal benigna

En caso de dolor de cabeza intenso o recurrente, síntomas visuales, náuseas y/o vómitos, se recomienda realizar una fundoscopia para evaluar si hay un papiledema. Si se confirma el papiledema, se debe considerar un diagnóstico de hipertensión intracraneal benigna y, si corresponde, se debe interrumpir el tratamiento con hormona del crecimiento.

Actualmente no hay evidencia suficiente para guiar la toma de decisiones clínicas en pacientes con hipertensión intracraneal resuelta. Si se reinicia el tratamiento con hormona del crecimiento, es necesario controlar detenidamente los síntomas de hipertensión intracraneal.

### Lipohipertrofia

Cuando somapacitán se administra en el mismo lugar durante un largo período de tiempo, puede producirse lipohipertrofia. La zona de la inyección debe rotarse para reducir los riesgos.

### Adultos

#### Reemplazo de estrógeno oral

El estrógeno oral influye en la respuesta del IGF-I a la hormona del crecimiento, incluido somapacitán.

Las mujeres que toman cualquier forma de reemplazo oral de estrógenos deben considerar cambiar la vía de administración del estrógeno (por ejemplo, productos hormonales transdérmicos, vaginales). Si una mujer está comenzando el tratamiento con somapacitán por vía oral, pueden ser necesarias dosis iniciales más altas y un período de ajuste posológico más largo.

Si una mujer que toma somapacitán comienza con estrógenos orales, es posible que deba aumentarse la dosis de somapacitán para mantener los niveles séricos de IGF-I dentro del rango normal para la edad. Por el contrario, si una mujer que recibe somapacitán interrumpe la terapia de reemplazo con estrógenos orales puede ser necesario reducir la dosis de somapacitán para evitar un exceso de somapacitán y/o efectos indeseables.

#### Reacciones adversas:

Las reacciones adversas medicamentosas (RAM) mencionadas en esta sección se consideran esperadas con somapacitán.

### GHD en niños

#### Resumen del perfil de seguridad

En pacientes pediátricos, las RAM son (en orden decreciente) dolor de cabeza (12 %), hipotiroidismo (5 %), reacciones en la zona de la inyección (5 %), edema periférico (3 %) artralgia (2 %), hiperglucemia (2 %), fatiga (2 %) e insuficiencia adrenocortical (1,5 %).

En general, las RAM no fueron serias y fueron de intensidad leve y generalmente transitorias.

#### RAM de estudios clínicos

Las RAM enumeradas a continuación se basan en los datos de seguridad de un estudio clínico pivotal de fase 3 en curso (de 52 semanas) en pacientes pediátricos con GHD y en reacciones adversas consideradas como un efecto de clase del tratamiento con somapacitán. Las frecuencias de las RAM se han calculado en función de las frecuencias del estudio pivotal de fase 3.

Las RAM figuran en la lista según la clase de órgano, aparato o sistema de MedDRA y la frecuencia definidas como:

muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1000$ );  
muy raras ( $< 1/10.000$ ).

Tabla 2: Reacciones adversas en estudios clínicos fase 3 (GHD)

Clasificación por órganos, aparatos y sistemas del MedDRA	Muy frecuentes	Frecuentes
Trastornos endocrinos		Hipotiroidismo Insuficiencia adrenocortical
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Hiper glucemia
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo/		Artralgia
Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración		Edema periférico Reacciones en la zona de la inyección Fatiga

#### Descripción de RAM seleccionadas

- El dolor de cabeza se observó con mucha frecuencia (12 %). Casi todos los casos fueron de intensidad leve, y la mayoría de los casos se recuperaron.

- El edema periférico se observó con frecuencia (3 %). Todos los casos fueron de intensidad leve y todos los casos se recuperaron.
- Se observó hipotiroidismo con frecuencia (5 %). Casi todos los casos fueron de intensidad leve, y el hipotiroidismo no se recuperó espontáneamente.. Se observaron con frecuencia reacciones en la zona de la inyección (5 %). Todos los casos fueron de intensidad leve y la mayoría de los casos se recuperaron luego de cortos períodos. Las reacciones en la zona de la inyección fueron moretones (1,5 %), dolor (1,5 %), hematomas (1,5 %) e hinchazón (0,8 %).

GHD en adultos

Resumen del perfil de seguridad

En adultos, las RAM son (en orden decreciente) dolor de cabeza (12 %), artralgia (7 %), fatiga (6 %) edema periférico (4 %), insuficiencia adrenocortical (3 %), astenia (3 %), parestesia (2 %), hipotiroidismo (1,8 %), reacciones en la zona de la inyección (1 %), hiperglucemia (1 %), síndrome del túnel del carpo (0,9 %) y lipohipertrofia (0,4 %).

En general, las RAM no fueron serias y fueron de intensidad leve o moderada.

RAM de estudios clínicos

Las RAM enumeradas a continuación se basan en los datos de seguridad recopilados de tres estudios de fase 3 completados en pacientes con AGHD. Las frecuencias de las RAM se han calculado en función de las frecuencias agrupadas del estudio fundamental de fase 3a. Las RAM figuran en la lista según la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA y la frecuencia definidas como:

muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1000$ );  
muy raras ( $< 1/10.000$ ).

Tabla 3: Reacciones adversas en estudios clínicos fase 3 (AGHD)

Clasificación por órganos, aparatos o sistemas del MedDRA	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
Trastornos endocrinos		Hipotiroidismo Insuficiencia adrenocortical	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Hiperglucemia	
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	Parestesia	Síndrome del túnel del carpo
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Lipohipertrofia
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo/		Artralgia	
Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración		Edema periférico Fatiga Astenia Reacciones en la zona de la inyección	

#### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

- El dolor de cabeza se observó con mucha frecuencia (12 %). Casi la mitad de los casos fueron de intensidad leve y casi todos los casos fueron transitorios y se recuperaron.
- Se observó con frecuencia fatiga y astenia (debilidad) (6 % y 3 %, respectivamente). La mayoría de los casos fueron de intensidad leve y la mayoría de los casos se recuperaron.
- El edema periférico se observó con frecuencia (4 %). Todos los casos fueron de intensidad leve o moderada y la mayoría de los casos se recuperaron. Los pacientes con deficiencia de hormona del crecimiento se caracterizan por déficit de volumen extracelular. Cuando se inicia el tratamiento con productos de hormona del crecimiento, este déficit se corrige y se produce edema periférico, y puede producirse un ligero aumento de peso. Esto suele ser dependiente de la dosis y transitorio.
- Se observó con frecuencia insuficiencia adrenocortical (3 %). La mayoría de los casos fueron de intensidad

leve o moderada y la mayoría de los casos se recuperaron.

- Se observó hiperglucemia con frecuencia (1 %). Todos los casos fueron de intensidad leve y todos los casos fueron transitorios y se recuperaron. Se observó lipohipertrofia en el lugar de la inyección con poca frecuencia (0,4 %). En el caso único observado, el evento adverso fue de intensidad leve, no serio, transitorio y se recuperó después del cambio en el lugar de la inyección.

Interacciones:

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Fármacos metabolizados por el citocromo P450

Los datos de un estudio de interacción realizado en adultos con deficiencia de hormona del crecimiento indican que la administración de la hormona del crecimiento puede aumentar el aclaramiento de compuestos conocidos por ser metabolizados por las isoenzimas del citocromo P450. El aclaramiento de compuestos metabolizados por el citocromo P450 (p. ej., esteroides sexuales, corticoesteroides, anticonvulsivantes y ciclosporina) puede aumentarse especialmente,

lo que resulta en niveles plasmáticos más bajos de estos compuestos. Se desconoce la relevancia clínica de esto.

Glucocorticoides

La hormona del crecimiento disminuye la conversión de cortisona a cortisol y puede desenmascarar un hipoadrenalismo central no descubierto previamente o hacer que las dosis de reemplazo de glucocorticoides bajas sean ineficaces.

Medicamentos antihiper glucémicos

El tratamiento antihiper glucémico, incluida la insulina, puede requerir un ajuste de la dosis en caso de administración concomitante de somapacitán, ya que este puede disminuir la sensibilidad a la insulina.

Otras

Los efectos metabólicos de la hormona del crecimiento también pueden verse influidos por el tratamiento concomitante con otras hormonas, p. ej., testosterona y hormonas tiroideas.

Adultos

Reemplazo de estrógeno oral

En las mujeres con reemplazo de estrógeno oral, puede ser necesario administrar una dosis más alta de somapacitán para alcanzar el objetivo del tratamiento.

Página 197 de 727

Acta No. 14 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Posología y método de administración

Posología

El tratamiento con somapacitán debe ser iniciado y supervisado por médicos debidamente calificados y con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de pacientes con la condición para la que está indicado somapacitán (p. ej., endocrinólogos).

Tabla 1: Recomendaciones de dosis

<b>GHD en niños</b>	<b>Dosis recomendada</b>
Pacientes sin tratamiento previo y pacientes que cambiaron de otros productos de hormona del crecimiento	0,16 mg/kg/semana
<b>GHD en adultos</b>	<b>Dosis inicial recomendada</b>
<b>Pacientes sin tratamiento previo</b>	
Adultos (de 18 a menos de 60 años)	1,5 mg/semana
Mujeres con terapia de estrógenos orales (independientemente de la edad)	2 mg/semana
Pacientes de edad avanzada (60 años o más)	1 mg/semana
<b>Pacientes que se cambian de un tratamiento diario de GH</b>	
Adultos (de 18 a menos de 60 años)	2 mg/semana
Mujeres con terapia de estrógenos orales (independientemente de la edad)	4 mg/semana
Pacientes de edad avanzada (60 años o más)	1,5 mg/semana

GHD en niños:

Individualizar y ajustar la dosis en función de la respuesta.

Cuando persiste la GHD después de completarse el crecimiento, se debe continuar el tratamiento con hormona del crecimiento para lograr un desarrollo somático completo en adultos, incluyendo masa corporal magra y acumulación mineral ósea (para orientación sobre la administración de dosis, consulte la dosis para adultos en la Tabla 1).

GHD en adultos:

Ajuste de la dosis:

La dosis de somapacitán debe ajustarse individualmente para cada paciente. Se recomienda aumentar la dosis gradualmente con intervalos de 2 a 4 semanas en incrementos de 0,5 mg a 1,5 mg en función de la respuesta clínica y las reacciones adversas experimentadas por los pacientes, hasta una dosis de 8 mg de somapacitán a la semana.

Los niveles de factor de crecimiento similar a la insulina tipo I (IGF-I, por sus siglas en inglés) (extraídos de 3 a 4 días después de la administración) se pueden utilizar como guía para el ajuste de la dosis. La titulación de la dosis debe individualizarse y el objetivo es que la puntuación de desviación estándar (SDS, por sus siglas en inglés) del IGF-I se encuentre en la mitad superior del rango normal sin exceder 2 SDS.

Evaluación del tratamiento

Si se utiliza la IGF-I SDS como biomarcador para el ajuste de la dosis, el objetivo es alcanzar los niveles de IGF-I SDS dentro del rango de referencia superior ajustado a la edad (rango de referencia superior IGF-I SDS: 0 y +2) en los 12 meses de ajuste de la dosis.

Durante el tratamiento de mantenimiento con somapacitán, se debe considerar la evaluación de la eficacia y la seguridad en intervalos de 6 a 12 meses aproximadamente, y se pueden evaluar mediante análisis bioquímicos (niveles de IGF-I, glucosa y lípidos), composición corporal e índice de masa corporal.

Dosis de mantenimiento

La dosis de mantenimiento varía de una persona a otra y entre los pacientes de sexo masculino y femenino. La dosis media de mantenimiento de somapacitán observada en los estudios clínicos de fase 3 fue de 2,4 mg/semana.

Cambio de otros productos de hormona del crecimiento

El cambio de un paciente de otro tipo o marca de hormona del crecimiento debe ser realizado por un médico con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la deficiencia de hormona del crecimiento.

Se recomienda a los pacientes que cambian de una hormona del crecimiento humana semanal a somapacitán una vez a la semana que continúen con su esquema de administración una vez a la semana.

Los pacientes que cambian de hormona del crecimiento humana diaria a somapacitán una vez a la semana deben elegir el día preferido para la dosis semanal e interrumpir la dosis final del tratamiento diario el día anterior a administrar la primera dosis de somapacitán una vez a la semana.

### Flexibilidad en el horario de administración

El día de la inyección semanal puede cambiarse siempre que el tiempo entre dos dosis sea de, al menos, 4 días (96 horas). Después de seleccionar un nuevo día de administración de la dosis, se debe continuar con la administración de la dosis una vez a la semana.

En ocasiones, cuando no sea posible la administración en el día programado, se puede administrar somapacitán una vez a la semana hasta 2 días antes o 3 días después del día de administración semanal programado, siempre que el tiempo entre dos dosis sea de, al menos, 4 días (96 horas). La administración una vez a la semana para la siguiente dosis podrá reanudarse en el día de administración programado habitualmente.

### Población especial

#### Pacientes de edad avanzada (60 años o más)

Por lo general, pueden ser necesarias dosis más bajas de somapacitán en pacientes de edad avanzada. Para obtener más información.

#### Sexo

Adultos: Las mujeres pueden requerir dosis más altas que los hombres, y los hombres muestran un aumento de la sensibilidad del IGF-1 con el tiempo. Esto significa que existe un riesgo de que las mujeres, especialmente las que reciben el reemplazo de estrógeno oral, estén subtratadas y que los hombres estén sobretratados. En las mujeres que utilizan reemplazo de estrógenos orales, se debe considerar cambiar la vía de administración del estrógeno (p. ej., transdérmico, vaginal).

#### Raza y origen étnico

No es necesario un ajuste de dosis según la raza. No se investigó el origen étnico (hispano o latino 4,5 % [15 sujetos recibieron somapacitán]) debido al pequeño tamaño de la muestra en el programa de desarrollo.

#### Pacientes con insuficiencia renal

Adultos: No es necesario un ajuste de dosis inicial en pacientes con insuficiencia renal. Los pacientes con insuficiencia renal pueden necesitar dosis más bajas de somapacitán, pero dado que la dosis de somapacitán se ajusta individualmente según la necesidad de cada paciente, no es necesario ningún otro ajuste de la dosis.

Somapacitán no se ha estudiado en pacientes pediátricos con insuficiencia renal.

#### Pacientes con insuficiencia hepática

Adultos: No es necesario un ajuste de dosis inicial en pacientes con insuficiencia hepática. Los pacientes con insuficiencia hepática moderada pueden necesitar dosis más altas de somapacitán, pero dado que la dosis de somapacitán se ajusta individualmente según la necesidad de cada paciente, no es necesario ningún otro ajuste de la dosis. No se dispone de información sobre el uso de somapacitán en pacientes con insuficiencia hepática severa. Se debe tener precaución al tratar a estos pacientes con somapacitán. Somapacitán no se ha estudiado en pacientes pediátricos con insuficiencia hepática.

Condición de venta: Venta con fórmula médica  
Uso institucional

**Solicitud:** El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos con el fin de continuar con el proceso de obtención de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto CCDS v4.0 allegado mediante radicado No. 20221241114
- IPP CCDS v4.0 allegado mediante radicado No. 20221241114
- Instructivo de uso CCDS v4.0 allegado mediante radicado No. 20221241114

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad los cuales se relacionarán y detallarán en el acto administrativo.

Así mismo, se solicita al titular allegar el documento de resumen de PGR con la estructura tal y como se menciona en el numeral 5.6 del anexo técnico de la resolución 213 de 2022 en idioma español para su posterior publicación

### 3.1.2.3. ENHERTU®

Expediente : 20240733  
Radicado : 20221250395  
Fecha : 30/11/2022  
Interesado : Astrazeneca Colombia S.A.S.

Composición:

Cada vial de polvo para concentrado para solución para infusión contiene 100 mg de trastuzumab deruxtecán.

Forma farmacéutica: Polvo para concentrado para solución para infusión.

Indicaciones:

Cáncer de Mama Metastásico

HER2-positivo

ENHERTU® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama HER2 positivo no reseccable o metastásico que han recibido un régimen previo basado en anti-HER2.

Contraindicaciones:

Ninguna.

Precauciones y advertencias:

Enfermedad Pulmonar Intersticial/ Neumonitis

Se han notificado casos de enfermedad pulmonar intersticial (EPI) y/o neumonitis con ENHERTU®. Se han observado resultados fatales.

Se debe advertir a los pacientes que notifiquen inmediatamente tos, disnea, fiebre y/o cualquier síntoma respiratorio nuevo o que empeore. Se debe controlar a los pacientes para detectar signos y síntomas de EPI/ neumonitis. La evidencia de EPI/neumonitis debe investigarse con prontitud. Los pacientes con sospecha de EPI/neumonitis deben ser evaluados mediante imágenes radiográficas. Se debe considerar la consulta con un neumólogo. Para EPI/ neumonitis asintomática (Grado 1), considere el tratamiento con corticosteroides (p. ej.,  $\geq 0.5$  mg/kg/día de prednisolona o equivalente). ENHERTU® debe suspenderse hasta la recuperación al Grado 0 y puede reanudarse de acuerdo con las instrucciones de la Tabla 2. Para EPI/ neumonitis sintomática (Grado 2 o mayor), inicie de inmediato el tratamiento con corticosteroides sistémicos (p. ej.,  $\geq 1$  mg/kg/día de prednisolona o equivalente) y continúe durante al menos 14 días, seguido de una disminución gradual durante al menos 4 semanas. ENHERTU® debe interrumpirse de forma permanente en pacientes con diagnóstico de EPI/ neumonitis sintomática (Grado 2 o superior). Los pacientes con antecedentes de EPI/neumonitis pueden tener un mayor riesgo de desarrollar EPI/neumonitis.

En estudios clínicos (n=1590) en múltiples tipos de tumores, se produjo EPI en el 14.3 % de los pacientes tratados con ENHERTU® 5.4 mg/kg y más, según lo determinado por una revisión independiente. La mayoría de los casos de EPI fueron de Grado 1 (3.7%) y Grado 2 (7.7%). Se produjeron casos de Grado 3 en el 1.2 % y casos de Grado 4 en el 0.1 % de los pacientes. Se produjeron eventos de Grado 5 en el 1.6 % de los pacientes. Un paciente tenía EPI preexistente

que empeoró después del tratamiento y condujo a EPI de Grado 5. La mediana de tiempo hasta el primer inicio fue de 5.4 meses (rango: - 0.5 a 23.3).

### Neutropenia

Se informaron casos de neutropenia, incluida la neutropenia febril, en estudios clínicos de ENHERTU®.

Deben controlarse hemogramas completos antes del inicio del tratamiento con ENHERTU® y antes de cada dosis, y según esté clínicamente indicado. Según la gravedad de la neutropenia, ENHERTU® puede requerir la interrupción o la reducción de la dosis.

En estudios clínicos (n=1590) de múltiples tipos de tumores, se informó neutropenia en el 37.9 % de los pacientes tratados con el tratamiento de ENHERTU® 5.4 mg/kg y más y el 21.1 % tuvo eventos de Grado 3 o 4. La mediana de tiempo hasta el primer inicio fue de 22 días (rango: 1 día a 24.8 meses). Se notificó neutropenia febril en el 2 % de los pacientes.

### Fracción de Eyección Ventricular Izquierda Reducida

Se ha observado una disminución de la fracción de eyección ventricular izquierda (LVEF) con terapias anti-HER2. La LVEF debe evaluarse antes de iniciar el tratamiento con ENHERTU® y a intervalos regulares durante el tratamiento según esté clínicamente indicado. La disminución de la LVEF debe controlarse mediante la interrupción del tratamiento. ENHERTU® debe interrumpirse de forma permanente si se confirma una LVEF inferior al 40 % o una disminución absoluta desde el punto basal superior al 20 %. ENHERTU® debe interrumpirse de forma permanente en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva (CHF) sintomática.

En estudios clínicos (n=1590) en múltiples tipos de tumores, se informó una disminución de la LVEF en el 3 % de los pacientes tratados con ENHERTU® 5.4 mg/kg y más. No se ha estudiado el tratamiento con ENHERTU® en pacientes con LVEF inferior al 50 % antes del inicio del tratamiento.

### Toxicidad Embrionaria y Fetal

ENHERTU® puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. En informes posteriores a la comercialización, el uso de trastuzumab, un antagonista del receptor HER 2, durante el embarazo dio lugar a casos de oligohidramnios que se manifestaron como hipoplasia pulmonar mortal, anomalías esqueléticas y muerte neonatal. Según los hallazgos en animales y su mecanismo de acción, el componente inhibidor de la topoisomerasa I de ENHERTU® también puede causar daño embrionario y fetal cuando se administra a una mujer embarazada.

El estado de embarazo de las mujeres con potencial reproductivo debe verificarse antes del inicio del tratamiento con ENHERTU®. El paciente debe ser informado de los riesgos potenciales para el feto. Se debe recomendar a las mujeres con potencial reproductivo que utilicen métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y durante al menos 7 meses

después de la última dosis de ENHERTU®. Se debe recomendar a los pacientes masculinos con parejas femeninas con potencial reproductivo que utilicen métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con ENHERTU® y durante al menos 4 meses después de la última dosis de ENHERTU®

Reacciones adversas:

## Resumen del Perfil de Seguridad

La población de seguridad agrupada se evaluó para pacientes que recibieron al menos una dosis de ENHERTU® de 5.4 mg/kg y más (n=1590), en múltiples tipos de tumores en estudios clínicos. La mediana de duración del tratamiento en este grupo fue de 7.8 meses (rango: 0.2 a 41).

### Cáncer de Mama Metastásico

#### DESTINY-Breast03

La seguridad de ENHERTU® se evaluó en DESTINY-Breast03 en 257 pacientes con cáncer de mama HER2 positivo no resecable o metastásico (consulte la Sección 5.1). La mediana de duración del tratamiento fue de 14.3 meses (rango: 0.7 a 29.8) en el grupo de ENHERTU® y de 6.9 meses (rango: 0.7 a 25.1) en el grupo de trastuzumab emtansina.

En DESTINY-Breast03 (N=257), las reacciones adversas más frecuentes (frecuencia  $\geq 20$  %) fueron náuseas (75.9 %), fatiga (49.4 %), vómitos (49 %), neutropenia (42.8 %), alopecia (37 %), estreñimiento (34.2 %), anemia (32.7 %), aumento de transaminasas (31.5 %), dolor musculoesquelético (31.1 %), leucopenia (30.4 %), disminución del apetito (29.2 %), diarrea (29.2 %), trombocitopenia (25.7 %), cefalea (21.8 %) y dolor abdominal (21 %). Las reacciones adversas graves más frecuentes (frecuencia  $>1$  %) fueron enfermedad pulmonar intersticial (2.3 %) y vómitos (1.9 %).

En DESTINY-Breast03, se produjeron interrupciones de la dosis debido a reacciones adversas en el 34.2 % de los pacientes tratados con ENHERTU®. Las reacciones adversas más frecuentes ( $>2$ %) asociadas con la interrupción de la dosis fueron neutropenia (16.7 %), leucopenia (5.1 %), trombocitopenia (4.3 %), fatiga (4.3 %), anemia (3.5 %), náuseas (3.1 %) y enfermedad pulmonar intersticial (2.7%). Se produjeron reducciones de dosis en el 19.8 % de los pacientes tratados con ENHERTU®.

Las reacciones adversas más frecuentes ( $>2$  %) asociadas con la reducción de la dosis fueron náuseas (6.2 %), neutropenia (3.5 %) y fatiga (3.1 %). La interrupción de la terapia debido a una reacción adversa ocurrió en el 10.5 % de los pacientes tratados con ENHERTU®. La reacción adversa más frecuente ( $>2$  %) asociada con la suspensión permanente fue la EPI (8.2 %).

## Lista Tabulada de Reacciones Adversas

Página 204 de 727

Acta No. 14 de 2023 SEMNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Las reacciones adversas en pacientes con cáncer de mama HER2-positivo no reseccable o metastásico en DESTINY-Breast03 se presentan en la Tabla 3. Las reacciones adversas se enumeran por la clasificación de órganos y sistemas (SOC) del Diccionario Médico para Actividades Reglamentarias (MedDRA) y categorías de frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen como muy frecuente ( $\geq 1/10$ ), frecuente ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuente ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10000$  a  $< 1/1000$ ), muy raro ( $< 1/10000$ ) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden de gravedad decreciente en el grupo de tratamiento de ENHERTU®.

Tabla 3: Lista Tabulada De Reacciones Adversas en Pacientes con Cáncer de Mama HER2 Positivo Irreseccable o Metastásico en DESTINY-Breast03

Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA/ Término preferido o término agrupado	ENHERTU® (5.4 mg/kg) N=257		Trastuzumab emtansine (3.6 mg/kg) N=261			
	Cualquier Grado (%)	Grado 3-4 (%) <sup>a</sup>	Cualquier Grado (%)	Grado 3-4 (%) <sup>a</sup>		
<b>Trastornos de la Sangre y del Sistema Linfático</b>						
Neutropenia <sup>b</sup>	Muy frecuente	42.8	19.1	Muy frecuente	11.9	3.1
Anemia <sup>c</sup>	Muy frecuente	32.7	7.4	Muy frecuente	17.2	5.7
Leucopenia <sup>d</sup>	Muy frecuente	30.4	6.6	Frecuente	8.4	0.4
Trombocitopenia <sup>e</sup>	Muy frecuente	25.7	7.4	Muy frecuente	53.3	25.7
Linfopenia <sup>f</sup>	Muy frecuente	11.3	3.9	Frecuente	3.4	1.1
Neutropenia febril	Poco frecuente	0.8	0.8	N/A	0	0
<b>Trastornos oculares</b>						
Visión borrosa	Frecuente	3.5	0	Frecuente	1.1	0
<b>Trastornos Gastrointestinales</b>						
Nausea	Muy frecuente	75.9	6.6	Muy frecuente	30.3	0.4

Vómitos	Muy frecuente	49.0	1.6	Frecuente	10.0 <sup>g</sup>	0.8
Estreñimiento	Muy frecuente	34.2	0	Muy frecuente	19.5	0
Diarrea	Muy frecuente	29.2	1.2	Frecuente	6.9	0.4
Dolor Abdominal <sup>h</sup>	Muy frecuente	21.0	0.8	Frecuente	7.7	0.4
Estomatitis <sup>i</sup>	Muy frecuente	19.8	0.8	Frecuente	5.4	0
Dispepsia	Muy frecuente	11.3	0	Frecuente	6.1	0
<b>Trastornos Generales y Alteraciones en el lugar de Administración</b>						
Fatiga <sup>j</sup>	Muy frecuente	49.4	5.8	Muy frecuente	34.9	0.8
<b>Trastornos Hepatobiliares</b>						
Transaminasas aumentadas <sup>k</sup>	Muy frecuente	31.5	2.3	Muy frecuente	46.4	7.7

<b>Lesiones Traumáticas, Intoxicaciones y Complicaciones de Procedimientos Terapéuticos</b>						
Reacción relacionada con la infusión <sup>l</sup>	Frecuente	2.3	0	Frecuente	2.7	0
<b>Investigaciones</b>						
Disminución de peso	Muy frecuente	16.7	1.2	Frecuente	6.1	0.4
Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre	Muy frecuente	13.6	0.4	Muy frecuente	11.5	0
Aumento de la bilirrubina en sangre <sup>m</sup>	Frecuente	8.6	0.4	Frecuente	6.1	0.4
Aumento de la creatinina en sangre	Frecuente	4.3	0	Frecuente	1.1	0
<b>Trastornos del Metabolismo y de la Nutrición</b>						
Disminución del apetito	Muy frecuente	29.2	1.6	Muy frecuente	16.9	0.4
Hipocalcemia <sup>n</sup>	Muy frecuente	12.8	3.5	Frecuente	10.0 <sup>e</sup>	0.8
Deshidratación	Frecuente	4.3	0.4	N/A	0	0
<b>Trastornos Musculo-esqueléticos y del Tejido Conjuntivo</b>						
Dolor Musculo-esquelético <sup>o</sup>	Muy frecuente	31.1	1.2	Muy frecuente	25.3	0.4
<b>Trastornos del Sistema Nervioso</b>						
Cefalea <sup>p</sup>	Muy frecuente	21.8	0.4	Muy frecuente	16.1	0

Mareo	Muy frecuente	12.5	0.4	Frecuente	8.4	0
Disgeusia	Frecuente	5.8	0	Frecuente	3.1	0
<b>Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos</b>						
Epistaxis	Muy frecuente	11.3	0	Muy frecuente	16.1	0.4
Tos	Muy frecuente	10.5	0.4	Frecuente	10.0 <sup>g</sup>	0
Enfermedad pulmonar intersticial <sup>a</sup>	Muy frecuente	10.5	0.8	Frecuente	1.9	0
Disnea	Frecuente	8.2	0.4	Frecuente	5.0	0
<b>Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo</b>						
Alopecia	Muy frecuente	37.0	0.4	Frecuente	3.1	0
Prurito	Frecuente	8.2	0	Frecuente	6.9	0.4
Hiperpigmentación de la piel <sup>f</sup>	Frecuente	5.8	0	N/A	0	0

MedDRA = Diccionario Médico para Actividades Reglamentarias

PT = término preferido

<sup>a</sup> No se informaron reacciones adversas de Grado 5 en ninguno de los grupos.

<sup>b</sup> El término agrupado de neutropenia incluye los PT de neutropenia y disminución del recuento de neutrófilos.

<sup>c</sup> El término agrupado de anemia incluye los PT de anemia, disminución de la hemoglobina y disminución del recuento de glóbulos rojos.

<sup>d</sup> El término agrupado de leucopenia incluye los PT de leucopenia y disminución del recuento de glóbulos blancos.

- <sup>e</sup> El término agrupado de trombocitopenia incluye los PT de trombocitopenia y disminución del recuento de plaquetas.
- <sup>f</sup> El término agrupado de linfopenia incluye los PT de linfopenia y disminución del recuento de linfocitos.
- <sup>g</sup> Número real antes del redondeo = 9.96.
- <sup>h</sup> El término agrupado de dolor abdominal incluye los PT de dolor abdominal, malestar abdominal, dolor abdominal inferior y dolor abdominal superior.
- <sup>i</sup> El término agrupado de estomatitis incluye los PT de estomatitis, úlcera aftosa, ulceración bucal, erosión de la mucosa oral y erupción de la mucosa oral.
- <sup>j</sup> El término agrupado de fatiga incluye los PT de fatiga, astenia, malestar general y letargo.
- <sup>k</sup> El término agrupado de aumento de transaminasas incluye PT de aumento de transaminasas, aumento de aspartato aminotransferasa, aumento de alanina aminotransferasa, aumento de gamma-glutamilttransferasa, prueba de función hepática anormal y función hepática anormal.
- <sup>l</sup> El término agrupado de reacción relacionada con la infusión incluye PT para ENHERTU® (reacción relacionada con la infusión n=5, hipersensibilidad n=1) y trastuzumab emtansina (reacción relacionada con la infusión n=6, reacción de hipersensibilidad relacionada con la infusión n=1).
- <sup>m</sup> El término agrupado de aumento de la bilirrubina en sangre incluye los PT de aumento de la bilirrubina en sangre, hiperbilirrubinemia, aumento de la bilirrubina conjugada y aumento de la bilirrubina en sangre no conjugada.
- <sup>n</sup> El término agrupado de hipopotasemia incluye los PT de hipopotasemia y disminución del potasio en sangre.
- <sup>o</sup> El término agrupado de dolor musculoesquelético incluye los PT de dolor de espalda, mialgia, dolor en las extremidades, dolor musculoesquelético, espasmos musculares, dolor óseo, dolor de cuello, dolor torácico musculoesquelético y molestias en las extremidades.
- <sup>p</sup> El término agrupado de cefalea incluye dolor de cabeza y migraña.
- <sup>q</sup> La enfermedad pulmonar intersticial incluye eventos que fueron adjudicados como EPI para ENHERTU®: neumonitis, enfermedad pulmonar intersticial, neumonía organizada, neumonía y masa pulmonar. Para trastuzumab emtansina: neumonitis, enfermedad pulmonar intersticial, neumonía organizada y embolia pulmonar. No se informaron eventos de EPI relacionados con medicamentos adjudicados de grado 4 o grado 5 en ninguno de los grupos.
- <sup>r</sup> El término agrupado de hiperpigmentación de la piel incluye los PT de hiperpigmentación de la piel, decoloración de la piel y trastorno de la pigmentación.

## DESTINY-Breast01 y Estudio DS8201-A-J101

La seguridad de ENHERTU® se evaluó en un análisis combinado de 234 pacientes con cáncer de mama HER2 positivo no reseccable o metastásico que recibieron al menos una dosis de 5.4 mg/kg de ENHERTU® en DESTINY-Breast01 y en el estudio DS8201-A-J101. ENHERTU® se administró por infusión intravenosa una vez cada tres semanas. La mediana de duración del tratamiento fue de 9.8 meses (rango: 0.7 a 37.1).

En los pacientes tratados con ENHERTU® (n=234), la mediana de edad fue de 56 años (rango de 28 a 96); el 99.6% eran mujeres; 50.9% eran blancos, 41.5% asiáticos, 3% negros o afroamericanos; y el 57.7 % tenía un estado funcional 0 del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) y el 41.9 % tenía un estado funcional ECOG de 1. Los estudios excluyeron a los

Página 209 de 727

Acta No. 14 de 2023 SEMNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

pacientes con antecedentes de EPI tratada o EPI en la selección y a los pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca clínicamente significativa.

Las reacciones adversas más comunes (frecuencia  $\geq 20\%$ ) fueron náuseas (79.9%), fatiga (60.3%), vómitos (48.7%), alopecia (46.2%), estreñimiento (35.9%), disminución del apetito (34.6%), anemia (33.8%), neutropenia (32.5%), diarrea (30.8%), trombocitopenia (23.1%), tos (21.4%), leucopenia (20.5%) y dolor de cabeza (20.1%). Las reacciones adversas de grado  $\geq 3$  (frecuencia  $>1\%$ ) de grado  $\geq 3$  del National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE v.4.03) más comunes fueron neutropenia (18.8%), anemia (9%), náuseas (6.8%), fatiga (6.4%), leucopenia (5.6%), linfopenia (5.1%), vómitos (4.3%), trombocitopenia (4.3%), hipopotasemia (3.4%), IDL (3%), diarrea (2.6%), neutropenia febril (1.7%), disnea (1.7%), dolor abdominal (1.3%), disminución del apetito (1.3%) y aumento de alanina aminotransferasa (1.3%). En seis pacientes (2.6%) la EPI condujo a la muerte.

Se produjeron interrupciones de la dosis debido a reacciones adversas en el 25% de los pacientes tratados con ENHERTU®. Las reacciones adversas más frecuentes ( $>2\%$ ) asociadas con la interrupción de la dosis fueron neutropenia (14.5%), anemia (3.4%), infección del tracto respiratorio superior (3%), leucopenia (3%), IDL (2.6%), trombocitopenia (2.6%) y fatiga (2.1%). Se produjeron reducciones de dosis en el 15% de los pacientes tratados con ENHERTU®. Las reacciones adversas más frecuentes ( $>2\%$ ) asociadas con la reducción de la dosis fueron fatiga (3.8%), náuseas (3.4%) y neutropenia (3.4%). La interrupción de la terapia debido a una reacción adversa ocurrió en el 11% de los pacientes tratados con ENHERTU®. La reacción adversa más frecuente ( $>2\%$ ) asociada con la suspensión permanente fue la IDL (9.4%).

#### Lista Tabulada de Reacciones Adversas

Las reacciones adversas en 234 pacientes con cáncer de mama HER2 positivo irresecable o metastásico que recibieron al menos una dosis de ENHERTU® 5.4 mg/kg se presentan en la Tabla

4. Las reacciones adversas se enumeran por clasificación por órganos y sistemas (SOC) de MedDRA y categorías de frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen como muy frecuente ( $\geq 1/10$ ), frecuente ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuente ( $\geq 1/1,000$  a  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10,000$  a  $< 1/1,000$ ), muy raro ( $< 1/10,000$ ) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 4: Lista Tabulada de Reacciones Adversas en Pacientes con Cáncer de Mama HER2 Positivo Irresecable o Metastásico Tratados con Trastuzumab Deruxtecán 5.4 Mg/Kg

<b>Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA/ Término preferido o término agrupado</b>	<b>Frecuencia</b>
<b>Trastornos de la Sangre y del Sistema Linfático</b>	
Neutropenia <sup>a</sup>	Muy frecuente
Anemia <sup>b</sup>	Muy frecuente
Leucopenia <sup>c</sup>	Muy frecuente
Linfopenia <sup>d</sup>	Muy frecuente
Trombocitopenia <sup>e</sup>	Muy frecuente
Neutropenia febril	Frecuente
<b>Trastornos Oculares</b>	
Ojo seco	Muy frecuente
<b>Desórdenes Gastrointestinales</b>	
Nausea	Muy frecuente
Vómitos	Muy frecuente
Diarrea	Muy frecuente
Dolor abdominal <sup>f</sup>	Muy frecuente
Estreñimiento	Muy frecuente

Estomatitis <sup>e</sup>	Muy frecuente
Dispepsia	Muy frecuente
<b>Trastornos Generales y Alteraciones en el Lugar de Administración</b>	
Fatiga <sup>h</sup>	Muy frecuente
<b>Infecciones e Infestaciones</b>	
Infección del tracto respiratorio superior <sup>i</sup>	Muy frecuente
<b>Lesiones Traumáticas, Intoxicaciones y Complicaciones de Procedimientos Terapéuticos</b>	
Reacciones relacionadas con la infusión <sup>j</sup>	Frecuente
<b>Investigaciones</b>	
Aumento de alanina aminotransferasa	Muy frecuente
Aumento de aspartato aminotransferasa	Muy frecuente
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	

<b>Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA/ Término preferido o término agrupado</b>	<b>Frecuencia</b>
Hipocalcemia	Muy frecuente
Disminución del apetito	Muy frecuente
<b>Trastornos del Sistema Nervioso</b>	
Cefalea <sup>k</sup>	Muy frecuente
Mareo	Muy frecuente
<b>Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos</b>	
Enfermedad Pulmonar Intersticial <sup>l</sup>	Muy frecuente
Disnea	Muy frecuente
Tos	Muy frecuente
Epistaxis	Muy frecuente

<b>Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo</b>	
Alopecia	Muy frecuente
Sarpullido <sup>m</sup>	Muy frecuente

MedDRA = Diccionario Médico para Actividades Reglamentarias

PT = término preferido

<sup>a</sup> El término agrupado de neutropenia incluye los PT de neutropenia y disminución del recuento de neutrófilos.

<sup>b</sup> El término agrupado de anemia incluye PT de anemia, disminución de la hemoglobina, disminución del recuento de glóbulos rojos y disminución del hematocrito.

<sup>c</sup> El término agrupado de leucopenia incluye los PT de leucopenia y disminución del recuento de glóbulos blancos.

<sup>d</sup> El término agrupado de linfopenia incluye los PT de linfopenia y disminución del recuento de linfocitos.

<sup>e</sup> El término agrupado de trombocitopenia incluye los PT de trombocitopenia y disminución del recuento de plaquetas.

<sup>f</sup> El término agrupado de dolor abdominal incluye PT de malestar abdominal, dolor gastrointestinal, dolor abdominal, dolor abdominal inferior y dolor abdominal superior.

<sup>g</sup> El término agrupado de estomatitis incluye los PT de estomatitis, úlcera aftosa, ulceración de la boca, erosión de la mucosa oral y formación de ampollas en la mucosa oral.

<sup>h</sup> El término agrupado de fatiga incluye los PT de fatiga y astenia.

<sup>i</sup> El término agrupado de infección del tracto respiratorio superior incluye los PT de influenza, enfermedad similar a la influenza e infección del tracto respiratorio superior.

<sup>j</sup> Los casos de reacciones relacionadas con la infusión incluyen reacción relacionada con la infusión (n=4), hipersensibilidad (n=1) y sofocos (n=1).

<sup>k</sup> El término agrupado de cefalea incluye los PT de cefalea, cefalea sinusal y migraña.

<sup>l</sup> La enfermedad pulmonar intersticial incluye eventos que fueron adjudicados como EPI: neumonitis, enfermedad pulmonar intersticial, insuficiencia respiratoria, neumonía en organización, insuficiencia respiratoria aguda, infiltración pulmonar, linfangitis y alveolitis.

<sup>m</sup> El término agrupado de exantema incluye los PT de exantema, exantema pustular y exantema maculopapular.

## Inmunogenicidad

Como ocurre con todas las proteínas terapéuticas, existe un potencial de inmunogenicidad. En todas las dosis evaluadas en estudios clínicos, el 2 % (34/1668) de los pacientes evaluables desarrollaron anticuerpos contra trastuzumab deruxtecán después del tratamiento con ENHERTU®. La incidencia de anticuerpos neutralizantes emergentes del tratamiento contra trastuzumab deruxtecán fue del 0.1 % (1/1668). No hubo asociación entre el desarrollo de anticuerpos y reacciones de tipo alérgico.

## Interacciones:

### Efectos de Otros Medicamentos sobre la Farmacocinética de ENHERTU®

La co-administración con ritonavir, un inhibidor dual de OATP1B/CYP3A, o con itraconazol, un inhibidor potente de CYP3A, no resultó en un aumento clínicamente significativo en las exposiciones de ENHERTU® o del inhibidor de topoisomerasa I liberado. No es necesario

ajustar la dosis durante la co-administración de ENHERTU® con medicamentos inhibidores de OATP1B o CYP3A.

No se espera una interacción clínicamente significativa con medicamentos inhibidores de la glicoproteína P (P-gp), los transportadores MATE2-K, MRP1 o BCRP.

Efectos de ENHERTU® sobre la Farmacocinética de Otros medicamentos

Los estudios in vitro indican que el componente inhibidor de la topoisomerasa I de ENHERTU® no inhibe ni induce las principales enzimas CYP450.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Posología y Forma de administración

Para evitar errores con los medicamentos, es importante revisar las etiquetas de los viales para asegurarse de que el medicamento que se está preparando y administrando es ENHERTU® (trastuzumab deruxtecán) y no trastuzumab o trastuzumab emtansine.

No sustituya ENHERTU® por o con trastuzumab o trastuzumab emtansine.

Premedicación

ENHERTU® es emetógeno (consulte la sección 4.7), lo que incluye náuseas y/o vómitos tardíos. Antes de cada dosis de ENHERTU®, los pacientes deben ser pre-medicados con un régimen combinado de dos o tres medicamentos (p. ej., dexametasona con un antagonista del receptor 5-HT<sub>3</sub> y/o un antagonista del receptor NK1, así como otros medicamentos según se indique) para la prevención de las náuseas y los vómitos inducidos por la quimioterapia.

Posología

La dosis inicial debe administrarse como una infusión intravenosa de 90 minutos. Si la infusión anterior fue bien tolerada, las dosis posteriores de ENHERTU® pueden administrarse como infusiones de 30 minutos.

La velocidad de infusión de ENHERTU® debe reducirse o interrumpirse si el paciente desarrolla síntomas relacionados con la infusión. ENHERTU® debe suspenderse permanentemente en caso de reacciones graves a la infusión.

Cáncer de Mama Metastásico

La dosis recomendada de ENHERTU® es de 5.4 mg/kg administrada como infusión intravenosa una vez cada 3 semanas (ciclo de 21 días) hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

#### Modificaciones de Dosis

El manejo de las reacciones adversas puede requerir la interrupción temporal, la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento con ENHERTU® según las pautas proporcionadas en las Tablas 1 y 2.

La dosis de ENHERTU® no debe tener un aumento escalonado después de realizar una reducción de la dosis.

Tabla 1: Esquema de Reducción de Dosis

<b>Esquema de reducción de dosis</b>	<b>Cáncer de Mama</b>
Dosis inicial recomendada	5.4 mg/kg
Primera reducción de dosis	4.4 mg/kg
Segunda reducción de dosis	3.2 mg/kg
Necesidad de una mayor reducción de la dosis	Interrupción el tratamiento.

Tabla 2: Modificaciones de dosis por reacciones adversas

Reacción Adversa	Gravedad	Modificación del Tratamiento
Enfermedad Pulmonar Intersticial (EPIEPI)/ Neumonitis	EPIEPI Asintomática/ Neumonitis (Grado 1)	<p>Interrumpa ENHERTU® hasta que se resuelva a Grado 0, luego:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• si se resuelve en 28 días o menos desde la fecha de inicio, mantenga la dosis.</li> <li>• si se resuelve en más de 28 días a partir de la fecha de inicio, reduzca la dosis un nivel (consulte la Tabla 1).</li> <li>• Considere el tratamiento con corticosteroides tan pronto como se sospeche de EPI/neumonitis (consulte la sección 4.4).</li> </ul>
	EPIEPI/Neumonitis Sintomática (Grado 2 o mayor)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Descontinúe permanentemente ENHERTU®.</li> <li>• Inicie inmediatamente el tratamiento con corticosteroides tan pronto como se sospeche EPIEPI/neumonitis (consulte la sección 4.4).</li> </ul>

Neutropenia	Grado 3 (menos de $1.0-0.5 \times 10^9/L$ )		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Interrumpa ENHERTU® hasta que se resuelva a Grado 2 o menos, luego mantenga la dosis.</li> </ul>
	Grado 4 (menos de $0.5 \times 10^9/L$ )		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Interrumpa ENHERTU® hasta que se resuelva a Grado 2 o menos.</li> <li>• Reduzca la dosis en un nivel (consulte la Tabla 1).</li> </ul>
Neutropenia Febril	Recuento absoluto de neutrófilos inferior a $1 \times 10^9/$ y temperatura superior a $38.3^\circ C$ o temperatura sostenida de $38^\circ C$ o superior durante más de una hora.		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Interrumpa ENHERTU® hasta que se resuelva.</li> <li>• Reduzca la dosis en un nivel (consulte la Tabla 1).</li> </ul>
Fracción Reducida de Eyección Ventricular Izquierda (LVEF)	LVEF superior al 45% y tiene una disminución absoluta desde el punto basal del 10% al 20%		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Continúe el tratamiento con ENHERTU®.</li> </ul>
	LVEF del 40% al 45%	Y la disminución absoluta desde el punto basal es inferior al 10 %	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Continúe el tratamiento con ENHERTU®.</li> <li>• Repita el procedimiento de la LVEF dentro de las 3 semanas.</li> </ul>

Reacción Adversa	Gravedad		Modificación del Tratamiento
		Y la disminución absoluta desde el punto basal es del 10% al 20%	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Interrumpa ENHERTU®.</li> <li>• Repita el procedimiento de la LVEF dentro de las 3 semanas.</li> <li>• Si la LVEF no se ha recuperado dentro del 10 % desde el punto basal, suspenda permanentemente ENHERTU®.</li> <li>• Si la LVEF se recupera dentro del 10 % desde el punto basal, reanude el tratamiento con ENHERTU® a la misma dosis.</li> </ul>
	LVEF inferior al 40 % o con disminución absoluta desde el punto basal superior al 20 %		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Interrumpa ENHERTU®.</li> <li>• Repita el procedimiento de la LVEF dentro de las 3 semanas.</li> <li>• Si se confirma una LVEF inferior al 40 % o una disminución absoluta desde el valor inicial superior al 20 %, suspenda ENHERTU® de forma permanente.</li> </ul>
	Insuficiencia cardíaca congestiva sintomática (CHF)		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Descontinúe permanentemente ENHERTU®.</li> </ul>

Los grados de toxicidad están en concordancia con los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer, Versión 5.0 (NCI CTCAE v.5.0).

#### Dosis retrasada o perdida

Si se retrasa o se omite una dosis planificada, debe administrarse lo antes posible sin esperar hasta el próximo ciclo planificado. El cronograma de administración debe ajustarse para mantener un intervalo de 3 semanas entre dosis. La infusión debe administrarse a la dosis y velocidad que el paciente toleró en la infusión más reciente.

#### Poblaciones Especiales

##### Geriatría

No es necesario ajustar la dosis de ENHERTU® en pacientes de 65 años o más.

De los 1590 pacientes con múltiples tipos de tumores en estudios clínicos tratados con ENHERTU® 5.4 mg/kg y más, el 30.3% tenía 65 años o más y el 5.3% tenía 75 años o más. No se observaron diferencias generales en la eficacia dentro de los estudios clínicos en función de la edad. La incidencia de reacciones adversas de Grado 3-4 observada en pacientes de 65 años o más (55.1 %) y pacientes más jóvenes (48.9 %) fue similar.

El análisis farmacocinético poblacional indica que la edad no tiene un efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de trastuzumab deruxtecán.

### Pediatría

No se ha establecido la seguridad y eficacia en niños y adolescentes menores de 18 años ya que no existe un uso relevante en la población pediátrica.

### Insuficiencia Renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (depuración de creatinina [CLcr]  $\geq 60$  y  $< 90$  mL/min) o moderada (CLcr  $\geq 30$  y  $< 60$  mL/min). Se dispone de datos limitados en pacientes con insuficiencia renal grave. Se ha observado una mayor incidencia de EPI/neumonitis de Grado 1 y 2 en pacientes con insuficiencia renal moderada. Se debe controlar cuidadosamente a los pacientes con insuficiencia renal moderada o grave .

### Deterioro hepático

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (bilirrubina total  $\leq$  ULN y cualquier AST  $>$  ULN o bilirrubina total  $>1$  a 1.5 veces el ULN y cualquier AST). No hay datos suficientes para hacer una recomendación sobre el ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática moderada (bilirrubina total  $>1.5$  a 3 veces el ULN y cualquier AST). No hay datos disponibles en pacientes con insuficiencia hepática grave (bilirrubina total  $>3$  a 10 veces el ULN y cualquier AST).

### Método de Administración

ENHERTU® es para uso intravenoso. Debe ser reconstituido y diluido por un profesional sanitario y administrado como infusión intravenosa. ENHERTU® no debe administrarse bajo presión o como bolo intravenoso.

Condición de venta: Venta con fórmula médica, uso institucional

**Solicitud:** El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes

puntos con el fin de continuar con el proceso de obtención de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- IPP versión 1-2022 Doc. ID-004988579 v1.0. allegado mediante radicado No. 20221250395
- Inserto versión Doc. ID-004988658 v1.0. allegado mediante radicado No. 20221250395

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante radicado 20221250395 se solicita evaluación farmacológica del complejo trastuzumab deruxtecán en la indicación "...tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama HER2 positivo no reseccable o metastásico que han recibido un régimen previo basado en anti-HER2", así mismo se solicita declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002 y aprobación de información para prescribir (IPP) versión 1-2022 Doc. ID-004988579 v1.0. e información para pacientes (inserto) versión Doc. ID-004988658 v1.0. allegados mediante radicado No. 20221250395.

Como soporte presenta:

- Estudios preclínicos de toxicidad a dosis única y múltiple, genotoxicidad, efectos en sistema reproductivo y cinéticos los que sugieren potencial toxicidad gastrointestinal y hematológica y de interacciones, no se consideran necesarios estudios de carcinogenicidad; información suficiente para permitir el desarrollo de estudios clínicos.
- Estudios clínicos iniciales, algunos en curso, que incluyen pacientes con cáncer de seno metastásico irresecable o gástrico o de la unión gastroesofágica que expresan HER2 (DS8201- A-A103, DS8201- A-J101, DS8201- A-A104, DS8201- A-U201, DS8201- A-U301 (DESTINY-Breast02), DS8201- A-U303) en los que se estudian aspectos farmacocinéticos, tolerabilidad, búsqueda de dosis, seguridad, interacciones con otros medicamentos, efecto en intervalo QT y eficacia preliminar. En los que se evidencia potencial eficacia en los dos tipos de cáncer estudiados y como eventos adversos Nauseas, vómito, alopecia, fatiga y enfermedad pulmonar intersticial.
- Como soporte clínico principal presenta el estudio en curso NCT03529110 (DS8201- A- U302, DESTINYBreast03), aleatorizado, abierto que incluye 524 pacientes con cáncer de mama HER2-positivo no reseccable y/o metastásico tratados previamente con trastuzumab y taxano, quienes fueron aleatorizados para recibir Trastuzumab Deruxtecán (T-DXd) (5,4 mg/kg) o Trastuzumab Emtansina (T-DM1) (3,6 mg/kg) intravenoso, cada tres semanas. Presenta resultados intermedios con fecha de corte 21 May 2021, para el análisis primario de la sobrevida libre de progresión (PFS) por el comité independiente, 87 sujetos de 261 que recibieron T-DXd (33,3%)

Página 221 de 727

Acta No. 14 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

y 158 sujetos de 263 que recibieron T-DM1 (60,1%) habían progresado o fallecido, HR estratificado fue de 0,28 (IC 95%= 0,22-0,37). La mediana de PFS del comité independiente basada en las estimaciones del método de Kaplan-Meier en el grupo que recibió T-DXd fue no estimable (IC 95%= 18,5 a no estimable) y de 6,5 meses (IC 95%= 5,6 a 8,2) en el grupo que recibió T-DM1.

A la fecha de corte de los datos, los resultados preliminares del estudio en curso DESTINYBreast03 sugieren un posible efecto en sobrevida global (SG): 33 sujetos (12,6%) entre los que recibieron T-DXd y 53 sujetos (20,2%) entre los que recibieron T-DM1. Un total de 228 pacientes en el brazo que recibió T-DXd (87,4%) y 210 sujetos en el brazo que recibió T-DM1 (79,8%) se evaluaron para este análisis. El HR estratificado fue de 0,55 (IC 95%= 0,36 – 0,86;  $p=0,007172$  que no alcanzó el límite preestablecido de  $p<0,000265$ ). La mediana de SG fue no estimable en ninguno de los dos brazos. Se estima a los 12 meses una la tasa de supervivencia de 94,1% en el brazo de T-DXd, comparado con 85,9% en el brazo de T-DM1.

Los resultados de las variables de desenlaces reportados por los pacientes mostraron que la calidad de vida de los sujetos en el brazo que recibió T-DXd se mantuvo o fue numéricamente mejor respecto a lo documentado en el grupo de pacientes que recibió T-DM1, la duración mediana del tratamiento fue notablemente más larga en el brazo que recibió T-DXd que en el brazo que recibió T-DM1; 14,3 meses (rango= 0,7 – 29,8) versus 6,9 meses (rango= 0,7– 25,1), respectivamente. El total de pacientes-años de exposición fue de 292,9 años en el brazo que recibió T-DXd comparado con 174,5 años en el brazo que recibió T-DM1. En general, el 63,0% de los pacientes en el brazo que recibió T-DXd recibió tratamiento por más de 12 meses; comparados con 24,1% en los pacientes que recibieron T-DM1.

La incidencia de eventos adversos emergentes con el tratamiento y relacionados con el medicamento asociados con la discontinuación del medicamento en el brazo que recibió T-DXd fue dos veces mayor a la incidencia en el brazo que recibió T-DM1 (12,8% versus 5,0%, respectivamente), sin embargo, la tasa de incidencia ajustada por exposición fue menor en el grupo que recibió T-DXd para todos los eventos adversos emergentes con el tratamiento (TEAEs).

Entre los TEAEs de todos los grados, la incidencia fue  $\geq 10$  puntos porcentuales en el brazo que recibió T-DXd respecto al brazo que recibió T-DM1 para: náuseas, fatiga, vomito, neutropenia, alopecia, estreñimiento, anemia, leucopenia, disminución del apetito, diarrea, dolor abdominal, estomatitis y pérdida de peso. Al contrario, entre los TEAEs de todos los grados, la incidencia fue  $\geq 10$  puntos porcentuales en el brazo que recibió T-DM1 que en el brazo que recibió T-DXd para: trombocitopenia y elevación de la AST.

Entre los TEAEs  $\geq$  grado 3, la incidencia fue  $\geq$  10 puntos porcentuales en el brazo que recibió T-DXd que en el brazo que recibió T-DM1 para neutropenia y  $\geq$  10 puntos porcentuales en el brazo que recibió T-DM1 que en el brazo que recibió T-DXd para trombocitopenia.

Las reacciones adversas más frecuentes (frecuencia  $\geq$  20 %) fueron náuseas (75.9 %), fatiga (49.4 %), vómito (49 %), neutropenia (42.8 %), alopecia (37 %), estreñimiento (34.2 %), anemia (32.7 %), aumento de transaminasas (31.5 %), dolor musculoesquelético (31.1 %), leucopenia (30.4 %), disminución del apetito (29.2 %), diarrea (29.2 %), trombocitopenia (25.7 %), cefalea (21.8 %) y dolor abdominal (21 %). Las reacciones adversas graves más frecuentes (frecuencia  $>$ 1 %) fueron enfermedad pulmonar intersticial (2.3%) y vómito (1.9 %).

Con base en lo anterior, la Sala recomienda solicitar al interesado para que explique si el riesgo de sesgo del estudio principal DESTINYBreast03 derivado de ser un estudio abierto, afectó la duración del tratamiento entre los dos brazos (mediana en grupo que recibió T-DXd 14,3 meses versus 6,9 meses en el grupo T-DM1), lo cual pudo introducir sesgo en la interpretación de las diferencias en las variables de desenlace de eficacia y seguridad evaluadas.

Adicionalmente, la Sala recomienda requerir información clínica adicional, que incluya información actualizada de los resultados del estudio DESTINYBreast03, incluyendo el riesgo de enfermedad pulmonar intersticial que permita confirmar este posible efecto en sobrevida global y disminuir incertidumbre en relación con eventos adversos

En relación con la solicitud de protección de datos bajo el Decreto 2085, la Sala solicita al interesado los argumentos para declarar al producto de la referencia como nueva entidad química, dado que el componente Deruxtecán comparte el mismo mecanismo de acción que el agente Irinotecan: inhibición de topoisomerasa I.

Adicionalmente, la Sala considera que en la información farmacológica en cuanto a contraindicaciones se debe incluir: hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Una vez revisada la versión 5.0 del PGR para el producto Enhertu, se solicita 1. Allegar Resumen del PGR en español.

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

### 3.2. MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS COMPETIDORES (Registro Sanitario Nuevo)

### 3.2.1. LICAR®

Expediente : 20241578  
Radicado : 20221258623  
Fecha : 12/12/2022  
Interesado : Laboratorios Legrand S.A.

Composición:

Cada vial contiene 150 mg de Trastuzumab

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para solución para infusión

Indicaciones:

Tratamiento del cáncer de mama:

Cáncer de Mama Metastásico (CMM):

TRASTUZUMAB está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con Carcinoma de Mama Metastásico con sobreexpresión de HER2 :

- En monoterapia en los que hayan recibido previamente uno o más regímenes de quimioterapia contra su enfermedad metastásica.
- En combinación con paclitaxel o docetaxel en los que no hayan recibido previamente quimioterapia contra su enfermedad metastásica.
- En combinación con un inhibidor de la aromatasa en los que presenten Carcinoma de Mama Metastásico con positividad de receptores hormonales.

Cáncer de Mama Precoz (CMP):

TRASTUZUMAB está indicado para el tratamiento del carcinoma de mama precoz (incipiente) HER2- positivo:

- Después de cirugía, quimioterapia (neoadyuvante o adyuvante) y radioterapia (si procede)
- Después de quimioterapia adyuvante con doxorubicina y ciclofosfamida, en combinación con paclitaxel o docetaxel.
- En combinación con quimioterapia adyuvante consistente en docetaxel y carboplatino.
- En combinación con quimioterapia neoadyuvante seguida de TRASTUZUMAB adyuvante en el carcinoma de mama localmente avanzado (incluido el cáncer inflamatorio) o tumores >2 cm de diámetro.

Página 224 de 727

Acta No. 14 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Tratamiento del Carcinoma gástrico avanzado:

TRASTUZUMAB en combinación con capecitabina o 5- fluorouracilo I.V. y un derivado del platino está indicado como tratamiento de pacientes con adenocarcinoma del estómago o de la unión gastroesofágica HER2-positivo que no hayan recibido previamente tratamiento anticanceroso de su enfermedad metastásica.

Contraindicaciones:

Trastuzumab está contraindicado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad al Trastuzumab o a las proteínas murinas o a alguno de los excipientes.

Disnea grave en reposo debida a complicaciones de su enfermedad maligna avanzada o que requieran terapia suplementaria con oxígeno.

Precauciones y advertencias:

El tratamiento con Trastuzumab debe iniciarse únicamente bajo la supervisión de un médico especializado en el tratamiento de pacientes oncológicos.

Reacciones relacionadas con la infusión:

Tras la administración de la formulación I.V. de Trastuzumab se han observado reacciones relacionadas con la infusión (RRI).

- Es posible que, desde el punto de vista clínico, resulte difícil distinguir las RRI y las RRA de las reacciones de hipersensibilidad.

- Se puede utilizar la premedicación para reducir el riesgo de las RRI y de RRA. Se han referido casos de RRI y RRA graves, incluidas las siguientes: disnea, hipotensión, sibilancias, broncoespasmo, taquicardia, saturación de oxígeno reducida, dificultad respiratoria, taquiarritmia supraventricular y urticaria. Se debe vigilar a los pacientes para detectar posibles RRI y RRA. La interrupción de la infusión I.V. puede ayudar a controlar dichos síntomas; se puede reanudar la infusión cuando los síntomas hayan remitido.

- Estos síntomas pueden tratarse con un analgésico/antipirético, como meperidina o paracetamol, o un antihistamínico, como a difenhidramina. Las reacciones graves se han tratado satisfactoriamente con medidas de apoyo, como la administración de oxígeno, agonistas adrenérgicos beta y corticosteroides.

- En raras ocasiones, estas reacciones se han asociado a un curso clínico con desenlace mortal. Los pacientes que padecen disnea en reposo debido al cáncer avanzado o a enfermedades concomitantes pueden tener mayor riesgo de sufrir una reacción a la infusión mortal. Por consiguiente, no se debe administrar trastuzumab a estos pacientes.

Reacciones pulmonares:

Se han descrito episodios pulmonares graves tras la comercialización de Trastuzumab.

- Estos episodios han tenido ocasionalmente un desenlace fatal y pueden producirse como parte de una RRI o presentarse con algún retardo.
- Se han notificado asimismo casos de enfermedad pulmonar intersticial manifestada como infiltración pulmonar, síndrome de dificultad respiratoria aguda, neumonía, neumonitis, derrame pleural, dificultad respiratoria, edema pulmonar agudo o insuficiencia respiratoria. Entre los factores de riesgo asociados a enfermedad pulmonar intersticial se halla el uso previo o concomitante con otras terapias antineoplásicas que se sabe comportan dicho riesgo, como son los taxanos, la gemcitabina, la vinorelbina y la radioterapia.
- Los pacientes con disnea en reposo a causa de complicaciones neoplásicas o de comorbilidad pueden correr un mayor riesgo de sufrir un episodio pulmonar. Por consiguiente, no se debe administrar Trastuzumab a estos pacientes.

#### Disfunción cardíaca - Consideraciones Generales:

- Los pacientes tratados con Trastuzumab pueden correr un mayor riesgo de sufrir insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) (clase II-IV de la clasificación de la New York Heart Association [NYHA]) o disfunción cardíaca asintomática. Estos episodios se han observado en pacientes tratados con Trastuzumab en monoterapia o en combinación con taxanos después de una quimioterapia que contenía antraciclinas (doxorubicina o epirubicina). La intensidad puede ser moderada o grave, y se ha asociado con el fallecimiento del paciente afectado. Además, se debe tener precaución cuando se traten pacientes con un mayor riesgo cardíaco, ej. pacientes con hipertensión arterial, arteriopatía coronaria documentada, insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), disfunción diastólica, FEVI <55%, edad avanzada.
- El tratamiento de pacientes con un riesgo cardíaco incrementado (por ejemplo, hipertensión, enfermedad de las arterias coronarias documentada, ICC, disfunción diastólica, edad elevada) exige precaución especial. Dado que su semivida es de 28-38 días, el Trastuzumab puede permanecer en la circulación hasta 27 semanas tras la retirada de Trastuzumab.
- Trastuzumab puede persistir en el torrente circulatorio hasta 7 meses tras la finalización del tratamiento con Trastuzumab. En base al análisis farmacocinético poblacional de todos los datos disponibles, tras la supresión de Trastuzumab, los pacientes que reciban antraciclinas pueden posiblemente tener un mayor riesgo de padecer disfunción cardíaca. Si fuera posible, el especialista debe evitar el tratamiento basado en antraciclinas hasta 7 meses tras finalizar el tratamiento con Trastuzumab. En caso de que se empleen antraciclinas, se debe monitorizar cuidadosamente la función cardíaca del paciente. Las simulaciones del modelo FC poblacional indican que Trastuzumab puede persistir en la circulación hasta 7 meses después de suspender el tratamiento con Trastuzumab I.V. o Trastuzumab S.C. Los pacientes que reciben antraciclinas tras interrumpir el tratamiento con Trastuzumab posiblemente tienen también un mayor riesgo de disfunción cardíaca. En la medida de lo posible, los médicos evitarán la terapia con antraciclinas hasta 7 meses después de concluida la administración de trastuzumab.
- Si se utilizan antraciclinas, se controlará estrechamente la función cardíaca del paciente. Los pacientes aptos para el tratamiento con Trastuzumab, sobre todo los que hayan recibido previamente alguna antraciclina, deben someterse a una evaluación cardíaca inicial que comprenda la anamnesis y la exploración física, electrocardiograma (ECG), y ecocardiograma o ventriculografía isotópica (MUGA) o resonancia magnética. El seguimiento clínico puede facilitar la identificación de los pacientes que desarrollen una disfunción cardíaca, incluidos los

signos y síntomas de ICC. La evaluación del estado cardíaco, tal como se realiza antes de comenzar el tratamiento, se repetirá cada 3 meses durante el mismo y cada 6 meses tras su finalización, hasta que hayan transcurrido 24 meses desde la última administración de trastuzumab.

- Si el porcentaje de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) cae en 10 puntos del valor basal y por debajo del 50%, se debe detener la administración de Trastuzumab y repetir la determinación de la FEVI dentro de las 3 semanas siguientes, aproximadamente. Si entretanto no ha mejorado la FEVI o incluso ha disminuido aún más, se considerará decididamente la conveniencia de retirar Trastuzumab, salvo si se estima que los beneficios para el paciente sobrepasan a los riesgos.

- La realización de controles clínicos más frecuentes (por ejemplo, cada 6-8 semanas) puede beneficiar a los pacientes con una disfunción cardíaca asintomática. En el caso de que la función ventricular experimente un descenso continuado, aunque el paciente se mantenga asintomático, el médico debe considerar la posibilidad de suspender el tratamiento si no ha observado ningún beneficio clínico de Trastuzumab.

- No se han realizado estudios prospectivos sobre la seguridad de continuar o reanudar la administración de Trastuzumab en pacientes que hayan sufrido disfunción cardíaca. Si se presenta insuficiencia cardíaca sintomática durante el tratamiento con Trastuzumab, se la debe tratar con los medicamentos habituales contra la Insuficiencia Cardíaca (IC). La retirada de Trastuzumab debe considerarse muy firmemente en presencia de IC clínicamente importante, salvo que los beneficios para el paciente se estimen superiores a los riesgos.

- En los estudios clínicos fundamentales, la mayoría de los pacientes que sufrieron IC o disfunción cardíaca asintomática mejoraron con el tratamiento habitual de la IC, consistente en un inhibidor de la Enzima Convertidora de la Angiotensina (IECA) o un bloqueante del receptor de la angiotensina (BRA) y un betabloqueante. La mayoría de los pacientes con síntomas cardíacos que mostraban signos de estar beneficiándose clínicamente de Trastuzumab prosiguieron el tratamiento con Trastuzumab sin nuevos efectos cardíacos.

#### Carcinoma de Mama Metastásico (CMM):

- Trastuzumab y antraciclinas no deben administrarse concomitantemente a pacientes con Carcinoma de Mama Metastásico.

#### Carcinoma de Mama Precoz (CMP):

- En pacientes con CMP, la evaluación del estado cardíaco como la realizada inicialmente debe repetirse cada 3 meses durante el tratamiento y cada 6 meses tras su finalización hasta que hayan transcurrido 24 meses desde la última administración de Trastuzumab.

- Se recomienda que los pacientes que reciban quimioterapia con antraciclinas permanezcan en observación y se evalúe su estado una vez al año hasta transcurridos 5 años desde la última administración de Trastuzumab o durante más tiempo en presencia de un descenso continuo de la FEVI.

- Se excluyó de los estudios clínicos con Trastuzumab como tratamiento adyuvante del carcinoma de mama a los pacientes con antecedentes de infarto de miocardio (IM), angina de pecho que requiriese medicación, ICC (NYHA II - IV) en el pasado o en ese momento, otro tipo

Página 227 de 727

Acta No. 14 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

de miocardiopatía, arritmia cardíaca que requiriese medicación, valvulopatía clínicamente importante, hipertensión mal controlada (aptos los pacientes con hipertensión controlada con medicación estándar) o derrame pericárdico con efectos hemodinámicos.

Tratamiento adyuvante:

- Trastuzumab y antraciclinas no deben administrarse concomitantemente en el tratamiento adyuvante.
- En pacientes con Carcinoma de Mama Precoz se ha observado un aumento de la incidencia de episodios cardíacos sintomáticos y asintomáticos cuando Trastuzumab se administró tras quimioterapia con antraciclinas en comparación con la administración con un régimen de docetaxel y carboplatino sin antraciclinas.
- La incidencia fue más pronunciada cuando Trastuzumab se administró concomitantemente con taxanos que cuando se administró de forma secuencial con taxanos. Independientemente del régimen utilizado, la mayoría de los episodios cardíacos sintomáticos se produjeron en los primeros 18 meses.
- Los factores de riesgo de episodio cardíaco identificados en cuatro estudios de uso adyuvante a gran escala fueron:
  - Edad avanzada (>50 años).
  - Cifras basales de FEVI bajas y en descenso (<55%).
  - Cifras de FEVI bajas antes o después de iniciarse la administración del paclitaxel.
  - Tratamiento con Trastuzumab y uso previo o concomitante de fármacos antihipertensivos.
  - En pacientes tratados con Trastuzumab después de finalizada la quimioterapia adyuvante, el riesgo de disfunción cardíaca se asoció con una dosis acumulativa alta de antraciclinas antes de comenzar la administración de Trastuzumab y un índice de masa corporal (IMC) alto.

Tratamiento neoadyuvante-adyuvante:

- En pacientes con Carcinoma de Mama Precoz aptos para tratamiento neoadyuvante-adyuvante, el uso concomitante de Trastuzumab y antraciclinas exige especial precaución y debe estar limitado a los pacientes que no hayan recibido antes quimioterapia.
- La dosis acumulativa máxima de los regímenes antraciclínicos de dosis bajas no debe sobrepasar los 180 mg/m<sup>2</sup> (doxorubicina) o 360 mg/m<sup>2</sup> (epirubicina).
- Si un paciente ha recibido concomitantemente antraciclinas en dosis bajas y Trastuzumab como tratamiento neoadyuvante, no se le debe administrar ninguna nueva quimioterapia citotóxica tras la cirugía. La experiencia clínica en el uso neoadyuvante-adyuvante se limita a pacientes mayores de 65 años.

Toxicidad embrifetal

La exposición al medicamento durante el embarazo puede provocar oligohidramnios, que se puede complicar por hipoplasia pulmonar, anomalías esqueléticas y muerte neonatal.

#### Alcohol Bencílico:

El alcohol bencílico, utilizado como conservante en el agua bacteriostática para inyección (que puede usarse para reconstituir las viales multidosis de 440 mg), se ha asociado con toxicidad en recién nacidos y niños de hasta 3 años. Cuando se vaya a administrar Trastuzumab a un paciente con hipersensibilidad conocida al alcohol bencílico, se debe reconstituir con agua para inyectables y utilizar una sola dosis por vial de Trastuzumab. Se desechará el contenido que no se haya utilizado. El agua estéril para inyección, utilizada para reconstituir las viales monodosis de 150 mg, no contiene alcohol bencílico.

#### Reacciones adversas:

En general, los eventos adversos más comunes para el medicamento de referencia están relacionados con reacciones relacionadas con la infusión, fiebre, escalofríos, los cuales ocurren en aproximadamente el 40% de los pacientes durante la infusión inicial. Otras reacciones relacionadas con el uso de Trastuzumab incluyen náuseas, vómito, dolor en el sitio del tumor, dolor de cabeza, mareo, disnea, hipotensión, erupción cutánea y astenia, estas reacciones suelen ser leves o moderadas y rara vez requieren la interrupción del tratamiento. Se puede utilizar acetaminofén, difenilhidramina, y meperidina, con o sin reducción de la tasa de infusión del Trastuzumab. En caso de presentarse síntomas relacionados con la infusión, las dosis posteriores deben administrarse más lentamente durante 90 minutos. La infusión durante 30 minutos es apropiada si los síntomas disminuyen.

El evento adverso agudo más frecuente es la reacción de hipersensibilidad durante la infusión. La aparición de disfunción cardíaca puede ser una preocupación importante en la minoría de pacientes y la suspensión definitiva del Trastuzumab después de cardiotoxicidad podría favorecer la recurrencia o progresión de la enfermedad. En general la terapia con Trastuzumab es bien tolerada.

Reliance Life Sciences Pvt realizó estudio clínico con el Trastuzumab y lo comparó con el de referencia, se incluyeron en el análisis de seguridad del estudio un total de 104 sujetos; 82 para el brazo del Trastuzumab de Reliance y 22 en el brazo del Trastuzumab de referencia. Hubo 55 sujetos en el brazo del Trastuzumab de Reliance (67,07%) y 13 (59,09%) sujetos en el brazo de referencia con al menos un Evento Adverso Emergente (TEAE) durante el tratamiento en el estudio. En el brazo de Trastuzumab de Reliance 20 sujetos (24,39%) y en el brazo Reference 8 sujetos (36,36%) presentaron al menos un TEAE relacionado con la medicación del estudio. El porcentaje de sujetos con eventos adversos en cada brazo se compararon, se encontró que no era significativa la diferencia a nivel estadístico ( $p > 0,05$ ).

Según el Sistema de Clasificación por Órgano (SOC) en el brazo de Trastuzumab de Reliance, el Evento Adverso (TEAE) que más comúnmente se informó (incidencia  $\geq 5\%$ ) se relacionaron con trastornos generales y condiciones de administración [25 (30,49%)], seguido de trastornos del sistema nervioso [22 (26,83%)], trastornos musculo esqueléticos y del tejido conjuntivo [17 (20,73%)], trastornos de la sangre y del sistema linfático [15 (18,29%)] y trastornos

gastrointestinales [14 (17,07%)]. De igual manera en el brazo de medicamento de referencia, los TEAE más comúnmente notificados (incidencia  $\geq 5\%$ ) se relacionaron con trastornos generales y con condiciones del sitio de administración [9 (40,91%)] seguidos de trastornos del sistema nervioso [4 (18,18%)], Trastornos gastrointestinales [4 (18,18%)] e infecciones e infestaciones [4 (18,18%)] y trastornos musculo esqueléticos y del tejido conjuntivo [3 (13,64%)].

En este estudio, se reportaron 16 eventos adversos graves (SAE). De los cuales 8 sujetos (9,76%) en el brazo Trastuzumab de Reliance y 5 sujetos (22,73%) en el brazo del medicamento de Referencia. La incidencia de SAEs fue más en Brazo del medicamento de referencia que en el brazo de Trastuzumab de Reliance. Se informó un total de 5 muertes en el estudio, es decir 3 (3,66%) en el brazo del Trastuzumab de Reliance y 2 (9,09%) en el brazo del medicamento de referencia. Tres (3) sujetos (3,66%) del brazo Trastuzumab de Reliance y uno (4,55%) del brazo del medicamento de Referencia descontinuaron el estudio debido a un evento adverso.

Las reacciones relacionadas con la infusión y los eventos adversos relacionados con trastornos cardiovasculares se monitorizaron durante el estudio. No se observaron nuevos problemas de seguridad durante el estudio. El perfil de eventos adversos en los dos brazos estaba en línea con el conocido perfil de fármaco de referencia (innovador). El porcentaje de sujetos con eventos adversos en cada brazo se compararon por significación estadística y la diferencia se encontró que no era significativa ( $p > 0,05$ ).

En este estudio, la evaluación de la inmunogenicidad se realizó mediante la técnica ELISA. La evaluación del anticuerpo anti-fármaco (ADA) se realizó utilizando el kit ELISA de Krishgen biosystems. El método emplea la técnica de inmunoensayo cualitativo enzima en sandwich. Se analizó un total de 53 sujetos que recibieron Trastuzumab de Reliance (44 muestras) y el producto de referencia (innovador) (8 muestras) para el título de anticuerpos. Durante el análisis, no se encontraron muestras positivas para Trastuzumab de Reliance ni anticuerpos de referencia de unión a fármacos. En este estudio, no se notificaron nuevas observaciones clínicas importantes, mediadas inmunológicamente, relacionadas con la seguridad o la eficacia

Resumen de Eventos Adversos por Tratamiento Trastuzumab de Reliance [población de seguridad (N = 82)]

Sistema corporal	Termino preferido	Trastuzumab de Reliance		
		n	(%)	E
Sujetos con al menos un evento adverso		56	68.29%	196
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		15	18.29%	24
	Anemia	7	8.54%	9
	Eosinofilia	1	1.22%	1
	Leucopenia	2	2.44%	5
	Neutropenia	6	7.32%	9
	Trombocitopenia	0	0.00%	0
Trastornos cardiacos		0	0.00%	0
	Disfunción ventricular izquierda	0	0.00%	0
Trastornos oculares		1	1.22%	1
	Diplopia	1	1.22%	1
Desórdenes gastrointestinales		14	17.07%	20

	Distensión abdominal	0	0.00%	0
	Dolor abdominal	2	2.44%	5
	Dolor abdominal superior	0	0.00%	0
	Ascitis	1	1.22%	1
	Estreñimiento	1	1.22%	1
	Diarrea	5	6.10%	5
	gastritis	2	2.44%	2
	Enfermedad de reflujo gastroesofágico	2	2.44%	3
	Ulceración de la boca	0	0.00%	0
	Náusea	2	2.44%	2
	Dolor de muelas	1	1.22%	1
	Vómito	0	0.00%	0
	Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	25	30.49%	29
	Astenia	6	7.32%	6
	Dolor en el pecho	3	3.66%	3
	escalofríos	1	1.22%	1

Sistema corporal	Termino preferido	Trastuzumab de Reliance		
		n	(%)	E
	Muerte	3	3.66%	3
	Edema facial	1	1.22%	1
	Fatiga	1	1.22%	1
	Inflamación mucosa	0	0.00%	0
	Edema periférico	2	2.44%	2
	Dolor	4	4.88%	4
	Pirexia	8	9.76%	8
	úlceras	0	0.00%	0
	Trastornos hepatobiliares	1	1.22%	1
	Hepatitis	1	1.22%	1
	Infecciones e infestaciones	12	14.63%	14
	Celulitis	0	0.00%	0
	Epiglotitis	1	1.22%	1
	Gastroenteritis	0	0.00%	0
	Herpes zoster	2	2.44%	2
	Absceso hepático	1	1.22%	1
	Infecciones del tracto respiratorio inferior	n		

	Nasofaringitis	2	2.44%	2
	Neumonía	0	0.00%	0
	Choque séptico	0	0.00%	0
	Infección de las vías respiratorias superiores	2	2.44%	2
	Infección de las vías urinarias	3	3.66%	5
	Lesiones, envenenamiento y complicaciones de procedimiento	2	2.44%	2
	Fractura	1	1.22%	1
	Hemorragia subdural	1	1.22%	1
	Investigaciones	3	3.66%	4
	Calcio sanguíneo disminuido	1	1.22%	1
	Creatinina sanguínea aumentada	0	0.00%	0
	Aumento de glucosa en la sangre	1	1.22%	1

Sistema corporal	Termino preferido	Trastuzumab de Reliance		
		n	(%)	E
	Potasio sanguíneo disminuido	1	1.22%	1
	Aumento de la urea sanguínea	0	0.00%	0
	Se ha reducido el peso	1	1.22%	1
	<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	<b>1</b>	<b>1.22%</b>	<b>1</b>
	Disminución del apetito	0	0.00%	0
	Hipocalcemia	1	1.22%	1
	<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	<b>17</b>	<b>20.73%</b>	<b>24</b>
	Dolor de espalda	5	6.10%	5
	Espasmos musculares	4	4.88%	5
	Dolor torácico musculoesquelético	1	1.22%	1
	Dolor musculoesquelético	1	1.22%	1
	Mialgia	3	3.66%	3
	Dolor en el cuello	1	1.22%	1
	Dolor en las extremidades	7	8.54%	8
	<b>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)</b>	<b>1</b>	<b>1.22%</b>	<b>1</b>
	Progresión de la neoplasia maligna	1	1.22%	1
	Síndrome paraneoplásico	0	0.00%	0
	<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	<b>22</b>	<b>26.83%</b>	<b>41</b>
	Sensación de ardor	1	1.22%	1
	Dolor de cabeza	1	1.22%	1
	Hipoestesia	6	7.32%	6
	Neuralgia	3	3.66%	3
	Neuropatía periférica	14	17.07%	25
	Neuralgia occipital	1	1.22%	1

Sistema corporal	Termino preferido	Trastuzumab de Reliance		
		n	(%)	E
	Parestesia	2	2.44%	2
	Neuropatía sensorial periférica	2	2.44%	2
Desórdenes psiquiátricos		4	4.88%	5
	Ansiedad	2	2.44%	2
	insomnio	2	2.44%	3
Trastornos renales y urinarios		0	0.00%	0
	hematuria	0	0.00%	0
Trastornos del sistema reproductivo y de la mama		2	2.44%	2
	Dolor en el seno	1	1.22%	1
	Inflamación de los senos	1	1.22%	1
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		10	12.20%	12
	broncoespasmo	2	2.44%	2
	tos	5	6.10%	5
	Disnea	3	3.66%	3
	Tos productiva	1	1.22%	1
	Embolia pulmonar	1	1.22%	1
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		9	10.98%	12
	Alopecia	8	9.76%	10
	Eczema	1	1.22%	1
	Descoloración de la piel	1	1.22%	1
Trastornos vasculares		3	3.66%	3
	Hipertensión	2	2.44%	2
	Tromboflebitis	1	1.22%	1
<p>N: Número de sujetos en la población; n: número de sujetos; E: número de eventos. Los porcentajes se calcularon usando el número de sujetos en la población de seguridad para cada tratamiento como denominador (% = <math>n / N * 100</math>)</p>				

#### Interacciones:

Agentes antineoplásicos (por ejemplo, antraciclinas [p. Ej., Doxorubicina])

Se ha informado en la bibliografía sobre el riesgo de disfunción cardíaca sintomática aumenta en pacientes que recibieron Trastuzumab (medicamento de referencia) en combinación con agentes quimioterapéuticos.

La incidencia y la gravedad pueden ser mayores cuando Trastuzumab se utiliza con antraciclinas que contienen regímenes de quimioterapia. Para los pacientes que se encuentran en tratamiento con Trastuzumab se justifica una estrecha vigilancia clínica de los signos de disfunción cardíaca.

#### Paclitaxel

Se ha informado que el paclitaxel puede elevar los niveles de fármaco de referencia. Se justifica una estrecha vigilancia clínica de los signos de disfunción cardíaca.

Vía de administración: Intravenosa

#### Dosificación y Grupo etario:

##### Modos de uso

- Es obligatorio realizar el test para estudiar el HER2 antes de iniciar la terapia.
- El tratamiento con Trastuzumab únicamente debe iniciarse por un especialista con experiencia en la administración de quimioterapia citotóxica, y únicamente debe ser administrado por un médico especializado en el tratamiento de pacientes oncológicos.
- Es importante revisar el etiquetado del producto para asegurar que se está administrando la formulación correcta (intravenosa) al paciente, según se prescribió.
- La formulación de Trastuzumab intravenoso no está prevista para la administración subcutánea y se debe administrar solamente mediante perfusión intravenosa<sup>17</sup>. No utilice bolos y no mezcle con otros medicamentos.
- Para evitar errores de medicación, es importante comprobar las etiquetas de los viales para asegurar que el medicamento que se está preparando y administrando es Trastuzumab y no Trastuzumab emtansina.

#### Posología

##### Tratamiento Adyuvante - Adultos Cáncer de mama

Administrar de acuerdo a uno de las siguientes dosis y esquemas terapéuticos por un total de 52 semanas.

- Administración en combinación con paclitaxel, docetaxel o docetaxel/carboplatino: la dosis de inicio recomendada es de 4 mg/kg de peso durante 90 minutos. La dosis semana de mantenimiento 2mg/kg de peso en infusión por 30 minutos durante la quimioterapia por las

Página 237 de 727

primeras 12 semanas (Paclitaxel o docetaxel) o por 18 semanas (docetaxel/carboplatino). La dosis de mantenimiento recomendada después de una semana después de la última dosis semanal de Trastuzumab, administrar Trastuzumab 6 mg/kg en infusión durante 30 a 90 minutos cada 3 semanas.

- Monoterapia en el plazo de 3 semanas después de completar los regímenes de quimioterapia basados en antraciclinas multimodalidad comience con 8 mg/kg infundido durante 90 minutos y luego administre 6 mg/kg infundido durante 30 a 90 minutos cada 3 semanas.

Cáncer de seno, tratamiento metastásico - Adultos

Comience con 4mg/kg infundido durante 90 minutos solo o en combinación con paclitaxel, seguido de dosis semanales de 2 mg/kg infundido durante 30 min hasta la progresión de la enfermedad.

Cáncer gástrico metastásico - Adultos

Comience con 8 mg/kg como una infusión IV durante 90 min, luego administre 6 mg/kg infundido durante 30 a 90 minutos cada 3 semanas hasta la progresión de la enfermedad.

Modificación de la dosis - Cardiomiopatía del Adulto

Evaluar la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) antes de iniciar Trastuzumab y con frecuencia durante el tratamiento. Mantener el Trastuzumab durante al menos 4 semanas en caso de cualquiera de los siguientes casos.

- Una disminución absoluta del 16% o más de la FEVI a partir de los valores previos al tratamiento o
- FEVI por debajo de los límites institucionales normales y una disminución absoluta del 10% o más de la FEVI desde los niveles de pretratamiento.

El tratamiento con Trastuzumab puede reanudarse si la FEVI vuelve a los límites normales dentro de las 4 a 8 semanas y la disminución absoluta desde el inicio es de 15% o menos.

Descontinuar de forma definitiva el tratamiento con Trastuzumab si la FEVI disminuye durante más de 8 semanas o si la suspensión de Trastuzumab se suspende en más de 3 ocasiones para cardiomiopatía.

Condición de venta: Venta con fórmula médica, uso institucional

**Solicitud:** El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos con el fin de continuar con el proceso de obtención de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión 1, allegado mediante radicado No. 20221258623
- IPP versión 3

- Copia o boceto a escala del proyecto de etiquetas del envase y empaque indicando pantones, textos ampliados de ser necesario, versión 1 allegado mediante radicado No. 20221258623
- Declaración sucinta versión 1 allegado mediante radicado No. 20221258623
- Instructivo de uso versión 1 allegado mediante radicado No. 20221258623

**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 evaluación farmacológica con fines de registro sanitario mediante ruta de comparabilidad así como la aprobación de información relacionada con: inserto versión 1 e información para prescribir (IPP) versión 3 del 19 de abril de 2021, allegados mediante radicado No. 20221258623, para el producto biológico Licar®, principio activo Trastuzumab 150 mg, en las indicaciones: *“Tratamiento del cáncer de mama: Cáncer de Mama Metastásico (CMM): TRASTUZUMAB está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con Carcinoma de Mama Metastásico con sobreexpresión de HER2: En monoterapia en los que hayan recibido previamente uno o más regímenes de quimioterapia contra su enfermedad metastásica. En combinación con paclitaxel o docetaxel en los que no hayan recibido previamente quimioterapia contra su enfermedad metastásica. En combinación con un inhibidor de la aromatasa en los que presenten Carcinoma de Mama Metastásico con positividad de receptores hormonales. Cáncer de Mama Precoz (CMP): TRASTUZUMAB está indicado para el tratamiento del carcinoma de mama precoz (incipiente) HER2- positivo: Después de cirugía, quimioterapia (neoadyuvante o adyuvante) y radioterapia (si procede). Después de quimioterapia adyuvante con doxorubicina y ciclofosfamida, en combinación con paclitaxel o docetaxel. En combinación con quimioterapia adyuvante consistente en docetaxel y carboplatino. En combinación con quimioterapia neoadyuvante seguida de TRASTUZUMAB adyuvante en el carcinoma de mama localmente avanzado (incluido el cáncer inflamatorio) o tumores >2 cm de diámetro. Tratamiento del Carcinoma gástrico avanzado: TRASTUZUMAB en combinación con capecitabina o 5- fluorouracilo I.V. y un derivado del platino está indicado como tratamiento de pacientes con adenocarcinoma del estómago o de la unión gastroesofágica HER2-positivo que no hayan recibido previamente tratamiento anticanceroso de su enfermedad metastásica”.*

Como soporte clínico principal de eficacia y seguridad allega el estudio RLS/TP/2011/05: Estudio clínico prospectivo, multicéntrico, aleatorizado, abierto, de dos brazos, de grupos paralelos, de control activo y comparativo para evaluar la eficacia, la seguridad y la farmacocinética de R-TPR-016 y Herclon®/Herceptin® administrado por vía intravenosa en pacientes con cáncer de mama metastásico con sobreexpresión de HER2. En la primera etapa se realizó evaluación farmacocinética de dosis única de 8 mg /kg en 42 sujetos en proporción 1:1 (21 sujetos del brazo de R-TPR-016 y 21 sujetos del brazo de Herclon®/Herceptin® durante el primer ciclo). Los cocientes de los datos medios transformados  $\ln$  (cociente T/R) para  $\ln C_{\max}$  fue 94,87 [IC 90%: 86,43 - 104,14] y para  $\ln$

Página 239 de 727

Acta No. 14 de 2023 SEMNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

AUC0-336 fue 105,45 [IC 90%: 91,06 - 122,12], los cuales se encuentran dentro del rango de aceptación 80-125% para los parámetros farmacocinéticos mencionados.

En la segunda etapa, un total de 106 sujetos fueron asignados aleatoriamente en el estudio en 20 centros en dos brazos (R-TPR-016 y Herclon®/Herceptin® en una proporción de 4:1 = 84 sujetos en el brazo de R-TPR-016 y 22 sujetos en el brazo de Herclon®/Herceptin®), el objetivo primario fue la tasa de respuesta objetiva (TRO). Un total de 100 sujetos completaron al menos una eficacia post basal realizada después de cualquier dosis de R-TPR-016 o Herclon®/Herceptin® y se consideraron sujetos evaluables según lo predefinido en el protocolo. Se incluyeron 82 sujetos en el análisis primario de eficacia; en el brazo de R-TPR-016 la tasa de respuesta objetiva fue del 48,44% versus 44,44% en el brazo de Herclon®/Herceptin®.

La mediana de la SLP fue de 11,67 meses en el brazo de R-TPR-016 y de 8,02 meses en el brazo de Herclon®/Herceptin® en la semana 52 y a los 2 años. La SLP media fue de 8,17 meses en el brazo de R-TPR-016 y de 7,98 meses en el brazo de Herclon®/Herceptin® en la semana 52, y de 11,43 meses en el brazo de R-TPR-016 y de 10,43 meses en el brazo de Herclon®/Herceptin® en el segundo año.

La mediana de la SG fue de 12,00 meses en el brazo de R-TPR-016 y en el brazo de Herclon®/Herceptin® en la semana 52. La mediana de SG fue de 15,92 meses en el brazo de R-TPR-016 y de 15,33 meses en el brazo de Herclon®/Herceptin® a los 2 años. La SG media fue de 9,28 meses en el brazo de R-TPR-016 y de 10,26 meses en el brazo de Herclon®/Herceptin® en la semana 52, y de 14,67 meses en el brazo de R-TPR-016 y de 15,09 meses en el brazo de Herclon®/Herceptin® en el segundo año. La diferencia entre los dos brazos en la semana 52 y a los 2 años no fue estadísticamente significativa ( $p > 0,05$ ).

La mediana de SG fue de 16,28 meses en el brazo de R-TPR-016 y de 15,33 meses en el brazo de Herclon®/Herceptin® a los 5 años. La SG media fue de 21,64 meses en el brazo de R-TPR-016 y de 20,90 meses en el brazo de Herclon®/Herceptin® a los 5 años. La diferencia entre los dos brazos no fue estadísticamente significativa ( $p > 0,05$ ).

La Sala solicita requerir al interesado para que certifique quien es el fabricante del producto comparador HERCLON® y si este corresponde a HERCEPTIN®.

El informe del PSUR corresponde al producto TrastuRel®; explicar qué relación tiene dicho medicamento con el producto LICAR®.

La Sala solicita al interesado explicar las diferencias en los porcentajes de eventos adversos tales como trastornos del sistema nervioso, trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo, trastornos sanguíneos y del sistema linfático. Asimismo, explicar las diferencias encontradas en el área bajo la curva en el estudio de bioequivalencia e incluir los resultados de la transformación In de  $AUC_{0-\infty}$ .

La Sala solicita que aclare las concentraciones descritas en el inserto e ipp de acuerdo con la solicitud presentada.

La Sala llama la atención en el sentido de que el interesado debe diligenciar el formato de presentación correctamente ya que la información diligenciada en el ítem 7 no corresponde con los documentos presentados. Lo que registró como declaración sucinta versión 1, corresponde a declaración de compromiso con el programa de gestión de riesgos de LICAR, y el documento registrado como instructivo de uso versión 1, corresponde a inserto (Inserto de instrucciones de uso). En el inserto registrado como versión 1 no cuenta con versión ni con fecha. Además, registró en el campo concentraciones 150 mg y 400 mg, esta última no existe para el principio activo de la referencia y por último, el inserto no contine la totalidad de las indicaciones solicitadas.

La IPP debe corresponder al producto de la referencia y no a TrastuRel® como aparece referenciado.

La Sala considera que el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad los cuales se relacionarán y detallarán en el acto administrativo, adicionalmente, en el ejercicio de comparabilidad no es claro el tratamiento estadístico empleado para el análisis de los datos, teniendo en cuenta la criticidad de cada atributo de calidad, y su relación con el número de lotes escogido para evaluar cada parámetro.

### 3.3. OTRAS FARMACOLÓGICAS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

#### 3.3.1. Nueva asociación

##### 3.3.1.1. ALXOID TRÍO ÁCAROS 10.000 UT/ML SUSPENSIÓN INYECTABLE

Expediente : 20240648  
Radicado : 20221249496  
Fecha : 29/11/2022  
Interesado : Inmunotek Colombia S.A.S.

Composición:

Cada ml de contiene 10.000 UT de extractos alérgicos polimerizados ALXOID Trío Ácaros

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable

Indicaciones:

ALXOID Trío Ácaros está indicado en adultos y niños (a partir de 5 años) en el tratamiento de enfermedades alérgicas respiratorias tipo I (mediadas por IgE) como rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica y/o rinoconjuntivitis alérgica con o sin asma bronquial causada por diferentes alérgenos diagnosticados con una prueba de punción cutánea y/o una prueba de IgE específica.

Contraindicaciones:

No utilice los productos Alxoid®:

- Si es alérgico (hipersensible) a alguno de los excipientes del producto
- Si presenta agudización del asma en los tres días previos a la dosis.
- Si está tomando medicación  $\beta$ - bloqueante
- Si presenta fiebre superior a 38,5° C.
- Si presenta enfermedades infecciosas activas (hepatitis vírica, neumonía, tuberculosis, mononucleosis, etc).
- Si padece enfermedades autoinmunes sistémicas como, inmunodeficiencias o enfermedades malignas.
- Si va a realizar cualquier actividad física intensa después de administrar la dosis.

Precauciones y advertencias:

Advertencias y precauciones especiales de empleo:

ALXOID Trío Ácaros contiene los alérgenos a los que el paciente es alérgico, por lo que en su

Administración pueden ocurrir acontecimientos adversos locales y/o sistémicos de naturaleza alérgica.

Este tratamiento puede entrañar riesgo de choque anafiláctico por lo que deben seguirse durante toda la duración del mismo las siguientes normas:

1. No debe ser administrado en ningún caso en el domicilio del paciente.
2. Los productos ALXOID® deben administrarse en centros que dispongan de medios para proceder al tratamiento de un paciente que sufra un choque anafiláctico: reanimación cardiorrespiratoria y adrenalina parenteral.
3. El paciente permanecerá como mínimo 30 minutos en el centro donde se le administre el preparado alérgico después de cada una de las dosis aplicadas.
4. Comprobar que la vía de administración es la subcutánea. La presencia de sangre al aspirar es indicativa de una administración endovenosa. En estos casos, retirar la aguja y proceder a la inyección correcta en otro lugar

#### Advertencias especiales

- Niños No administrar a niños menores de 5 años.
- Embarazo y lactancia

No hay datos sobre la experiencia clínica para el uso de los productos ALXOID® en mujeres embarazadas ni durante la lactancia.

El tratamiento con los productos ALXOID® no debe iniciarse durante el embarazo. Si se produce el embarazo durante el tratamiento, el tratamiento puede continuar después de la evaluación de la condición general (incluyendo la función pulmonar) del paciente y las reacciones previas a la administración de los productos ALXOID®. En pacientes con asma preexistente se recomienda una estrecha vigilancia durante el embarazo.

No se prevén efectos sobre los lactantes alimentados con leche materna.

Informar al médico si se está embarazada, cree que puede estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada o en periodo de lactancia. Su médico decidirá si el paciente debe recibir el preparado alérgico ALXOID®.

#### Deportistas

No realizar ninguna actividad física intensa inmediatamente después de la administración de una dosis.

- Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas Los productos Alxoid® no tienen influencia sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

#### Reacciones adversas:

ALXOID® pueden producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. La frecuencia de los posibles efectos adversos enumerados a continuación se define utilizando la siguiente clasificación:

muy frecuentes (afectan a más de 1 de cada 10 pacientes), frecuentes (afectan a entre 1 y 10 de cada 100 pacientes), poco frecuentes (afectan a entre 1 y 10 de cada 1.000pacientes), raros (afectan a entre 1 y 10 de cada 10.000 pacientes), muy raros (afectan a menos de 1 de cada 10.000 personas) y de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Si el paciente nota algún efecto adverso no mencionado, informar al médico o farmacéutico. En caso de reacción sistémica severa (ver más abajo), interrumpa el tratamiento e informe a su médico prescriptor.

#### Reacciones locales: Comunes

Consisten en la aparición de enrojecimiento, dolor y/o tumefacción en el lugar de la inyección. Suelen presentarse en los primeros 30 minutos (reacciones inmediatas) y/o entre los 30 min y 72 horas (reacciones tardías).

- Reacción local leve (Inmediata o tardía) de hasta 5-6 cm de diámetro es normal.
  - Reacción local inmediata moderada, de 6-12 cm de diámetro: puede requerir tratamiento antihistamínico por vía oral.
  - Reacción local inmediata severa, más de 12 cm de diámetro. Tratamiento antihistamínico por vía oral. Observar durante 60 minutos.
  - Reacción local tardía, moderada o severa. Tienen siempre un carácter leve.
- Tratamiento: aplicación de una bolsa de hielo y/o corticoides tópicos.

#### Reacciones sistémicas moderadas: Poco frecuentes:

Irritación óculo-nasal, estornudos, urticaria, angioedema, que aparecen desde 15 minutos hasta 4-6 horas después de la inyección subcutánea. En tales casos, se recomienda administrar antihistamínicos (orales o por vía intramuscular) especialmente en el caso de una urticaria y angioedema. Adicionalmente, pueden administrarse corticoides I.V. (40 mg de prednisolona). Esta terapéutica puede repetirse si fuera necesario. Si se produce un cierto grado de broncoespasmo, pueden utilizarse broncodilatadores.

#### Reacciones sistémicas severas:

##### Muy raras

Se manifiestan antes de los 30 minutos posteriores a la dosis. Asma (dificultad respiratoria) o urticaria/angioedema (ronchas en la piel) que aparecen a partir de los 5-10 minutos tras la inyección.

Considere la posibilidad de hospitalización en caso de shock retardado.

Si se experimentan efectos adversos, consultar al médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos no mencionados en este punto.

#### Interacciones:

Interacciones: Interacciones medicamentosas y otras formas de interacción

Los productos Alxoid interactúan con medicamentos  $\beta$ -bloqueantes, por lo tanto, está contraindicado su uso en aquellos pacientes tratados con esta medicación.

- No hay datos disponibles sobre los posibles riesgos del uso de inmunoterapia simultánea con otros alérgenos durante el tratamiento con los productos ALXOID®.
- No se han descrito otras interacciones

Vía de administración: subcutánea

#### Dosificación y Grupo etario:

Los productos ALXOID están indicados para ser administrados por vía subcutánea. Deben ser administrados por profesionales con experiencia.

#### Tratamiento de inicio:

El tratamiento de inicio con ALXOID Trío Ácaros puede seguir dos tipos de pautas de administración: convencional o ultrarrápida (rush).

Las administraciones iniciales son 2 dosis de volúmenes crecientes (0,2 mL y 0,3 mL) con un intervalo de 30 minutos entre ellas, en diferentes brazos. Una vez que se alcanza la dosis de 0,5 mL (dosis máxima), las dosis se espaciarán mensualmente hasta terminar el vial. Con este régimen, la dosis máxima se alcanza en un día.

#### Tratamiento de mantenimiento:

El esquema de administración del tratamiento de mantenimiento es común para ambos esquemas de inicio: convencional y rush.

Administrar 0,5 mL a intervalos mensuales hasta terminar el vial.

#### Población pediátrica

La dosis recomendada para ALXOID Trío Ácaros es la misma en adultos y niños (a partir de 5 años).

#### Pauta convencional

Las administraciones iniciales son 2 dosis de volúmenes crecientes (0,2 mL y 0,5 mL) con un intervalo de una semana entre ellas. Una vez que se alcanza la dosis de 0,5 mL (dosis máxima), las dosis se espaciarán mensualmente hasta terminar el vial. Este tratamiento de régimen requiere 1 semana para lograr la concentración máxima.

Estas pautas de dosificación son orientativas, se recomienda seguir la dosificación prescrita por su facultativo.

Niños

No administrar a niños menores de 5 años

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos con el fin de continuar con el proceso de obtención de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica de nueva asociación
- Inserto Versión 1 allegado mediante radicado No. 20221249496
- IPP Versión 1 allegado mediante radicado No. 20221249496

**CONCEPTO:** El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de evaluación farmacológica de nueva asociación del producto ALXOID TRÍO ÁCAROS 10.000 UT/ML SUSPENSIÓN INYECTABLE, inserto Versión 1 allegado mediante radicado No. 20221249496 e información para prescribir Versión 1 allegado mediante radicado No. 20221249496, con el fin de continuar con el proceso de obtención de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

La nueva asociación de ALXOID TRÍO ÁCAROS 10.000 UT/ML SUSPENSIÓN INYECTABLE la componen extractos alergénicos polimerizados (modificados), estandarizados en Unidades Terapéuticas (UT), de los ácaros: Dermatophagoides pteronyssinus, Dermatophagoides farinae y Blomia tropicalis (mezcla a partes iguales 33.3%), adsorbidos en hidróxido de aluminio.

Como soporte de la asociación para la indicación “en adultos y niños (a partir de 5 años) en el tratamiento de enfermedades alérgicas respiratorias tipo I (mediadas por IgE) como rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica y/o rinoconjuntivitis alérgica con o sin asma bronquial causada por diferentes alérgenos diagnosticados con una prueba de punción cutánea y/o una prueba de IgE específica”, presenta:

Dos estudios de seguridad (Estudio Poza 2014 y Casteblanco-Arango, 2016), el primero de diseño retrospectivo de tres formas farmacéuticas de CLUSTOID® mezcla de ácaros (*D. pteronyssinus* / *D. farinae* / *B. tropicalis*), CLUSTOID® Forte y CLUSTOID® Max, el 54% de los participantes (n=54) presentó reacciones adversas, de ellas 1,77% (33) reacciones locales, 6 reacciones locales tardías (0,32%), 5 reacciones sistémicas inmediatas de grado 1 (0,26%), 1 reacción sistémica inmediata de grado 2 (0,05%) y 1 reacción sistémica de grado 1 (0,05%). En el segundo estudio, un total de 73 participantes (11,7%; intervalo de confianza del 95%; 9,2% a 14,3%) experimentaron reacciones sistémicas. Se registraron 6.842 inyecciones administradas de inmunoterapia subcutánea para una razón de reacción/inyección de 1,06 x100 inyecciones, tomando todas las reacciones. En 29 participantes se presentó reacción sistémica grado 1, en 39 grado 2 y en 5 grado 3. No se registraron reacciones adversas sistémicas grado 4 o 5.

Allega el estudio de recogida de datos de efectividad de inmunoterapia con ALXOID (Dpt/Df/Bt) - mezcla a partes iguales de *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae* y *Blomia tropicalis* en pacientes con rinoconjuntivitis alérgica, con o sin asma, por alergia a estos ácaros, (Cardona, 2021). Fueron incluidos 250 pacientes diagnosticados de rinoconjuntivitis alérgica, con o sin asma (intermitente, persistente leve o persistente moderada) tratados con el producto de prueba durante 12 meses, se tomaron datos de la enfermedad antes de iniciar la inmunoterapia, a los 3, 6 y 12 meses del tratamiento, la mediana de edad fue de 15.7 años, rango de 3 a 72 años. El desenlace principal evaluado de puntuación combinada de síntomas y medicación de rinoconjuntivitis (CSMS) al inicio del estudio tuvo una mediana de 5 puntos, a los 3 meses tuvo puntuación de 4 (reducción 20%), a los 12 meses el valor fue de 3 (reducción 40%), (p<0,0001). La puntuación de uso de medicación en asma clasificada según escala GINA, fue evaluada a los 0 (T0), 3 (T1), 6 (T2) y 12 (T3) meses, la mediana de uso medicamentos al inicio de la terapia fue de 3, al final de los 12 meses la puntuación fue de 2. El porcentaje de pacientes tratados con medicamentos correspondientes a los escalones 1 y 2 (asma leve) fueron mas bajos al inicio 27.1 % (29) que al final de 12 meses 56.1% (60), mientras que los pacientes de los escalones 3 a 5 (asma moderado/grave), los porcentajes de pacientes que recibían medicación al inicio del estudio fue de 72.9% (78) vs 43.9% (47) a los 12 meses p<0.0001. En otra variable se encontró que el número de participantes que experimenta mejoría en la toma de medicación en T1 fue de 21 (20%), en T2 fue de 32 (30%) y en T3 de 57 (58%). En la Puntuación del Cuestionario de la Prueba de Control del Asma (Asthma Control Test™ – ACT), el valor de la mediana al inicio era de 20, a los 12 meses el valor era de 25 (p<0,0001).

**Aporta estudio (Puerto, 2021) “Efecto de la inmunoterapia con alérgenos específicos en participantes pediátricos con asma atendidos en una institución de salud de Colombia”, diseño observacional, descriptivo, retrospectivo, se incluyeron 62 pacientes asmáticos alérgicos a ácaros del polvo doméstico. El 96,8 % de los participantes sufría rinitis asociada con el asma, el 27,4 %, de dermatitis atópica, y el 61,3 %, de conjuntivitis alérgica. El promedio de edad al inicio de los síntomas respiratorios era de 1,7 años, había antecedente de bronquiolitis en 27.4% de ellos. La percepción de la mejoría con la inmunoterapia en un rango de 0 a 100 %, usando la escala visual análoga en los pacientes tratados fue de 9,75 % (n=6) por debajo del 50 %, en el 48,4 % (n=30) fue del 50 y el 80 %, y la mejora en el 41,9 % (n=26) fue igual o mayor del 90 %. El promedio de dosis de inmunoterapia recibidas hasta el momento de la evaluación fue de  $28 \pm 12,5$ , con un rango entre 6 y 54. Los efectos de la inmunoterapia según la prueba de control del asma (ACT) en niños de 4 a 11 años con más de 18 dosis encontró que hubo diferencia estadísticamente significativa entre el control del asma con respecto a la puntuación antes del inicio del tratamiento.**

**De otro lado, presenta otros estudios de postcomercialización y argumenta que según la Guía Europea para Productos los resultados de los estudios con productos de composición similar alergénica (ácaros *Dp/Df*) se pueden extrapolar a la composición específica de otros productos, como Alxoid *Dp/Df* comercializado en Colombia.**

**La Sala solicita al interesado allegar copia del aval institucional (INVIMA) de los estudios clínicos realizados en el país.**

**Una vez revisado el PGR versión 01 para el producto Alxoid Trío ácaros se solicita: Allegar PSUR vigente**

**Finalmente, la Sala considera que el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad los cuales se relacionarán y detallarán en el acto administrativo.**

### **3.3.3. Nueva concentración**

#### **3.3.3.1. PHESGO**

Expediente : 20195789  
Radicado : 20201256657 / 20221065856 / 20221249901  
Fecha : 29/11/2022  
Interesado : Productos Roche S.A.

Composición: Cada vial contiene 1200 mg de Pertuzumab y 600 mg de Trastuzumab

Página 248 de 727

Acta No. 14 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Cáncer de mama incipiente (CMi):

Phesgo está indicado en combinación con quimioterapia para:

- el tratamiento neoadyuvante de pacientes con cáncer de mama HER2+, localmente avanzado, inflamatorio o incipiente (ya sea >2 cm de diámetro o con afectación ganglionar) como parte de un esquema terapéutico completo del cáncer de mama incipiente;

- el tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de mama HER2+ incipiente con gran riesgo de recidiva.

Cáncer de mama metastásico (CMm):

Phesgo está indicado, en combinación con docetaxel, en pacientes con cáncer de mama HER2+ metastásico o localmente recidivante e irreseccable que no hayan recibido previamente quimioterapia o tratamiento anti-HER2 para el cáncer metastásico.

Contraindicaciones:

Phesgo está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al pertuzumab, al trastuzumab o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Advertencias y precauciones generales:

Para mejorar la trazabilidad de los biomedicamentos, debe registrarse (o declararse) claramente el nombre comercial y el número de lote del producto administrado en la historia clínica del paciente.

Disfunción del ventrículo izquierdo

Se han notificado casos de disminución de la FEVI con fármacos que inhiben la actividad de HER2, incluidos el pertuzumab y el trastuzumab. La incidencia de disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (DSVI) sintomática (insuficiencia cardíaca congestiva) fue mayor en los pacientes tratados con pertuzumab en combinación con trastuzumab y quimioterapia en comparación con los tratados con trastuzumab más quimioterapia. La mayoría de los casos de insuficiencia cardíaca sintomática notificados en el contexto del tratamiento adyuvante correspondieron a pacientes que habían recibido quimioterapia con una antraciclina. Los

Página 249 de 727

Acta No. 14 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

pacientes que hayan recibido previamente antraciclinas o radioterapia en la zona torácica pueden correr mayor riesgo de disminución de la FEVI, según indican los estudios con pertuzumab i.v. en combinación con trastuzumab y quimioterapia.

No se ha estudiado el uso de Phesgo o de pertuzumab y trastuzumab i.v. en pacientes con: FEVI previa al tratamiento  $<55\%$  (Cmi) o  $<50\%$  (CMm); antecedentes de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC); enfermedades que puedan afectar a la función del ventrículo izquierdo, como la hipertensión arterial no controlada, el infarto de miocardio reciente, arritmias cardíacas graves que requieran tratamiento o una exposición previa acumulada a las antraciclinas de  $>360\text{ mg/m}^2$  de doxorubicina o su equivalente. No se ha estudiado el uso del pertuzumab i.v. en combinación con trastuzumab y quimioterapia en pacientes con disminuciones de la FEVI  $<50\%$  durante el tratamiento adyuvante previo con trastuzumab.

Se debe evaluar la FEVI antes de iniciar el tratamiento con Phesgo y a intervalos regulares durante el mismo para verificar que la FEVI se encuentra dentro de los límites normales (v. tabla 2). Si la FEVI disminuye como se indica en la tabla 2 y no ha mejorado, o si ha disminuido aún más en la siguiente evaluación, se planteará decididamente la retirada de Phesgo, salvo que se considere que los beneficios para ese paciente son superiores a los riesgos.

Tabla 2: Recomendaciones posológicas en caso de disfunción del ventrículo izquierdo

	FEVI antes del tratamiento:	Vigilar la FEVI cada:	Suspender la administración de Phesgo durante al menos 3 semanas en caso de disminución de la FEVI hasta valores de:		Reanudar la administración de Phesgo después de 3 semanas en caso de recuperación de la FEVI hasta valores de:	
Cáncer de mama metastásico <sup>a</sup>	≥50 %	~12 semanas	Cualquiera de:		Cualquiera de:	
			<40 %	40-45 % con un descenso de ≥10 puntos porcentuales respecto al valor previo al tratamiento	>45 %	40-45 % con un descenso de <10 puntos porcentuales respecto al valor previo al tratamiento
Cáncer de mama incipiente	≥55 % <sup>b</sup>	~12 semanas (una vez durante el tratamiento neoadyuvante)	<50 % con un descenso de ≥10 puntos porcentuales respecto al valor previo al tratamiento		Cualquiera de estas opciones	
					≥50 %	Descenso de <10 puntos porcentuales respecto al valor previo al tratamiento

<sup>a</sup> Según datos sobre el pertuzumab i.v. (estudio CLEOPATRA)

<sup>b</sup> Los pacientes que reciban quimioterapia con una antraciclina deben tener una FEVI de ≥50 % tras finalizar el tratamiento con antraciclinas antes de iniciar la administración de Phesgo.

#### Reacciones relacionadas con la inyección o la infusión (RRI)

Phesgo se ha asociado a reacciones relacionadas con la inyección. Las reacciones relacionadas con la inyección se definieron como cualquier reacción general con síntomas como fiebre, escalofríos, cefalea, probablemente debida a la liberación de citocinas, dentro de las 24 horas siguientes a la administración de Phesgo. Se recomienda observar estrechamente al paciente durante la administración de la dosis de carga de Phesgo y durante los 30 minutos siguientes a la administración, así como durante la administración de la dosis de mantenimiento y durante los 15 minutos siguientes a dicha administración. Si se produjera una reacción relacionada con la inyección importante, se reducirá la velocidad de inyección o se interrumpirá la inyección y se administrará el tratamiento médico apropiado. Se debe evaluar y vigilar estrechamente a los pacientes hasta la resolución completa de los signos y síntomas. Se planteará la suspensión definitiva en los pacientes que sufran

Página 251 de 727

Acta No. 14 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

reacciones relacionadas con la inyección graves. Esta evaluación clínica debe basarse en la gravedad de la reacción precedente y en la respuesta al tratamiento administrado para controlarla. Aunque no se han observado reacciones relacionadas con la inyección con desenlace mortal con Phesgo, se debe actuar con precaución dado que se han asociado al pertuzumab i.v. en combinación con trastuzumab i.v. y quimioterapia reacciones relacionadas con la infusión con desenlace mortal.

#### Reacciones de hipersensibilidad y anafilaxia

Se observará estrechamente a los pacientes para detectar reacciones de hipersensibilidad. Aunque no se han observado en pacientes tratados con Phesgo reacciones de hipersensibilidad graves, incluidas la anafilaxia y eventos con desenlaces mortales, se debe actuar con precaución dado que se han asociado estas reacciones al pertuzumab i.v. en combinación con trastuzumab y quimioterapia. Se debe disponer de medicación para tratar tales reacciones, así como de equipo de emergencia, para usarlo de inmediato si fuera preciso. Phesgo está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al pertuzumab o a cualquiera de sus excipientes.

#### Abuso y dependencia del fármaco

No existen indicios de la posibilidad de abuso y dependencia del fármaco con Phesgo.

#### Capacidad para conducir y utilizar máquinas

Phesgo tiene escasa influencia sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Pueden producirse reacciones relacionadas con la inyección y mareos durante el tratamiento con Phesgo.

#### Reacciones adversas:

##### Ensayos clínicos

##### Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad de Phesgo se basa en datos del estudio de fase III FEDERICA, en el que se trató a pacientes con cáncer de mama incipiente HER2+ con Phesgo (n = 248) o con pertuzumab y trastuzumab i.v. (n = 252), en combinación con quimioterapia.

Las reacciones adversas (RA) más frecuentes ( $\geq 5\%$ ) notificadas en pacientes tratados con Phesgo o con pertuzumab i.v. en combinación con trastuzumab fueron las siguientes:

diarrea, reacción en el lugar de la inyección, reacciones relacionadas con la infusión, astenia, fatiga (cansancio), erupción, fracción de eyección disminuida y anemia.

Los eventos adversos graves (EAG) más frecuentes ( $\geq 1$  %) notificados en pacientes tratados con Phesgo o con pertuzumab i.v. en combinación con trastuzumab fueron los siguientes:

neutropenia febril, pirexia, neutropenia, sepsis neutropénica, reacción relacionada con la infusión y recuento de neutrófilos disminuido. Los EAG se distribuyeron por igual entre el grupo de tratamiento con Phesgo y el grupo de tratamiento con pertuzumab i.v. en combinación con trastuzumab. Las siguientes RA se notificaron con mayor frecuencia ( $\geq 5$  %) con Phesgo en comparación con el pertuzumab i.v. en combinación con trastuzumab:

alopecia, 77 % frente al 70,2 %; disnea, 10,1 % frente al 4,4 %; y fatiga, 27,8 % frente al 22,6 %.

Lista tabulada de las reacciones adversas

El perfil de seguridad de Phesgo fue en general congruente con el conocido perfil de seguridad del pertuzumab i.v. en combinación con trastuzumab y quimioterapia, tal como se observó en los grupos tratados con pertuzumab y trastuzumab de los siguientes estudios fundamentales (n = 3344):

- CLEOPATRA, en el que el pertuzumab se administró en combinación con trastuzumab y docetaxel a pacientes con CMm (n = 453).
- NEOSPHERE (n = 309) y TRYPHAENA (n = 218), en los que se administró pertuzumab como tratamiento neoadyuvante en combinación con trastuzumab y quimioterapia a pacientes con cáncer de mama localmente avanzado, inflamatorio o incipiente.
- APHINITY, en el que se administró a pacientes con Cmi pertuzumab en combinación con trastuzumab y quimioterapia con un taxano, que incluía o no una antraciclina (n = 2364).

En la tabla 3 se presentan las RA que se han notificado en asociación al uso de pertuzumab, trastuzumab y quimioterapia en los ensayos clínicos fundamentales y en el periodo poscomercialización.

Dado que el pertuzumab y el trastuzumab se usan en combinación con quimioterapia, es difícil determinar la relación causal de una reacción adversa con un fármaco en particular.

En este apartado se han utilizado las siguientes categorías de frecuencia: muy frecuente ( $\geq 1/10$ ), frecuente ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuente ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ), rara ( $\geq 1/10\ 000$  a  $< 1/1000$ ), muy rara ( $< 1/10\ 000$ ) y de frecuencia desconocida (no puede calcularse a partir de los datos disponibles). En cada categoría de frecuencia, las reacciones adversas se presentan por orden decreciente de gravedad.

**Tabla 3: Resumen de las reacciones adversas notificadas en los ensayos fundamentales con el pertuzumab y el trastuzumab, así como en el periodo poscomercialización<sup>a</sup>**

Reacción adversa (Término preferente del MedDRA) Categoría del MedDRA de órgano, aparato o sistema afectado	Pertuzumab + trastuzumab + quimioterapia <sup>b</sup> Tasa de frecuencia (%)		Categoría de frecuencia
	Cualquier grado %	Grados 3-4 %	
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>			
Neutropenia	31,4	24,2	Muy frecuente
Anemia	24,8	5,7	Muy frecuente
Neutropenia febril <sup>c</sup>	11,9	11,8	Muy frecuente
Leucopenia	10,8	6,1	Muy frecuente
<b>Trastornos cardíacos</b>			
Disfunción del ventrículo izquierdo <sup>d</sup>	1,4	0,3	Frecuente
Insuficiencia cardíaca congestiva <sup>e</sup>	0,1	<0,1	Poco frecuente
<b>Trastornos oculares</b>			
Lagrimeo aumentado	12,1	-	Muy frecuente
<b>Trastornos gastrointestinales</b>			
Diarrea	67,9	8,9	Muy frecuente
Náuseas	60,8	1,9	Muy frecuente
Vómitos	30,0	1,7	Muy frecuente
Estomatitis	24,9	1,6	Muy frecuente
Estreñimiento	24,5	0,4	Muy frecuente
Dispepsia	13,2	<0,1	Muy frecuente
Dolor abdominal	11,7	0,4	Muy frecuente
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>			
Fatiga	44,3	3,3	Muy frecuente
Inflamación de mucosa	23,2	1,5	Muy frecuente
Astenia	20,9	1,5	Muy frecuente
Pirexia	18,9	0,6	Muy frecuente
Edema periférico	16,2	<0,1	Muy frecuente
Reacciones en el lugar de la inyección <sup>f</sup>	12,9	0	Muy frecuente
<b>Trastornos del sistema inmunitario</b>			
Hipersensibilidad	3,3	0,4	Frecuente
Hipersensibilidad al fármaco	2,5	0,4	Frecuente
<b>Infecciones e infestaciones</b>			
Nasofaringitis	12,8	<0,1	Muy frecuente
Infección respiratoria de vías altas	9,5	0,3	Frecuente
Paroniquia	3,9	<0,1	Frecuente
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>			
Apetito disminuido	23,1	0,8	Muy frecuente
Síndrome de lisis tumoral <sup>g</sup>		Desconocida	
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>			
Artralgia	24,6	0,7	Muy frecuente
Mialgia	24,3	0,8	Muy frecuente
Dolor en una extremidad	10,0	0,2	Muy frecuente
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>			
Disgeusia	22,7	<0,1	Muy frecuente
Cefalea	21,8	0,4	Muy frecuente
Neuropatía sensitiva periférica	15,7	0,5	Muy frecuente

Neuropatía periférica	14,7	0,7	Muy frecuente
Mareo	11,2	0,1	Muy frecuente
Parestesia	10,2	0,4	Muy frecuente
<b>Trastornos psiquiátricos</b>			
Insomnio	15,9	0,2	Muy frecuente
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>			
Epistaxis	15,6	<0,1	Muy frecuente
Tos	15,5	<0,1	Muy frecuente
Disnea	11,5	0,5	Muy frecuente
Derrame pleural	0,9	<0,1	Poco frecuente
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>			
Alopecia	63,1	<0,1	Muy frecuente
Erupción	26,4	0,5	Muy frecuente
Trastorno ungueal	12,9	0,3	Muy frecuente
Prurito	12,9	<0,1	Muy frecuente
Piel seca	11,7	<0,1	Muy frecuente
<b>Trastornos vasculares</b>			
Sofoco	15,7	0,1	Muy frecuente

\* La tabla 3 muestra los datos agrupados del periodo de tratamiento total en el estudio CLEOPATRA; del periodo de tratamiento neoadyuvante de los estudios NEOSPHERE y TRYPHAENA; y del periodo de tratamiento del estudio APHINITY). Además, en la tabla 3 se muestra una RA específica de la vía de administración de Phesgo que se ha notificado en el estudio FEDERICA.

<sup>b</sup> En el estudio NEOSPHERE, 108 pacientes recibieron pertuzumab + trastuzumab sin docetaxel, y 94 pacientes recibieron pertuzumab + docetaxel sin trastuzumab.

<sup>c</sup> En el estudio CLEOPATRA, 45 pacientes asignados aleatoriamente al placebo y sin exposición previa al pertuzumab pasaron a recibir el pertuzumab y forman parte de los 3344 pacientes tratados con pertuzumab.

<sup>d</sup> En esta tabla, indica una reacción adversa que ha sido notificada como asociada a un desenlace mortal.

\*La incidencia de disfunción del ventrículo izquierdo y de insuficiencia cardíaca congestiva refleja los términos preferentes del MedDRA notificados en cada estudio.

<sup>f</sup> Observadas con Phesgo únicamente.

<sup>g</sup> Identificado en el periodo poscomercialización.

## Descripción de determinadas reacciones adversas registradas en ensayos clínicos

### Phesgo

#### Disfunción del ventrículo izquierdo

En el estudio FEDERICA, la incidencia de insuficiencia cardíaca sintomática (clase III o IV de la escala de la New York Heart Association [NYHA]) con una disminución de la FEVI de al menos 10 puntos porcentuales respecto al valor inicial y hasta valores <50 % fue del 0,4 % de los pacientes tratados con Phesgo frente al 0 % de los pacientes tratados con pertuzumab y trastuzumab i.v. De los pacientes que presentaron insuficiencia cardíaca sintomática, todos los pacientes tratados con Phesgo se habían recuperado (se definió la recuperación como valores de la FEVI >50 % en 2 determinaciones consecutivas) hasta la fecha de corte para la inclusión de datos clínicos. Se notificaron casos de disminución asintomática o levemente sintomática (clase II de la NYHA) de la FEVI de al menos 10 puntos porcentuales respecto al valor inicial y hasta un valor <50% (confirmado mediante la FEVI secundaria) en el 0,4 % de los pacientes tratados con Phesgo y el 0,8 % de los tratados con pertuzumab y trastuzumab i.v.; en la fecha

de corte para la inclusión de datos clínicos, ninguno de los pacientes tratados con Phesgo o con pertuzumab y trastuzumab i.v. se habían recuperado.

#### Reacciones relacionadas con la inyección o la infusión

En el estudio FEDERICA, se definió una reacción relacionada con la inyección o la infusión como cualquier reacción sistémica notificada en un plazo máximo de 24 h desde la administración de Phesgo o la administración de pertuzumab i.v. en combinación con trastuzumab. Se notificaron reacciones relacionadas con la inyección en el 1,2 % de los pacientes tratados con Phesgo y se registraron reacciones relacionadas con la infusión en el 10,3 % de los pacientes tratados con pertuzumab y trastuzumab i.v.

Se notificaron reacciones en el lugar de inyección (definidas como cualquier reacción local notificada en un plazo máximo de 24 h desde la administración de Phesgo) en el 12,9% de los pacientes tratados con Phesgo; todas estas reacciones fueron eventos de grado 1 o 2.

#### Reacciones de hipersensibilidad y anafilaxia

En el estudio FEDERICA, la frecuencia global de eventos notificados de hipersensibilidad o anafilaxia relacionados con el tratamiento dirigido contra HER2 fue del 1,6 % en los pacientes tratados con Phesgo y en los pacientes tratados con pertuzumab y trastuzumab i.v.; ninguno de ellos fue de grado 3-4 según los Criterios comunes de terminología para eventos adversos del Instituto Nacional del Cáncer de los EE.UU. (NCI-CTCAE) (versión 4).

#### Alteraciones analíticas

En el estudio FEDERICA, la incidencia de disminución del recuento de neutrófilos de grado 3-4 según los NCI-CTCAE estaba equilibrada en el grupo de Phesgo y en el grupo tratado con pertuzumab y trastuzumab i.v.

#### Pertuzumab y trastuzumab i.v.

#### Disfunción del ventrículo izquierdo

En el estudio CLEOPATRA, la incidencia de DVI durante el tratamiento del estudio fue mayor en el grupo del placebo que en el grupo tratado con pertuzumab (8,6 % y 6,6 %, respectivamente). La incidencia de DVI sintomática fue también menor en el grupo tratado con pertuzumab (1,8 % en el grupo del placebo frente al 1,5 % en el grupo tratado con pertuzumab).

En el estudio NEOSPHERE, en el que los pacientes recibieron 4 ciclos de pertuzumab como tratamiento neoadyuvante, la incidencia de DVI (durante todo el periodo de tratamiento) fue mayor en el grupo tratado con pertuzumab, trastuzumab y docetaxel (7,5 %) que en el grupo tratado con trastuzumab y docetaxel (1,9 %). Hubo un caso de DVI sintomática en el grupo tratado con pertuzumab y trastuzumab.

En el estudio TRYPHAENA, la incidencia de DVI (durante todo el periodo de tratamiento) fue del 8,3 % en el grupo tratado con pertuzumab más trastuzumab junto con 5- fluorouracilo, epirubicina y ciclofosfamida (FEC) y a continuación pertuzumab más trastuzumab y docetaxel; del 9,3 % en el grupo tratado con pertuzumab más trastuzumab y docetaxel después de FEC; y del 6,6 % en el grupo tratado con pertuzumab en combinación con TCH. La incidencia de DVI sintomática (insuficiencia cardíaca congestiva) fue del 1,3 % en el grupo tratado con pertuzumab más trastuzumab y docetaxel después de FEC (esto excluye a un paciente que presentó una DVI sintomática durante el tratamiento con FEC, antes de recibir pertuzumab más trastuzumab y docetaxel) y también del 1,3 % en el grupo tratado con pertuzumab en combinación con TCH. Ningún paciente del grupo tratado con pertuzumab más trastuzumab y FEC y a continuación con pertuzumab más trastuzumab y docetaxel presentó una DVI sintomática.

En el periodo de tratamiento neoadyuvante del ensayo BERENICE, la incidencia de DVI sintomática de clase III/IV de la NYHA) (insuficiencia cardíaca congestiva según los NCICTCAE [versión 4]) fue del 1,5 % en el grupo tratado con dosis densas de AC y a continuación con pertuzumab más trastuzumab y paclitaxel; ningún paciente (0 %) presentó DVI sintomática en el grupo tratado con FEC y a continuación con pertuzumab en combinación con trastuzumab y docetaxel. La incidencia de DVI asintomática (término preferente de «reducción de la fracción de eyección» según los NCI-CTCAE [versión 4]) fue del 7 % en el grupo tratado con dosis densas de AC y a continuación con pertuzumab más trastuzumab y paclitaxel, y del 3,5 % en el grupo tratado con FEC y a continuación con pertuzumab más trastuzumab y docetaxel.

En el estudio APHINITY, la incidencia de insuficiencia cardíaca sintomática (clase III o IV de la NYHA) con una disminución de la FEVI de al menos 10 puntos porcentuales respecto al valor inicial y hasta valores <50 % fue <1 % (0,6 % de los pacientes tratados con pertuzumab frente al 0,2 % de los que recibieron el placebo). En la fecha de corte para la inclusión de datos clínicos, de los pacientes que presentaron insuficiencia cardíaca sintomática, el 46,7 % de los tratados con pertuzumab y el 66,7 % de los que recibieron el placebo se habían recuperado (se definió la recuperación como valores de la FEVI >50 % en 2 determinaciones consecutivas). La mayoría de los eventos se notificaron en pacientes tratados con una antraciclina. Se notificaron casos de disminución asintomática o levemente sintomática (clase II de la NYHA) de la FEVI de al menos 10 puntos porcentuales respecto al valor inicial y hasta un valor <50 % en el 2,7 % de los pacientes tratados con pertuzumab y el 2,8 % de los que recibieron el placebo; de ellos, el 79,7 % de los pacientes tratados con pertuzumab y el 80,6 % de los que recibieron el placebo ya se habían recuperado en la fecha de corte para la inclusión de datos clínicos.

#### Reacción relacionada con la infusión

En los ensayos fundamentales se definió una reacción relacionada con la infusión como cualquier evento notificado como hipersensibilidad, reacción anafiláctica, reacción aguda a la infusión o síndrome de liberación de citocinas que tuviera lugar durante la infusión o en el mismo día de la infusión. En el estudio CLEOPATRA, la dosis inicial de pertuzumab se administró el día anterior a la administración de trastuzumab y de docetaxel para que fuera posible observar las reacciones

asociadas al pertuzumab. El primer día, cuando solo se administró el pertuzumab, la frecuencia total de reacciones relacionadas con la infusión fue del 9,8 % en el grupo del placebo y del 13,2 % en el grupo tratado con pertuzumab; la mayoría de las reacciones fueron leves o moderadas. Las reacciones relacionadas con la infusión más frecuentes ( $\geq 1,0$  %) en el grupo del pertuzumab fueron: pirexia, escalofríos, fatiga, cefalea, astenia, hipersensibilidad y vómitos.

Durante el segundo ciclo, cuando se administraron todos los fármacos el mismo día, las reacciones relacionadas con la infusión registradas con mayor frecuencia ( $\geq 1,0$  %) en el grupo tratado con pertuzumab fueron: fatiga, hipersensibilidad al fármaco, disgeusia, hipersensibilidad, mialgia y vómitos.

En ensayos realizados en el contexto del tratamiento neoadyuvante y adyuvante, el pertuzumab se administró el mismo día que los demás fármacos del estudio. Las reacciones relacionadas con la infusión tuvieron lugar en el 18,6-25,0 % de los pacientes el primer día de administración de pertuzumab (en combinación con trastuzumab y quimioterapia). El tipo y la intensidad de los eventos concordaron con los observados en el estudio CLEOPATRA; la mayoría de las reacciones fueron leves o moderadas.

#### Hipersensibilidad y anafilaxia

En el estudio CLEOPATRA, la frecuencia total de eventos de hipersensibilidad y de anafilaxia notificados fue del 9,3 % en los pacientes que recibieron el placebo y del 11,3 % en los tratados con pertuzumab, de los cuales el 2,5 % y el 2,0 %, respectivamente, fueron de grado 3-4 según los NCI-CTCAE (versión 3). En conjunto, se registraron eventos de anafilaxia en 2 pacientes del grupo del placebo y 4 del grupo tratado con pertuzumab.

En general, la mayoría de las reacciones de hipersensibilidad fueron de intensidad leve o moderada y se resolvieron con tratamiento. Teniendo en cuenta las modificaciones del tratamiento del estudio que se llevaron a cabo, se consideró que la mayoría de las reacciones eran secundarias a las infusiones de docetaxel.

En ensayos realizados en el contexto del tratamiento neoadyuvante y adyuvante, los eventos de hipersensibilidad y de anafilaxia concordaron con los observados en el estudio CLEOPATRA. En el estudio NEOSPHERE, 2 pacientes del grupo tratado con pertuzumab y docetaxel presentaron eventos de anafilaxia. En los estudios TRYPHAENA y APHINITY, la frecuencia total más elevada de hipersensibilidad y de anafilaxia correspondió al grupo tratado con pertuzumab y TCH (13,2 % y 7,6 %, respectivamente); de ellos, el 2,6 % y el 1,3 % de los eventos, respectivamente, fueron de grado 3-4 según los NCI-CTCAE.

#### Alteraciones analíticas

En los ensayos fundamentales CLEOPATRA, NEOSPHERE y APHINITY, la incidencia de disminución del recuento de neutrófilos de grado 3-4 según los NCI-CTCAE estaba equilibrada en los grupos tratados con pertuzumab y los grupos de referencia.

## Cambio del tratamiento con pertuzumab y trastuzumab i.v. por Phesgo (o viceversa)

Los pacientes toleraron bien el cambio del tratamiento con pertuzumab y trastuzumab i.v. por Phesgo (o viceversa), no se evidenciaron problemas de seguridad nuevos o de trascendencia clínica, y los EA registrados concordaban con los notificados en el estudio FEDERICA y en estudios anteriores en los que se empleó la administración i.v. de pertuzumab y trastuzumab.

### Experiencia poscomercialización

No procede

### Interacciones:

No se han llevado a cabo estudios formales de interacciones farmacológicas.

### Pertuzumab intravenoso

En un subestudio realizado en 37 pacientes del estudio fundamental CLEOPATRA, no se encontró ningún indicio de interacciones farmacológicas entre el pertuzumab y el trastuzumab ni entre el pertuzumab y el docetaxel. Por otra parte, según el análisis de farmacocinética poblacional, tampoco se evidenciaron interacciones farmacocinéticas de trascendencia clínica del docetaxel o el trastuzumab coadministrados con el pertuzumab. Los datos farmacocinéticos de los estudios NEOSPHERE y APHINITY confirmaron la ausencia de interacciones farmacológicas.

Se ha evaluado en cinco estudios los efectos del pertuzumab en la farmacocinética de citotóxicos administrados concomitantemente: docetaxel, paclitaxel, gemcitabina, capecitabina, carboplatino y erlotinib. No se evidenció ninguna interacción farmacocinética entre el pertuzumab y cualquiera de estos fármacos. La farmacocinética del pertuzumab en estos estudios fue comparable a la observada en estudios de la monoterapia.

### Trastuzumab intravenoso

No se ha realizado en el ser humano ningún estudio formal de interacciones farmacológicas con el trastuzumab. No se han observado interacciones de trascendencia clínica entre el trastuzumab y la medicación concomitante utilizada en ensayos clínicos.

En estudios en los que se administró el trastuzumab en combinación con docetaxel, carboplatino o anastrozol, la farmacocinética de estos fármacos no se vio alterada, ni tampoco la farmacocinética del trastuzumab.

Las concentraciones de paclitaxel y doxorubicina (así como las de sus metabolitos principales, 6- $\alpha$  hidroxil-paclitaxel [POH] y doxorubicinol [DOL]) no se alteraron en presencia de trastuzumab.

Página 259 de 727

Acta No. 14 de 2023 SEMNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Sin embargo, el trastuzumab puede elevar la exposición total de un metabolito de la doxorubicina, la 7- desoxi-13 dihidro-doxorubicinona (D7D). No están claras la actividad biológica de la D7D ni la repercusión clínica de la elevación de este metabolito. No se observaron variaciones en las concentraciones de trastuzumab en presencia de paclitaxel y doxorubicina.

Los resultados de un subestudio de interacciones farmacológicas en el que se evaluó la farmacocinética de la capecitabina y del cisplatino cuando se usaron con o sin trastuzumab indicaron que la exposición a los metabolitos bioactivos (por ejemplo: 5-FU) de la capecitabina no se vio afectada por la administración concomitante de cisplatino o de cisplatino más trastuzumab. No obstante, la propia capecitabina mostró una mayor concentración y una semivida más prolongada cuando se combinó con el trastuzumab. Los datos también indicaron que en la farmacocinética del cisplatino no influyó el uso concomitante de capecitabina o de capecitabina más trastuzumab.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Selección de los pacientes

Los pacientes tratados con Phesgo deben presentar un estado tumoral HER2+, definido como una puntuación de 3+ en un análisis validado de inmunohistoquímica (IHQ) o un índice  $\geq 2,0$  en un análisis validado de hibridación in situ (ISH).

Para conseguir resultados exactos y reproducibles, los análisis se realizarán en laboratorios especializados que puedan garantizar la validación de los procedimientos de análisis.

Para obtener instrucciones completas sobre la realización e interpretación de los ensayos, consúltense los prospectos de ensayos validados de determinación del estado tumoral respecto a HER2.

Administración de Phesgo

El tratamiento con Phesgo debe administrarse únicamente bajo la supervisión de un profesional sanitario con experiencia en el tratamiento de pacientes con cáncer.

La sustitución por cualquier otro biomedicamento requiere el consentimiento del médico prescriptor.

Los pacientes que actualmente están recibiendo pertuzumab y trastuzumab por vía intravenosa (i.v.) pueden pasar a recibir Phesgo.

El cambio del tratamiento con pertuzumab y trastuzumab i.v. por Phesgo (o viceversa) se investigó en el estudio MO40628.

Para impedir que se produzcan errores de medicación, es importante comprobar las etiquetas de los viales para asegurarse de que el medicamento que se está preparando y administrando es Phesgo.

Phesgo es para uso por vía subcutánea (s.c.) en el muslo exclusivamente. No se debe administrar por vía intravenosa (i.v.).

Cáncer de mama metastásico y cáncer de mama incipiente

Consúltense en la tabla 1 las recomendaciones posológicas de Phesgo en el cáncer de mama incipiente y el cáncer de mama metastásico.

Tabla 1: Posología y administración recomendadas de Phesgo

	<b>Dosis (independientemente del peso corporal)</b>	<b>Duración aproximada de la inyección s.c.</b>	<b>Periodo de observación<sup>a, b</sup></b>
<i>Dosis de carga</i>	1200 mg de pertuzumab más 600 mg de trastuzumab	8 minutos	30 minutos
<i>Dosis de mantenimiento (cada 3 semanas)</i>	600 mg de pertuzumab más 600 mg de trastuzumab	5 minutos	15 minutos

<sup>a</sup> Se observará a los pacientes para detectar reacciones relacionadas con la inyección y reacciones de hipersensibilidad.

<sup>b</sup> El periodo de observación debe comenzar después de la administración de Phesgo y debe concluir antes de cualquier administración posterior de quimioterapia.

En pacientes en tratamiento con pertuzumab y trastuzumab i.v. en los que hayan transcurrido <6 semanas desde la última dosis, Phesgo debe administrarse como dosis de mantenimiento de 600 mg de pertuzumab/600 mg de trastuzumab y cada 3 semanas en las administraciones posteriores. En pacientes en tratamiento con pertuzumab y trastuzumab i.v. en los que hayan transcurrido ≥6 semanas desde la última dosis, Phesgo debe administrarse como dosis de carga de 1200 mg de pertuzumab/600 mg de trastuzumab, seguida por una dosis de mantenimiento de 600 mg de pertuzumab/600 mg de trastuzumab cada 3 semanas en las administraciones posteriores.

Se alternará el lugar de inyección entre el muslo izquierdo y el derecho únicamente. Las nuevas inyecciones se aplicarán al menos a 2,5 cm de distancia del lugar de inyección anterior, en piel

sana y nunca en zonas donde la piel esté enrojecida, contusionada, dura o sea dolorosa a la palpación. No se debe dividir la dosis en dos jeringas o entre dos lugares de administración. Si durante el tratamiento con Phesgo es necesario administrar por vía s.c. otros medicamentos, se inyectarán preferentemente en lugares diferentes.

En los pacientes que estén recibiendo un taxano, Phesgo debe administrarse antes que el taxano. La dosis inicial recomendada de docetaxel, cuando se administre con Phesgo, es de 75 mg/m<sup>2</sup>.

En los pacientes que reciban un esquema de tratamiento que contenga una antraciclina, Phesgo debe administrarse tras completar en su totalidad el esquema con antraciclina.

#### Cáncer de mama incipiente (Cmi)

En el contexto del tratamiento neoadyuvante (antes del tratamiento quirúrgico), se recomienda tratar a los pacientes con Phesgo durante 3-6 ciclos dependiendo del esquema elegido en combinación con quimioterapia.

En el contexto del tratamiento adyuvante (después del tratamiento quirúrgico), Phesgo debe administrarse durante 1 año en total (un máximo de 18 ciclos, o hasta la recidiva del cáncer o la aparición de reacciones adversas no controlables con tratamiento, lo que antes ocurra), como parte de un esquema completo de tratamiento del cáncer de mama incipiente, que incluya quimioterapia convencional con una antraciclina, un taxano o ambos. El tratamiento con Phesgo debe comenzar el día 1 del primer ciclo con un taxano y se debe mantener incluso si se suspende la quimioterapia.

Los pacientes que comiencen a recibir Phesgo en el contexto del tratamiento neoadyuvante deben proseguir el tratamiento adyuvante con Phesgo hasta completar 1 año de tratamiento (un máximo de 18 ciclos).

#### Cáncer de mama metastásico (CMm)

Phesgo debe administrarse en combinación con docetaxel hasta la progresión del cáncer o hasta la aparición de reacciones adversas no controlables con tratamiento. El tratamiento con Phesgo puede proseguir incluso si se suspende el tratamiento con docetaxel.

#### Dosis diferidas u omitidas

Si el periodo entre dos dosis secuenciales es inferior a 6 semanas, la dosis de mantenimiento de 600 mg de pertuzumab más 600 mg de trastuzumab de Phesgo se administrará tan pronto como sea posible. No se esperará hasta la siguiente dosis programada.

Si el periodo entre dos dosis secuenciales es de 6 semanas o superior, se administrará de nuevo la dosis de carga de 1200 mg de pertuzumab más 600 mg de trastuzumab, seguida a partir de

entonces por la dosis de mantenimiento de 600 mg de pertuzumab más 600 mg de trastuzumab cada 3 semanas.

#### Modificaciones de la dosis

No se recomienda reducir la dosis de Phesgo.

En lo relativo a las modificaciones de la dosis de antineoplásicos, véanse las fichas técnicas pertinentes.

#### Reacciones relacionadas con la inyección

Se debe reducir la velocidad de inyección o interrumpir la inyección si el paciente presentara síntomas relacionados con la inyección.

#### Hipersensibilidad y anafilaxia

Si el paciente sufre una reacción de hipersensibilidad grave (por ejemplo: anafilaxia), se suspenderá la inyección de forma inmediata y definitiva.

#### Disfunción del ventrículo izquierdo

Véase el apartado Advertencias y precauciones para obtener información sobre las recomendaciones posológicas en caso de disfunción del ventrículo izquierdo.

#### Pautas posológicas especiales

##### Uso en pediatría

No se han determinado la seguridad ni la eficacia de Phesgo en menores de 18 años.

##### Uso en geriatría

No es necesario ajustar la dosis de Phesgo en pacientes de  $\geq 65$  años de edad.

##### Disfunción renal

No es necesario ajustar la dosis de Phesgo en pacientes con disfunción renal leve o moderada. No se pueden hacer recomendaciones posológicas en el caso de pacientes con disfunción renal grave, dado que los datos farmacocinéticos disponibles son insuficientes.

##### Disfunción hepática

No se han estudiado la seguridad ni la eficacia de Phesgo en pacientes con disfunción hepática. No se pueden hacer recomendaciones posológicas de Phesgo.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

**Solicitud:** El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021017559 emitido mediante Acta No. 08 de 2021 numeral 3.3.1.1 SEMNNIMB, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia

- Evaluación farmacológica de nueva concentración con fines de obtención de registro sanitario nuevo
- Inserto versión CDS 2.0 de Julio de 2020 allegado mediante radicado No. 20201256657
- Información para prescribir versión CDS 2.0 de Julio de 2020 allegado mediante radicado No. 20201256657

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Auto No. 2021017559 emitido mediante Acta No. 08 de 2021 numeral 3.3.1.1 SEMNNIMB., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar , con la siguiente información:

**Composición:** Cada vial contiene 1200 mg de Pertuzumab y 600 mg de Trastuzumab

**Forma farmacéutica:** Solución inyectable

**Indicaciones:**

**Cáncer de mama incipiente (CMi):**

**Phesgo está indicado en combinación con quimioterapia para:**

- el tratamiento neoadyuvante de pacientes con cáncer de mama HER2+, localmente avanzado, inflamatorio o incipiente (ya sea >2 cm de diámetro o con afectación ganglionar) como parte de un esquema terapéutico completo del cáncer de mama incipiente;

- el tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de mama HER2+ incipiente con gran riesgo de recidiva.

**Cáncer de mama metastásico (CMm):**

**Phesgo está indicado, en combinación con docetaxel, en pacientes con cáncer de mama HER2+ metastásico o localmente recidivante e irreseccable que no hayan recibido previamente quimioterapia o tratamiento anti-HER2 para el cáncer metastásico.**

**Contraindicaciones:**

Página 264 de 727

Acta No. 14 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

**Phesgo está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al pertuzumab, al trastuzumab o a cualquiera de los excipientes.**

**Precauciones y advertencias:**

**Advertencias y precauciones generales:**

**Para mejorar la trazabilidad de los biomedicamentos, debe registrarse (o declararse) claramente el nombre comercial y el número de lote del producto administrado en la historia clínica del paciente.**

**Disfunción del ventrículo izquierdo**

**Se han notificado casos de disminución de la FEVI con fármacos que inhiben la actividad de HER2, incluidos el pertuzumab y el trastuzumab. La incidencia de disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (DSVI) sintomática (insuficiencia cardíaca congestiva) fue mayor en los pacientes tratados con pertuzumab en combinación con trastuzumab y quimioterapia en comparación con los tratados con trastuzumab más quimioterapia. La mayoría de los casos de insuficiencia cardíaca sintomática notificados en el contexto del tratamiento adyuvante correspondieron a pacientes que habían recibido quimioterapia con una antraciclina. Los pacientes que hayan recibido previamente antraciclinas o radioterapia en la zona torácica pueden correr mayor riesgo de disminución de la FEVI, según indican los estudios con pertuzumab i.v. en combinación con trastuzumab y quimioterapia.**

**No se ha estudiado el uso de Phesgo o de pertuzumab y trastuzumab i.v. en pacientes con: FEVI previa al tratamiento  $<55\%$  (Cmi) o  $<50\%$  (CMm); antecedentes de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC); enfermedades que puedan afectar a la función del ventrículo izquierdo, como la hipertensión arterial no controlada, el infarto de miocardio reciente, arritmias cardíacas graves que requieran tratamiento o una exposición previa acumulada a las antraciclinas de  $>360\text{ mg/m}^2$  de doxorubicina o su equivalente. No se ha estudiado el uso del pertuzumab i.v. en combinación con trastuzumab y quimioterapia en pacientes con disminuciones de la FEVI  $<50\%$  durante el tratamiento adyuvante previo con trastuzumab.**

**Se debe evaluar la FEVI antes de iniciar el tratamiento con Phesgo y a intervalos regulares durante el mismo para verificar que la FEVI se encuentra dentro de los límites normales (v. tabla 2). Si la FEVI disminuye como se indica en la tabla 2 y no ha mejorado, o si ha disminuido aún más en la siguiente evaluación, se planteará decididamente la retirada de Phesgo, salvo que se considere que los beneficios para ese paciente son superiores a los riesgos.**

**Tabla 2: Recomendaciones posológicas en caso de disfunción del ventrículo izquierdo**

	FEVI antes del tratamiento:	Vigilar la FEVI cada:	Suspender la administración de Phesgo durante al menos 3 semanas en caso de disminución de la FEVI hasta valores de:	Reanudar la administración de Phesgo después de 3 semanas en caso de recuperación de la FEVI hasta valores de:
Cáncer de mama metastásico <sup>a</sup>	≥50 %	~12 semanas	Cualquiera de:	Cualquiera de:
			<40 %	40-45 % con un descenso de ≥10 puntos porcentuales respecto al valor previo al tratamiento
Cáncer de mama incipiente	≥55 % <sup>b</sup>	~12 semanas (una vez durante el tratamiento neoadyuvante)	<50 % con un descenso de ≥10 puntos porcentuales respecto al valor previo al tratamiento	Cualquiera de estas opciones
				≥50 %

<sup>a</sup> Según datos sobre el pertuzumab i.v. (estudio CLEOPATRA)

<sup>b</sup> Los pacientes que reciban quimioterapia con una antraciclina deben tener una FEVI de ≥50 % tras finalizar el tratamiento con antraciclinas antes de iniciar la administración de Phesgo.

### Reacciones relacionadas con la inyección o la infusión (RRI)

Phesgo se ha asociado a reacciones relacionadas con la inyección. Las reacciones relacionadas con la inyección se definieron como cualquier reacción general con síntomas como fiebre, escalofríos, cefalea, probablemente debida a la liberación de citocinas, dentro de las 24 horas siguientes a la administración de Phesgo. Se recomienda observar estrechamente al paciente durante la administración de la dosis de carga de Phesgo y durante los 30 minutos siguientes a la administración, así como durante la administración de la dosis de mantenimiento y durante los 15 minutos siguientes a dicha administración. Si se produjera una reacción relacionada con la inyección importante, se

reducirá la velocidad de inyección o se interrumpirá la inyección y se administrará el tratamiento médico

apropiado. Se debe evaluar y vigilar estrechamente a los pacientes hasta la resolución completa de los signos y síntomas. Se planteará la suspensión definitiva en los pacientes que sufran reacciones relacionadas con la inyección graves. Esta evaluación clínica debe basarse en la gravedad de la reacción precedente y en la respuesta al tratamiento administrado para controlarla. Aunque no se han observado reacciones relacionadas con la inyección con desenlace mortal con Phesgo, se debe actuar con precaución dado que se han asociado al pertuzumab i.v. en combinación con trastuzumab i.v. y quimioterapia reacciones relacionadas con la infusión con desenlace mortal.

#### Reacciones de hipersensibilidad y anafilaxia

Se observará estrechamente a los pacientes para detectar reacciones de hipersensibilidad. Aunque no se han observado en pacientes tratados con Phesgo reacciones de hipersensibilidad graves, incluidas la anafilaxia y eventos con desenlaces mortales, se debe actuar con precaución dado que se han asociado estas reacciones al pertuzumab i.v. en combinación con trastuzumab y quimioterapia. Se debe disponer de medicación para tratar tales reacciones, así como de equipo de emergencia, para usarlo de inmediato si fuera preciso. Phesgo está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al pertuzumab o a cualquiera de sus excipientes.

#### Abuso y dependencia del fármaco

No existen indicios de la posibilidad de abuso y dependencia del fármaco con Phesgo.

#### Capacidad para conducir y utilizar máquinas

Phesgo tiene escasa influencia sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Pueden producirse reacciones relacionadas con la inyección y mareos durante el tratamiento con Phesgo.

#### Reacciones adversas:

#### Ensayos clínicos

#### Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad de Phesgo se basa en datos del estudio de fase III FEDERICA, en el que se trató a pacientes con cáncer de mama incipiente HER2+ con Phesgo (n = 248) o con pertuzumab y trastuzumab i.v. (n = 252), en combinación con quimioterapia.

Las reacciones adversas (RA) más frecuentes ( $\geq 5$  %) notificadas en pacientes tratados con Phesgo o con pertuzumab i.v. en combinación con trastuzumab fueron las siguientes:

diarrea, reacción en el lugar de la inyección, reacciones relacionadas con la infusión, astenia, fatiga (cansancio), erupción, fracción de eyección disminuida y anemia.

Los eventos adversos graves (EAG) más frecuentes ( $\geq 1$  %) notificados en pacientes tratados con Phesgo o con pertuzumab i.v. en combinación con trastuzumab fueron los siguientes:

neutropenia febril, pirexia, neutropenia, sepsis neutropénica, reacción relacionada con la infusión y recuento de neutrófilos disminuido. Los EAG se distribuyeron por igual entre el grupo de tratamiento con Phesgo y el grupo de tratamiento con pertuzumab i.v. en combinación con trastuzumab. Las siguientes RA se notificaron con mayor frecuencia ( $\geq 5$  %) con Phesgo en comparación con el pertuzumab i.v. en combinación con trastuzumab:

alopecia, 77 % frente al 70,2 %; disnea, 10,1 % frente al 4,4 %; y fatiga, 27,8 % frente al 22,6 %.

#### Lista tabulada de las reacciones adversas

El perfil de seguridad de Phesgo fue en general congruente con el conocido perfil de seguridad del pertuzumab i.v. en combinación con trastuzumab y quimioterapia, tal como se observó en los grupos tratados con pertuzumab y trastuzumab de los siguientes estudios fundamentales (n = 3344):

- CLEOPATRA, en el que el pertuzumab se administró en combinación con trastuzumab y docetaxel a pacientes con CMm (n = 453).
- NEOSPHERE (n = 309) y TRYPHAENA (n = 218), en los que se administró pertuzumab como tratamiento neoadyuvante en combinación con trastuzumab y quimioterapia a pacientes con cáncer de mama localmente avanzado, inflamatorio o incipiente.
- APHINITY, en el que se administró a pacientes con Cmi pertuzumab en combinación con trastuzumab y quimioterapia con un taxano, que incluía o no una antraciclina (n = 2364).

En la tabla 3 se presentan las RA que se han notificado en asociación al uso de pertuzumab, trastuzumab y quimioterapia en los ensayos clínicos fundamentales y en el periodo poscomercialización.

Dado que el pertuzumab y el trastuzumab se usan en combinación con quimioterapia, es difícil determinar la relación causal de una reacción adversa con un fármaco en particular.

En este apartado se han utilizado las siguientes categorías de frecuencia: muy frecuente ( $\geq 1/10$ ), frecuente ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuente ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ), rara ( $\geq 1/10\ 000$  a

<1/1000), muy rara (<1/10 000) y de frecuencia desconocida (no puede calcularse a partir de los datos disponibles). En cada categoría de frecuencia, las reacciones adversas se presentan por orden decreciente de gravedad.

**Tabla 3: Resumen de las reacciones adversas notificadas en los ensayos fundamentales con el pertuzumab y el trastuzumab, así como en el periodo poscomercialización<sup>a</sup>**

Reacción adversa (Término preferente del MedDRA) Categoría del MedDRA de órgano, aparato o sistema afectado	Pertuzumab + trastuzumab + quimioterapia <sup>b</sup> Tasa de frecuencia (%)		Categoría de frecuencia
	Cualquier grado %	Grados 3-4 %	
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>			
Neutropenia	31,4	24,2	Muy frecuente
Anemia	24,8	5,7	Muy frecuente
Neutropenia febril <sup>c</sup>	11,9	11,8	Muy frecuente
Leucopenia	10,8	6,1	Muy frecuente
<b>Trastornos cardíacos</b>			
Disfunción del ventrículo izquierdo <sup>c</sup>	1,4	0,3	Frecuente
Insuficiencia cardíaca congestiva <sup>c</sup>	0,1	<0,1	Poco frecuente
<b>Trastornos oculares</b>			
Lagrimo aumentado	12,1	-	Muy frecuente
<b>Trastornos gastrointestinales</b>			
Diarrea	67,9	8,9	Muy frecuente
Náuseas	60,8	1,9	Muy frecuente
Vómitos	30,0	1,7	Muy frecuente
Estomatitis	24,9	1,6	Muy frecuente
Estreñimiento	24,5	0,4	Muy frecuente
Dispepsia	13,2	<0,1	Muy frecuente
Dolor abdominal	11,7	0,4	Muy frecuente
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>			
Fatiga	44,3	3,3	Muy frecuente
Inflamación de mucosa	23,2	1,5	Muy frecuente
Astenia	20,9	1,5	Muy frecuente
Pirexia	18,9	0,6	Muy frecuente
Edema periférico	16,2	<0,1	Muy frecuente
Reacciones en el lugar de la inyección <sup>f</sup>	12,9	0	Muy frecuente
<b>Trastornos del sistema inmunitario</b>			
Hipersensibilidad	3,3	0,4	Frecuente
Hipersensibilidad al fármaco	2,5	0,4	Frecuente
<b>Infecciones e infestaciones</b>			
Nasofaringitis	12,8	<0,1	Muy frecuente
Infección respiratoria de vías altas	9,5	0,3	Frecuente
Paroniquia	3,9	<0,1	Frecuente
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>			
Apetito disminuido	23,1	0,8	Muy frecuente
Síndrome de lisis tumoral <sup>g</sup>		Desconocida	
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>			
Artralgia	24,6	0,7	Muy frecuente
Mialgia	24,3	0,8	Muy frecuente
Dolor en una extremidad	10,0	0,2	Muy frecuente
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>			
Disgeusia	22,7	<0,1	Muy frecuente
Cefalea	21,8	0,4	Muy frecuente
Neuropatía sensitiva periférica	15,7	0,5	Muy frecuente

Neuropatía periférica	14,7	0,7	Muy frecuente
Mareo	11,2	0,1	Muy frecuente
Parestesia	10,2	0,4	Muy frecuente
<b>Trastornos psiquiátricos</b>			
Insomnio	15,9	0,2	Muy frecuente
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>			
Epistaxis	15,6	<0,1	Muy frecuente
Tos	15,5	<0,1	Muy frecuente
Disnea	11,5	0,5	Muy frecuente
Derrame pleural	0,9	<0,1	Poco frecuente
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>			
Alopecia	63,1	<0,1	Muy frecuente
Erupción	26,4	0,5	Muy frecuente
Trastorno ungueal	12,9	0,3	Muy frecuente
Prurito	12,9	<0,1	Muy frecuente
Piel seca	11,7	<0,1	Muy frecuente
<b>Trastornos vasculares</b>			
Sofoco	15,7	0,1	Muy frecuente

\* La tabla 3 muestra los datos agrupados del periodo de tratamiento total en el estudio CLEOPATRA; del periodo de tratamiento neoadyuvante de los estudios NEOSPHERE y TRYPHAENA; y del periodo de tratamiento del estudio APHINITY). Además, en la tabla 3 se muestra una RA específica de la vía de administración de Phesgo que se ha notificado en el estudio FEDERICA.

<sup>b</sup> En el estudio NEOSPHERE, 108 pacientes recibieron pertuzumab + trastuzumab sin docetaxel, y 94 pacientes recibieron pertuzumab + docetaxel sin trastuzumab.

<sup>c</sup> En el estudio CLEOPATRA, 45 pacientes asignados aleatoriamente al placebo y sin exposición previa al pertuzumab pasaron a recibir el pertuzumab y forman parte de los 3344 pacientes tratados con pertuzumab.

<sup>d</sup> En esta tabla, indica una reacción adversa que ha sido notificada como asociada a un desenlace mortal.

\*La incidencia de disfunción del ventrículo izquierdo y de insuficiencia cardíaca congestiva refleja los términos preferentes del MedDRA notificados en cada estudio.

<sup>f</sup> Observadas con Phesgo únicamente.

<sup>g</sup> Identificado en el periodo poscomercialización.

## Descripción de determinadas reacciones adversas registradas en ensayos clínicos

### Phesgo

#### Disfunción del ventrículo izquierdo

En el estudio FEDERICA, la incidencia de insuficiencia cardíaca sintomática (clase III o IV de la escala de la New York Heart Association [NYHA]) con una disminución de la FEVI de al menos 10 puntos porcentuales respecto al valor inicial y hasta valores <50 % fue del 0,4 % de los pacientes tratados con Phesgo frente al 0 % de los pacientes tratados con pertuzumab y trastuzumab i.v. De los pacientes que presentaron insuficiencia cardíaca sintomática, todos los pacientes tratados con Phesgo se habían recuperado (se definió la recuperación como valores de la FEVI >50 % en 2 determinaciones consecutivas) hasta la fecha de corte para la inclusión de datos clínicos. Se notificaron casos de disminución asintomática o levemente sintomática (clase II de la NYHA) de la FEVI de al menos 10 puntos porcentuales respecto al valor inicial y hasta un valor <50% (confirmado mediante la FEVI secundaria) en el 0,4 % de los pacientes tratados con Phesgo y el 0,8 % de los tratados con pertuzumab y trastuzumab i.v.; en la fecha de corte para la inclusión de datos

clínicos, ninguno de los pacientes tratados con Phesgo o con pertuzumab y trastuzumab i.v. se habían recuperado.

#### Reacciones relacionadas con la inyección o la infusión

En el estudio FEDERICA, se definió una reacción relacionada con la inyección o la infusión como cualquier reacción sistémica notificada en un plazo máximo de 24 h desde la administración de Phesgo o la administración de pertuzumab i.v. en combinación con trastuzumab. Se notificaron reacciones relacionadas con la inyección en el 1,2 % de los pacientes tratados con Phesgo y se registraron reacciones relacionadas con la infusión en el 10,3 % de los pacientes tratados con pertuzumab y trastuzumab i.v.

Se notificaron reacciones en el lugar de inyección (definidas como cualquier reacción local

notificada en un plazo máximo de 24 h desde la administración de Phesgo) en el 12,9% de los pacientes tratados con Phesgo; todas estas reacciones fueron eventos de grado 1 o 2.

#### Reacciones de hipersensibilidad y anafilaxia

En el estudio FEDERICA, la frecuencia global de eventos notificados de hipersensibilidad o anafilaxia relacionados con el tratamiento dirigido contra HER2 fue del 1,6 % en los pacientes tratados con Phesgo y en los pacientes tratados con pertuzumab y trastuzumab i.v.; ninguno de ellos fue de grado 3-4 según los Criterios comunes de terminología para eventos adversos del Instituto Nacional del Cáncer de los EE.UU. (NCI-CTCAE) (versión 4).

#### Alteraciones analíticas

En el estudio FEDERICA, la incidencia de disminución del recuento de neutrófilos de grado 3-4 según los NCI-CTCAE estaba equilibrada en el grupo de Phesgo y en el grupo tratado con pertuzumab y trastuzumab i.v.

#### Pertuzumab y trastuzumab i.v.

#### Disfunción del ventrículo izquierdo

En el estudio CLEOPATRA, la incidencia de DVI durante el tratamiento del estudio fue mayor en el grupo del placebo que en el grupo tratado con pertuzumab (8,6 % y 6,6 %, respectivamente). La incidencia de DVI sintomática fue también menor en el grupo tratado con pertuzumab (1,8 % en el grupo del placebo frente al 1,5 % en el grupo tratado con pertuzumab).

En el estudio NEOSPHERE, en el que los pacientes recibieron 4 ciclos de pertuzumab como tratamiento neoadyuvante, la incidencia de DVI (durante todo el periodo de

tratamiento) fue mayor en el grupo tratado con pertuzumab, trastuzumab y docetaxel (7,5 %) que en el grupo tratado con trastuzumab y docetaxel (1,9 %). Hubo un caso de DVI sintomática en el grupo tratado con pertuzumab y trastuzumab.

En el estudio TRYPHAENA, la incidencia de DVI (durante todo el periodo de tratamiento) fue del 8,3 % en el grupo tratado con pertuzumab más trastuzumab junto con 5-fluorouracilo, epirubicina y ciclofosfamida (FEC) y a continuación pertuzumab más trastuzumab y docetaxel; del 9,3 % en el grupo tratado con pertuzumab más trastuzumab y docetaxel después de FEC; y del 6,6 % en el grupo tratado con pertuzumab en combinación con TCH. La incidencia de DVI sintomática (insuficiencia cardíaca congestiva) fue del 1,3 % en el grupo tratado con pertuzumab más trastuzumab y docetaxel después de FEC (esto excluye a un paciente que presentó una DVI sintomática durante el tratamiento con FEC, antes de recibir pertuzumab más trastuzumab y docetaxel) y también del 1,3 % en el grupo tratado con pertuzumab en combinación con TCH. Ningún paciente del grupo tratado con pertuzumab más trastuzumab y FEC y a continuación con pertuzumab más trastuzumab y docetaxel presentó una DVI sintomática.

En el periodo de tratamiento neoadyuvante del ensayo BERENICE, la incidencia de DVI sintomática de clase III/IV de la NYHA (insuficiencia cardíaca congestiva según los NCICTCAE [versión 4]) fue del 1,5 % en el grupo tratado con dosis densas de AC y a continuación con pertuzumab más trastuzumab y paclitaxel; ningún paciente (0 %) presentó DVI sintomática en el grupo tratado con FEC y a continuación con pertuzumab en combinación con trastuzumab y docetaxel. La incidencia de DVI asintomática (término preferente de «reducción de la fracción de eyección» según los NCI-CTCAE [versión 4]) fue del 7 % en el grupo tratado con dosis densas de AC y a continuación con pertuzumab más trastuzumab y paclitaxel, y del 3,5 % en el grupo tratado con FEC y a continuación con pertuzumab más trastuzumab y docetaxel.

En el estudio APHINITY, la incidencia de insuficiencia cardíaca sintomática (clase III o IV de la NYHA) con una disminución de la FEVI de al menos 10 puntos porcentuales respecto al valor inicial y hasta valores <50 % fue <1 % (0,6 % de los pacientes tratados con pertuzumab frente al 0,2 % de los que recibieron el placebo). En la fecha de corte para la inclusión de datos clínicos, de los pacientes que presentaron insuficiencia cardíaca sintomática, el 46,7 % de los tratados con pertuzumab y el 66,7 % de los que recibieron el placebo se habían recuperado (se definió la recuperación como valores de la FEVI >50 % en 2 determinaciones consecutivas). La mayoría de los eventos se notificaron en pacientes tratados con una antraciclina. Se notificaron casos de disminución asintomática o levemente sintomática (clase II de la NYHA) de la FEVI de al menos 10 puntos porcentuales respecto al valor inicial y hasta un valor <50 % en el 2,7 % de los pacientes tratados con pertuzumab y el 2,8 % de los que recibieron el placebo; de ellos, el 79,7 % de los pacientes tratados con pertuzumab y el 80,6 % de los que recibieron el placebo ya se habían recuperado en la fecha de corte para la inclusión de datos clínicos.

## Reacción relacionada con la infusión

En los ensayos fundamentales se definió una reacción relacionada con la infusión como cualquier evento notificado como hipersensibilidad, reacción anafiláctica, reacción aguda a la infusión o síndrome de liberación de citocinas que tuviera lugar durante la infusión o en el mismo día de la infusión. En el estudio CLEOPATRA, la dosis inicial de pertuzumab se administró el día anterior a la administración de trastuzumab y de docetaxel para que fuera posible observar las reacciones asociadas al pertuzumab. El primer día, cuando solo se administró el pertuzumab, la frecuencia total de reacciones relacionadas con la infusión fue del 9,8 % en el grupo del placebo y del 13,2 % en el grupo tratado con pertuzumab; la mayoría de las reacciones fueron leves o moderadas. Las reacciones relacionadas con la infusión más frecuentes ( $\geq 1,0$  %) en el grupo del pertuzumab fueron: pirexia, escalofríos, fatiga, cefalea, astenia, hipersensibilidad y vómitos.

Durante el segundo ciclo, cuando se administraron todos los fármacos el mismo día, las reacciones relacionadas con la infusión registradas con mayor frecuencia ( $\geq 1,0$  %) en el grupo tratado con pertuzumab fueron: fatiga, hipersensibilidad al fármaco, disgeusia, hipersensibilidad, mialgia y vómitos.

En ensayos realizados en el contexto del tratamiento neoadyuvante y adyuvante, el pertuzumab se administró el mismo día que los demás fármacos del estudio. Las reacciones relacionadas con la infusión tuvieron lugar en el 18,6-25,0 % de los pacientes el primer día de administración de pertuzumab (en combinación con trastuzumab y quimioterapia). El tipo y la intensidad de los eventos concordaron con los observados en el estudio CLEOPATRA; la mayoría de las reacciones fueron leves o moderadas.

### Hipersensibilidad y anafilaxia

En el estudio CLEOPATRA, la frecuencia total de eventos de hipersensibilidad y de anafilaxia notificados fue del 9,3 % en los pacientes que recibieron el placebo y del 11,3 % en los tratados con pertuzumab, de los cuales el 2,5 % y el 2,0 %, respectivamente, fueron de grado 3-4 según los NCI-CTCAE (versión 3). En conjunto, se registraron eventos de anafilaxia en 2 pacientes del grupo del placebo y 4 del grupo tratado con pertuzumab.

En general, la mayoría de las reacciones de hipersensibilidad fueron de intensidad leve o moderada y se resolvieron con tratamiento. Teniendo en cuenta las modificaciones del tratamiento del estudio que se llevaron a cabo, se consideró que la mayoría de las reacciones eran secundarias a las infusiones de docetaxel.

En ensayos realizados en el contexto del tratamiento neoadyuvante y adyuvante, los eventos de hipersensibilidad y de anafilaxia concordaron con los observados en el estudio CLEOPATRA. En el estudio NEOSPHERE, 2 pacientes del grupo tratado con pertuzumab y docetaxel presentaron eventos de anafilaxia. En los estudios TRYPHAENA y APHINITY, la frecuencia total más elevada de hipersensibilidad y de anafilaxia correspondió al grupo

tratado con pertuzumab y TCH (13,2 % y 7,6 %, respectivamente); de ellos, el 2,6 % y el 1,3 % de los eventos, respectivamente, fueron de grado 3-4 según los NCI-CTCAE.

#### Alteraciones analíticas

En los ensayos fundamentales CLEOPATRA, NEOSPHERE y APHINITY, la incidencia de disminución del recuento de neutrófilos de grado 3-4 según los NCI-CTCAE estaba equilibrada en los grupos tratados con pertuzumab y los grupos de referencia.

#### Cambio del tratamiento con pertuzumab y trastuzumab i.v. por Phesgo (o viceversa)

Los pacientes toleraron bien el cambio del tratamiento con pertuzumab y trastuzumab i.v. por Phesgo (o viceversa), no se evidenciaron problemas de seguridad nuevos o de trascendencia clínica, y los EA registrados concordaban con los notificados en el estudio FEDERICA y en estudios anteriores en los que se empleó la administración i.v. de pertuzumab y trastuzumab.

#### Experiencia poscomercialización

No procede

#### Interacciones:

No se han llevado a cabo estudios formales de interacciones farmacológicas.

#### Pertuzumab intravenoso

En un subestudio realizado en 37 pacientes del estudio fundamental CLEOPATRA, no se encontró ningún indicio de interacciones farmacológicas entre el pertuzumab y el trastuzumab ni entre el pertuzumab y el docetaxel. Por otra parte, según el análisis de farmacocinética poblacional, tampoco se evidenciaron interacciones farmacocinéticas de trascendencia clínica del docetaxel o el trastuzumab coadministrados con el pertuzumab. Los datos farmacocinéticos de los estudios NEOSPHERE y APHINITY confirmaron la ausencia de interacciones farmacológicas.

Se ha evaluado en cinco estudios los efectos del pertuzumab en la farmacocinética de citotóxicos administrados concomitantemente: docetaxel, paclitaxel, gemcitabina, capecitabina, carboplatino y erlotinib. No se evidenció ninguna interacción farmacocinética entre el pertuzumab y cualquiera de estos fármacos. La farmacocinética del pertuzumab en estos estudios fue comparable a la observada en estudios de la monoterapia.

#### Trastuzumab intravenoso

No se ha realizado en el ser humano ningún estudio formal de interacciones farmacológicas con el trastuzumab. No se han observado interacciones de trascendencia clínica entre el trastuzumab y la medicación concomitante utilizada en ensayos clínicos.

En estudios en los que se administró el trastuzumab en combinación con docetaxel, carboplatino o anastrozol, la farmacocinética de estos fármacos no se vio alterada, ni tampoco la farmacocinética del trastuzumab.

Las concentraciones de paclitaxel y doxorubicina (así como las de sus metabolitos principales, 6- $\alpha$  hidroxil-paclitaxel [POH] y doxorubicinol [DOL]) no se alteraron en presencia de trastuzumab. Sin embargo, el trastuzumab puede elevar la exposición total de un metabolito de la doxorubicina, la 7- desoxi-13 dihidro-doxorubicinona (D7D). No están claras la actividad biológica de la D7D ni la repercusión clínica de la elevación de este metabolito. No se observaron variaciones en las concentraciones de trastuzumab en presencia de paclitaxel y doxorubicina.

Los resultados de un subestudio de interacciones farmacológicas en el que se evaluó la farmacocinética de la capecitabina y del cisplatino cuando se usaron con o sin trastuzumab indicaron que la exposición a los metabolitos bioactivos (por ejemplo: 5-FU) de la capecitabina no se vio afectada por la administración concomitante de cisplatino o de cisplatino más trastuzumab. No obstante, la propia capecitabina mostró una mayor concentración y una semivida más prolongada cuando se combinó con el trastuzumab. Los datos también indicaron que en la farmacocinética del cisplatino no influyó el uso concomitante de capecitabina o de capecitabina más trastuzumab.

**Vía de administración: Subcutánea**

**Dosificación y Grupo etario:**

**Selección de los pacientes**

Los pacientes tratados con Phesgo deben presentar un estado tumoral HER2+, definido como una puntuación de 3+ en un análisis validado de inmunohistoquímica (IHQ) o un índice  $\geq 2,0$  en un análisis validado de hibridación in situ (ISH).

Para conseguir resultados exactos y reproducibles, los análisis se realizarán en laboratorios especializados que puedan garantizar la validación de los procedimientos de análisis.

Para obtener instrucciones completas sobre la realización e interpretación de los ensayos, consúltense los prospectos de ensayos validados de determinación del estado tumoral respecto a HER2.

**Administración de Phesgo**

El tratamiento con Phesgo debe administrarse únicamente bajo la supervisión de un profesional sanitario con experiencia en el tratamiento de pacientes con cáncer.

La sustitución por cualquier otro biomedicamento requiere el consentimiento del médico prescriptor.

Los pacientes que actualmente están recibiendo pertuzumab y trastuzumab por vía intravenosa (i.v.) pueden pasar a recibir Phesgo.

El cambio del tratamiento con pertuzumab y trastuzumab i.v. por Phesgo (o viceversa) se investigó en el estudio MO40628.

Para impedir que se produzcan errores de medicación, es importante comprobar las etiquetas de los viales para asegurarse de que el medicamento que se está preparando y administrando es Phesgo.

Phesgo es para uso por vía subcutánea (s.c.) en el muslo exclusivamente. No se debe administrar por vía intravenosa (i.v.).

**Cáncer de mama metastásico y cáncer de mama incipiente**

Consúltense en la tabla 1 las recomendaciones posológicas de Phesgo en el cáncer de mama incipiente y el cáncer de mama metastásico.

**Tabla 1: Posología y administración recomendadas de Phesgo**

	Dosis (independientemente del peso corporal)	Duración aproximada de la inyección s.c.	Periodo de observación <sup>a, b</sup>
<i>Dosis de carga</i>	1200 mg de pertuzumab más 600 mg de trastuzumab	8 minutos	30 minutos
<i>Dosis de mantenimiento (cada 3 semanas)</i>	600 mg de pertuzumab más 600 mg de trastuzumab	5 minutos	15 minutos

<sup>a</sup> Se observará a los pacientes para detectar reacciones relacionadas con la inyección y reacciones de hipersensibilidad.

<sup>b</sup> El periodo de observación debe comenzar después de la administración de Phesgo y debe concluir antes de cualquier administración posterior de quimioterapia.

En pacientes en tratamiento con pertuzumab y trastuzumab i.v. en los que hayan transcurrido <6 semanas desde la última dosis, Phesgo debe administrarse como dosis de mantenimiento de 600 mg de pertuzumab/600 mg de trastuzumab y cada 3 semanas en las administraciones posteriores. En pacientes en tratamiento con pertuzumab y trastuzumab i.v. en los que hayan transcurrido  $\geq 6$  semanas desde la última dosis, Phesgo debe administrarse como dosis de carga de 1200 mg de pertuzumab/600 mg de trastuzumab, seguida por una dosis de mantenimiento de 600 mg de pertuzumab/600 mg de trastuzumab cada 3 semanas en las administraciones posteriores.

Se alternará el lugar de inyección entre el muslo izquierdo y el derecho únicamente. Las nuevas inyecciones se aplicarán al menos a 2,5 cm de distancia del lugar de inyección anterior, en piel sana y nunca en zonas donde la piel esté enrojecida, contusionada, dura o sea dolorosa a la palpación. No se debe dividir la dosis en dos jeringas o entre dos lugares de administración. Si durante el tratamiento con Phesgo es necesario administrar por vía s.c. otros medicamentos, se inyectarán preferentemente en lugares diferentes.

En los pacientes que estén recibiendo un taxano, Phesgo debe administrarse antes que el taxano. La dosis inicial recomendada de docetaxel, cuando se administre con Phesgo, es de 75 mg/m<sup>2</sup>.

En los pacientes que reciban un esquema de tratamiento que contenga una antraciclina, Phesgo debe administrarse tras completar en su totalidad el esquema con antraciclina.

### **Cáncer de mama incipiente (Cmi)**

En el contexto del tratamiento neoadyuvante (antes del tratamiento quirúrgico), se recomienda tratar a los pacientes con Phesgo durante 3-6 ciclos dependiendo del esquema elegido en combinación con quimioterapia.

En el contexto del tratamiento adyuvante (después del tratamiento quirúrgico), Phesgo debe administrarse durante 1 año en total (un máximo de 18 ciclos, o hasta la recidiva del cáncer o la aparición de reacciones adversas no controlables con tratamiento, lo que antes ocurra), como parte de un esquema completo de tratamiento del cáncer de mama incipiente, que incluya quimioterapia convencional con una antraciclina, un taxano o ambos. El tratamiento con Phesgo debe comenzar el día 1 del primer ciclo con un taxano y se debe mantener incluso si se suspende la quimioterapia.

Los pacientes que comiencen a recibir Phesgo en el contexto del tratamiento neoadyuvante deben proseguir el tratamiento adyuvante con Phesgo hasta completar 1 año de tratamiento (un máximo de 18 ciclos).

### **Cáncer de mama metastásico (CMm)**

**Phesgo debe administrarse en combinación con docetaxel hasta la progresión del cáncer o hasta la aparición de reacciones adversas no controlables con tratamiento. El tratamiento con Phesgo puede proseguir incluso si se suspende el tratamiento con docetaxel.**

#### **Dosis diferidas u omitidas**

**Si el periodo entre dos dosis secuenciales es inferior a 6 semanas, la dosis de mantenimiento de 600 mg de pertuzumab más 600 mg de trastuzumab de Phesgo se administrará tan pronto como sea posible. No se esperará hasta la siguiente dosis programada.**

**Si el periodo entre dos dosis secuenciales es de 6 semanas o superior, se administrará de nuevo la dosis de carga de 1200 mg de pertuzumab más 600 mg de trastuzumab, seguida a partir de entonces por la dosis de mantenimiento de 600 mg de pertuzumab más 600 mg de trastuzumab cada 3 semanas.**

#### **Modificaciones de la dosis**

**No se recomienda reducir la dosis de Phesgo.**

**En lo relativo a las modificaciones de la dosis de antineoplásicos, véanse las fichas técnicas pertinentes.**

#### **Reacciones relacionadas con la inyección**

**Se debe reducir la velocidad de inyección o interrumpir la inyección si el paciente presentara síntomas relacionados con la inyección.**

#### **Hipersensibilidad y anafilaxia**

**Si el paciente sufre una reacción de hipersensibilidad grave (por ejemplo: anafilaxia), se suspenderá la inyección de forma inmediata y definitiva.**

#### **Disfunción del ventrículo izquierdo**

**Véase el apartado Advertencias y precauciones para obtener información sobre las recomendaciones posológicas en caso de disfunción del ventrículo izquierdo.**

#### **Pautas posológicas especiales**

##### **Uso en pediatría**

**No se han determinado la seguridad ni la eficacia de Phesgo en menores de 18 años.**

#### Uso en geriatría

No es necesario ajustar la dosis de Phesgo en pacientes de  $\geq 65$  años de edad.

#### Disfunción renal

No es necesario ajustar la dosis de Phesgo en pacientes con disfunción renal leve o moderada. No se pueden hacer recomendaciones posológicas en el caso de pacientes con disfunción renal grave, dado que los datos farmacocinéticos disponibles son insuficientes.

#### Disfunción hepática

No se han estudiado la seguridad ni la eficacia de Phesgo en pacientes con disfunción hepática. No se pueden hacer recomendaciones posológicas de Phesgo.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 6.0.0.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el Inserto versión CDS 2.0 de Julio de 2020 allegado mediante radicado No. 20201256657 y la Información para prescribir versión CDS 2.0 de Julio de 2020 allegado mediante radicado No. 20201256657.

Aprobado PGR versión 2.0 del producto PHESGO. Se solicita informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización 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.

#### 3.3.3.2. TYSABRI® NATALIZUMAB 150MG/ML

Expediente : 20241992  
Radicado : 20221262896  
Fecha : 14/12/2022  
Interesado : Biib Colombia SAS

#### Composición:

Cada mL contiene 150 mg de Natalizumab.

Forma farmacéutica: Solución inyectable

#### Indicaciones:

Tysabri está indicado como tratamiento modificador de la enfermedad en monoterapia en adultos con esclerosis múltiple remitente recurrente (EMRR) altamente activa para los siguientes grupos de pacientes:

- Pacientes con elevada actividad de la enfermedad a pesar del tratamiento con al menos un tratamiento completo y adecuado con una terapia modificadora de la enfermedad (TME) o bien
- Pacientes con EMRR grave de evolución rápida definida por 2 o más recaídas incapacitantes en un año, y con 1 o más lesiones reforzadas con gadolinio (Gd) en la resonancia magnética (RM) cerebral o un incremento significativo de la carga lesional en T2 en comparación con una RM anterior reciente.

#### Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP).

Pacientes con un riesgo elevado de infecciones oportunistas, incluidos los pacientes inmunodeprimidos (como los que están recibiendo tratamientos inmunosupresores o los que presentan inmunodepresión por tratamientos previos;)

Combinación con otros tratamientos modificadores de la enfermedad.

Neoplasias malignas activadas conocidas, excepto en pacientes con carcinoma basocelular de la piel.

#### Precauciones y advertencias:

##### Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

##### Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)

El uso de este medicamento se ha asociado a un incremento del riesgo de LMP, una infección oportunista causada por el virus JC, que puede ser mortal o producir discapacidad grave. Debido al aumento del riesgo de LMP, los beneficios y riesgos del tratamiento deben ser reconsiderados en cada caso por el médico especialista y el paciente; se debe monitorizar a los pacientes a

intervalos regulares durante todo el tratamiento y los pacientes deben recibir instrucciones junto con sus cuidadores sobre los signos y síntomas tempranos de la LMP. El virus JC causa también neuronopatía de células granuales (NCG) por VJC que se ha notificado en pacientes tratados con este medicamento. Los síntomas de la NCG por VJC son similares a los síntomas de la LMP (es decir, síndrome cerebeloso).

Los factores de riesgo citados a continuación se asocian a un aumento del riesgo de LMP:

- Presencia de anticuerpos anti-VJC.
- Duración del tratamiento, especialmente, a partir de 2 años. Después de dos años de tratamiento, todos los pacientes deben ser informados nuevamente sobre el riesgo de LMP con este medicamento.
- Uso de inmunosupresores antes del tratamiento con este medicamento.

Los pacientes con anticuerpos anti-VJC positivos corren un mayor riesgo de desarrollar

LMP que aquellos con anticuerpos anti-VJC negativos. Los pacientes que presentan los tres factores de riesgo de LMP (es decir, los que tienen anticuerpos anti-VJC y han recibido más de 2 años de tratamiento con este medicamento y han recibido tratamiento inmunosupresor previo) tienen un riesgo significativamente mayor de sufrir LMP.

En los pacientes tratados con Natalizumab con anticuerpos anti-VJC positivos y que no han recibido tratamiento inmunosupresor previo, el nivel de respuesta de los anticuerpos anti-VJC (índice) está asociado al nivel de riesgo de LMP.

En pacientes con anticuerpos anti-VJC positivos, la administración de Natalizumab a intervalo extendido de dosis (intervalo medio de dosis de aproximadamente 6 semanas) sugiere un menor riesgo de LMP comparado con el intervalo autorizado de dosis. Se requiere precaución si se administra en intervalo extendido de dosis, ya que la eficacia no se ha establecido y actualmente se desconoce la relación beneficio/riesgo asociada (ver sección 5.1). La disminución del riesgo de LMP se basa en los datos de la vía de administración intravenosa. No se dispone de datos clínicos sobre la seguridad o la eficacia de este intervalo extendido de dosis con la vía de administración subcutánea.

Los pacientes considerados de alto riesgo con este tratamiento únicamente deben continuar si los beneficios son mayores que los riesgos. Para conocer el cálculo del riesgo de LMP en los diferentes subgrupos de paciente, favor de referirse a la Guía de información y de manejo para el médico.

#### Determinación de anticuerpos anti-VJC

La determinación de anticuerpos anti-VJC proporciona información de apoyo para la estratificación del riesgo del tratamiento con este medicamento. Se recomienda determinar los anticuerpos anti-VJC en suero antes del comienzo del tratamiento o en los pacientes tratados con el medicamento cuando no se conozca el estado de anticuerpos. Los pacientes con anticuerpos anti-VJC negativos pueden aún estar en riesgo de LMP por motivos tales como una nueva infección por virus JC, un estado de anticuerpos fluctuante o un resultado falso negativo

en las pruebas. Se aconseja repetir la determinación cada 6 meses en los pacientes con anticuerpos anti-VJC negativos. En los pacientes con índice bajo y que no han recibido tratamiento inmunosupresor previo se recomienda repetir la determinación cada 6 meses una vez que hayan alcanzado los 2 años de tratamiento. El análisis de anticuerpos anti-VJC (ELISA) no debe utilizarse para diagnosticar la LMP. El uso de plasmaféresis/recambio plasmático (PLEX) o de inmunoglobulina intravenosa (IgIV) puede afectar a la interpretación correcta de la determinación de anticuerpos anti-VJC en suero. No se debe realizar la determinación de anticuerpos anti-VJC a los pacientes hasta que hayan transcurrido al menos 2 semanas desde la plasmaféresis debido a la eliminación de los anticuerpos del suero, o hasta que hayan transcurrido 6 meses desde la administración de IgIV (es decir, 6 meses = 5 veces la semivida de las inmunoglobulinas). Para obtener mayor información sobre la realización de las determinaciones de anticuerpos anti-VJC, refiérase a la Guía de información y manejo para el médico.

#### Detección de la LMP mediante RM

Antes de iniciar el tratamiento con este medicamento se debe disponer de una imagen reciente (normalmente de menos de 3 meses) de RM como referencia y repetir la resonancia al menos una vez al año. En los pacientes que presentan un mayor riesgo de LMP se debe considerar la realización de RM más frecuentes (p. ej., cada 3-6 meses) utilizando un protocolo abreviado. Esto incluye:

Pacientes que presentan los tres factores de riesgo de LMP (es decir, con anticuerpos anti-VJC positivos y que han sido tratados con ese medicamento durante más de 2 años y han recibido tratamiento inmunosupresor previo), o Pacientes con un índice alto de anticuerpos anti-VJC que han recibido tratamiento con este medicamento durante más de 2 años y no han recibido tratamiento inmunosupresor previo.

La evidencia actual sugiere que el riesgo de LMP es bajo si el índice es menor o igual a 0,9 y aumenta sustancialmente cuando el índice alcanza valores superiores a 1,5 en pacientes que han estado en tratamiento con este medicamento durante más de 2 años (ver la Guía de Información y manejo para el médico).

No se han realizado estudios para evaluar la eficacia y la seguridad de Natalizumab cuando se cambia a los pacientes desde tratamientos modificadores de la enfermedad con efecto inmunosupresor a Tysabri. Se desconoce si los pacientes que cambian de estos tratamientos a este tratamiento presentan un mayor riesgo de LMP, por lo que estos pacientes deben ser controlados con más frecuencia (es decir, al igual que ocurre con los pacientes que cambian de un tratamiento con inmunosupresores a Natalizumab).

Se debe considerar la LMP como diagnóstico diferencial de cualquier paciente con EM que reciba Natalizumab y que presente síntomas neurológicos y/o lesiones cerebrales nuevas en la RM. Se han notificados casos de LMP asintomática en base a la RM y los resultados positivos para ADN del VJC en el líquido cefalorraquídeo.

Para obtener más información sobre la gestión del riesgo de LMP en los pacientes tratados con Natalizumab, los médicos deben consultar el documento “Guía de información y de manejo para el médico”.

Si se sospecha la existencia de LMP o de NCG por VJC, deberá interrumpirse la administración hasta que se haya descartado una LMP.

El médico deberá evaluar al paciente para determinar si los síntomas son indicativos de disfunción neurológica y, si es así, si estos síntomas son típicos de la EM o es posiblemente indicativos de LMP o de NCG por VJC. Si existen dudas, deberá considerarse la posibilidad de realizar nuevas pruebas, tales como un estudio de resonancia magnética, preferiblemente con contraste (en comparación con el estudio basal realizado antes del tratamiento), un análisis del LCR para detectar ADN del virus JC y nuevas evaluaciones neurológicas como se describe en la Guía de información y manejo para el médico. Una vez que el médico haya descartado una LMP y/o NCG por VJC (si es necesario, repitiendo las investigaciones clínicas, las imágenes y/o los análisis, si persisten las sospechas clínicas), podrá reanudarse la administración.

El médico debe estar especialmente alerta a los síntomas indicativos de LMP o de NCG por VJC que el paciente puede no advertir (p. ej., síntomas cognitivos, psiquiátricos o síndrome cerebeloso). Hay que recomendar también a los pacientes que informen a su pareja o cuidadores acerca de su tratamiento, ya que ellos pueden observar síntomas que el paciente no advierte.

Se han notificado casos de LMP tras la suspensión de este medicamento en pacientes que no tenían hallazgos sugerentes de LMP en el momento de la suspensión. Los pacientes y los médicos deben continuar siguiendo el mismo protocolo de monitorización y permanecer atentos durante unos 6 meses después de la suspensión de TYSABRI ante la aparición de signos o síntomas nuevos que puedan sugerir una LMP.

Si un paciente presenta LMP, deberá suspenderse permanentemente la administración de Natalizumab.

Después de la reconstitución del sistema inmunitario en pacientes inmunodeprimidos con LMP, se ha observado una mejoría.

Basándose en un análisis retrospectivo de pacientes tratados con Natalizumab desde su aprobación, no se han observado diferencias en la supervivencia 2 años después del diagnóstico de LMP entre los pacientes que recibieron PLEX y los que no.

#### LMP y SIRI (Síndrome inflamatorio de reconstitución inmune)

El SIRI ocurre en casi todos los pacientes con LMP tratados con este medicamento después de la interrupción de la administración del medicamento o su eliminación. El SIRI parece deberse a la reconstitución de la respuesta inmunitaria en pacientes con LMP, que puede originar complicaciones neurológicas graves y puede ser mortal. Los pacientes deben mantenerse bajo observación para detectar la aparición del SIRI y recibir el tratamiento adecuado de la inflamación

asociada durante la recuperación de la LMP (ver la Guía de información y manejo para el médico).

#### Infecciones, incluidas otras infecciones oportunistas

Aunque se han comunicado otras infecciones oportunistas con el uso de este medicamento, principalmente en pacientes con enfermedades de Crohn inmunodeprimidos o con enfermedades concomitantes importantes, actualmente no puede descartarse un aumento del riesgo de otras infecciones oportunistas con el uso del medicamento en pacientes que no sufran estas enfermedades concomitantes. Se han detectado también infecciones oportunistas en pacientes con EM tratados con este medicamento en monoterapia.

Este tratamiento aumenta el riesgo de desarrollar encefalitis y meningitis causadas por los virus herpes simple y varicela zóster. Se han notificado casos graves, potencialmente mortales y, algunas veces, mortales, en el ámbito poscomercialización en pacientes con esclerosis múltiple que reciben el tratamiento. Si se desarrolla encefalitis o meningitis herpéticas, se debe suspender el tratamiento con el medicamento y se debe administrar el tratamiento adecuado para tratar la encefalitis o la meningitis herpética.

La necrosis retiniana aguda (NRA) es una infección vírica fulminante rara de la retina causada por la familia de los virus del herpes (p. ej., virus varicela-zóster). Se ha observado NRA en pacientes tratados con este medicamento y puede, potencialmente, producir ceguera. Los pacientes que presenten síntomas oculares tales como disminución de la agudeza visual, enrojecimiento y dolor ocular deben ser derivados para someterse a una prueba de detección de NRA. Tras el diagnóstico clínico de NRA, se debe considerar la suspensión de este medicamento en estos pacientes.

Los médicos responsables de la prescripción deben tener en cuenta la posibilidad de que aparezcan otras infecciones oportunistas durante el tratamiento, y deberán incluirlas en el diagnóstico diferencial de las infecciones que se desarrollen en pacientes tratados con Tysabri. Si se sospecha una infección oportunista, debe interrumpirse la administración hasta que puedan descartarse dichas infecciones por medio de nuevas evaluaciones.

Si un paciente tratado con este medicamento presenta una infección oportunista, deberá suspenderse permanentemente la administración del medicamento.

#### Guía educativa

Todos los médicos que tengan intención de prescribir TYSABRI deben estar seguros y garantizar que están familiarizados con la Guía de información y manejo para el médico.

Los médicos deben informar al paciente de los efectos beneficiosos y los riesgos del tratamiento con Natalizumab. Hay que indicar a los pacientes que si contraen alguna infección deben informar a su médico de que están tratándose con este medicamento.

Los médicos deben aconsejar a los pacientes sobre la importancia de no interrumpir el tratamiento, sobre todo en los primeros meses.

#### Hipersensibilidad

Se han asociado reacciones de hipersensibilidad a este medicamento, incluidas reacciones sistémicas graves para la perfusión intravenosa.

Generalmente, estas reacciones se produjeron en un plazo de una hora después de la administración. El riesgo de hipersensibilidad fue mayor con las primeras perfusiones y en los pacientes expuestos nuevamente al tratamiento después de una breve exposición inicial (una o dos perfusiones) y un periodo prolongado (tres meses o más) sin tratamiento. Sin embargo, debe considerarse el riesgo de reacciones de hipersensibilidad en cada administración.

Los pacientes deben estar bajo observación durante la administración de las inyecciones subcutáneas y durante 1 hora después de finalizada para detectar posibles signos y síntomas de reacciones relacionadas con la inyección, incluyendo hipersensibilidad. Debe disponerse de los recursos necesarios para el tratamiento de reacciones de hipersensibilidad.

Ante los primeros signos o síntomas de hipersensibilidad, debe interrumpirse la administración de este medicamento e iniciarse un tratamiento adecuado.

Deberá suspenderse permanentemente el tratamiento con Natalizumab a los pacientes que hayan experimentado una reacción de hipersensibilidad.

Los pacientes que hayan experimentado una reacción de hipersensibilidad deben interrumpir permanentemente el tratamiento con natalizumab.

Se dispone de datos limitados para la formulación subcutánea en la población de pacientes sin tratamiento previo con Tysabri .

#### Tratamiento concomitante con inmunosupresores

No se ha establecido plenamente la seguridad y la eficacia de este medicamento en combinación con otros tratamientos inmunosupresores o antineoplásicos. El uso concomitante de este medicamento con estos fármacos puede incrementar el riesgo de infecciones, incluidas las infecciones oportunistas, por lo que está contraindicado.

En los ensayos clínicos de fase 3 de EM con la perfusión intravenosa de Natalizumab, el tratamiento concomitante de los brotes con un ciclo corto de corticoesteroides no se asoció a un aumento de la tasa de infecciones. Pueden utilizarse ciclos cortos de corticoesteroides en combinación con este medicamento.

#### Tratamiento previo con terapias inmunosupresoras o inmunomoduladoras

Los pacientes con antecedentes de tratamiento con fármacos inmunosupresores presentan un mayor riesgo de LMP. No se han realizado estudios para evaluar la eficacia y la seguridad de este medicamento cuando se cambia a los pacientes desde tratamientos modificadores de la enfermedad con efecto inmunosupresor a Tysabri. Se desconoce si los pacientes que cambian de estos tratamientos a este medicamento presentan un mayor riesgo de LMP, por lo que estos pacientes deben ser controlados con más frecuencia (es decir, al igual que ocurre con los pacientes que cambian de un tratamiento con inmunosupresores a este medicamento).

Debe tenerse precaución en los pacientes que hayan recibido previamente inmunosupresores a fin de dejar transcurrir el tiempo suficiente para que se recupere la función inmunitaria. Los médicos deben evaluar cada caso individual para determinar si existen signos de inmunodepresión antes de comenzar el tratamiento .

Cuando se cambia a los pacientes de otro tratamiento modificador de la enfermedad a este medicamento, se deben tener en cuenta la semivida y el mecanismo de acción del otro tratamiento para evitar un efecto inmunitario aditivo y al mismo tiempo minimizar el riesgo de reactivación de la enfermedad. Se recomienda realizar un hemograma completo (incluido los linfocitos) antes de iniciar el tratamiento para comprobar que se han resuelto los efectos inmunitarios del tratamiento anterior (p. ej., citopenia).

Los pacientes pueden cambiar directamente de interferón beta o de acetato de glatirámico a Natalizumab, siempre que no haya signos de anomalías relevantes relacionadas con el tratamiento como, por ejemplo, neutropenia y linfopenia.

Cuando se cambia de dimetil fumarato, el periodo de reposo farmacológico (lavado) debe ser suficiente para la recuperación del recuento de linfocitos antes de iniciar el tratamiento.

Tras la suspensión del tratamiento con fingolimod, el recuento de linfocitos vuelve progresivamente a los valores normales en un plazo de 1 a 2 meses tras la interrupción del tratamiento. El periodo de reposo farmacológico (lavado) debe ser suficiente para la recuperación del recuento de linfocitos antes de iniciar el tratamiento.

Teriflunomida se elimina lentamente del plasma. Sin un procedimiento de eliminación acelerada, la eliminación de la teriflunomida del plasma puede llevar desde varios meses hasta 2 años. Se recomienda utilizar un procedimiento de eliminación acelerada, tal como se indica en la ficha técnica o resumen de las características del producto de la teriflunomida, o como alternativa el periodo de reposo farmacológico (lavado) debe tener una duración mínima de 3,5 meses. Se debe prestar especial atención a los posibles efectos inmunitarios concomitantes cuando se cambia a los pacientes de teriflunomida a este medicamento.

Alemtuzumab presenta efectos inmunosupresores prolongados y significativos. Dado que se desconoce la duración real de estos efectos, no se recomienda iniciar el tratamiento con este medicamento después de alemtuzumab a menos que los beneficios superen claramente los riesgos para el paciente.

## Inmunogenicidad

Las exacerbaciones de la enfermedad o los acontecimientos relacionados con la inyección pueden indicar la formación de anticuerpos contra el Natalizumab. En estos casos, hay que evaluar la presencia de anticuerpos y, si estos siguen siendo positivos en una prueba de confirmación al cabo de al menos 6 semanas, debe interrumpirse el tratamiento, ya que los anticuerpos persistentes se asocian con una reducción importante de la eficacia de este medicamento y un aumento de la incidencia de reacciones de hipersensibilidad.

Puesto que los pacientes que han recibido una breve exposición inicial a este medicamento y que después han permanecido durante un periodo prolongado sin tratamiento tienen un mayor riesgo de desarrollar anticuerpos anti-Natalizumab y/o hipersensibilidad tras la readministración, debe evaluarse la presencia de anticuerpos y, si estos siguen siendo positivos en una prueba de confirmación al cabo de al menos 6 semanas, el paciente no debe recibir más tratamiento con Natalizumab.

## Acontecimientos hepáticos

Se han notificado acontecimientos adversos graves y espontáneos de lesiones hepáticas durante la fase posterior a la comercialización (ver sección 4.8). Estas lesiones hepáticas se pueden producir en cualquier momento durante el tratamiento, incluso después de la primera dosis. En algunos casos, la reacción volvió a aparecer cuando se reinició el tratamiento. Algunos pacientes con antecedentes médicos de una prueba hepática anormal han experimentado una exacerbación de la prueba hepática anormal mientras recibían el tratamiento. Se debe monitorizar a los pacientes como corresponda para determinar si tienen deterioro de la función hepática; además, hay que indicarles que se pongan en contacto con su médico en caso de que presenten signos y síntomas indicativos de lesión hepática, como ictericia y vómitos. En caso de lesión hepática significativa se debe interrumpir el uso de este medicamento.

## Trombocitopenia

Se ha notificado trombocitopenia, incluida púrpura trombocitopénica inmune (PTI), con el uso de Natalizumab. El retraso del diagnóstico y del tratamiento de la trombocitopenia puede causar secuelas graves y potencialmente mortales. Se debe indicar a los pacientes que se pongan en contacto con su médico inmediatamente en caso de que presenten cualquier signo de sangrado inusual o prolongado, petequias o moretones espontáneos. Si se confirma el diagnóstico de trombocitopenia, se debe considerar la suspensión del tratamiento con Natalizumab.

## Interrupción del tratamiento

Si se toma la decisión de detener el tratamiento con Natalizumab, el médico deberá tener en cuenta que el Natalizumab permanece en la sangre y que tiene efectos farmacodinámicos (p. ej., aumento del recuento de linfocitos) durante aproximadamente 12 semanas después de la última

dosis. El comienzo de otros tratamientos durante este intervalo dará lugar a una exposición concomitante al Natalizumab.

En el caso de medicamentos como el interferón y el acetato de glatirámico, la exposición concomitante de esta medicación no se asoció a riesgos de seguridad en ensayos clínicos. No se dispone de datos en pacientes con EM en relación con la exposición concomitante con fármacos inmunosupresores. El uso de estos medicamentos poco después de la retirada del Natalizumab puede dar lugar a un efecto inmunosupresor adicional. Esto debe analizarse detenidamente caso por caso, y puede ser adecuado efectuar un período de lavado del Natalizumab. Los ciclos cortos de esteroides utilizados para tratar los brotes no se asociaron a un aumento de la incidencia de infecciones en ensayos clínicos.

#### Contenido de sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis (300 mg de Natalizumab), esto es, esencialmente “exento de sodio”.

#### Reacciones Adversas:

#### Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad observado para Natalizumab administrado por vía subcutánea fue consistente con el perfil de seguridad conocido del Natalizumab administrado por vía intravenosa, a excepción del dolor en el lugar de inyección. La frecuencia total de dolor en el lugar de inyección fue frecuente en un 4 % (3/71) de los sujetos que recibieron Natalizumab 300 mg, cada 4 semanas, por vía subcutánea.

En ensayos controlados con placebo en 1617 pacientes con EM tratados con Natalizumab (perfusión intravenosa) durante un máximo de 2 años (placebo: 1135), se produjeron acontecimientos adversos que motivaron la retirada del tratamiento en el 5,8 % de los pacientes tratados con Natalizumab (placebo: 4,8 %). Durante el periodo de 2 años que duraron los ensayos, el 43,5 % de los pacientes tratados con Natalizumab comunicó reacciones farmacológicas adversas (placebo: 39,6 %).

En ensayos clínicos en 6786 pacientes tratados con Natalizumab (perfusión intravenosa e inyección subcutánea), las reacciones adversas más frecuentes asociadas a la administración de Natalizumab fueron cefalea (32 %), nasofaringitis (27 %), fatiga (23 %), infección del tracto urinario (16 %), náuseas (15 %), artralgia (14 %) y mareo (11 %).

#### Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas descritas en los ensayos clínicos, los estudios de seguridad posautorización y las notificaciones espontáneas se presentan a continuación en la Tabla 1. En la clasificación por órganos y sistemas, se enumeran según las siguientes categorías: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras

( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ), y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 1: Reacciones adversas

Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA	Frecuencia de las reacciones adversas				
	<i>Muy frecuentes</i>	<i>Frecuentes</i>	<i>Poco frecuentes</i>	<i>Raras</i>	<i>Frecuencia no conocida</i>
<i>Infecciones e infestaciones</i>	Nasofaringitis Infección del tracto urinario	Infección por herpes	Leucoencefalopatía multifocal progresiva	Herpes oftálmico	Meningoencefalitis herpética Neuronopatía de células granulares por virus JC Retinopatía herpética necrotizante
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>		Hipersensibilidad	Reacción anafiláctica Síndrome inflamatorio de reconstitución inmune		
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>		Anemia	Trombocitopenia, Púrpura trombocitopénica Eosinofilia	Anemia hemolítica Hematíes nucleados	
<i>Trastornos hepatobiliares</i>				Hiperbilirrubinemia	Daño hepático

<i>Exploraciones complementarias</i>		Enzimas hepáticas aumentadas Presencia de anticuerpo a fármaco específico			
<i>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</i>	Reacción relacionada con la perfusión				
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>		Disnea			

Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA	Frecuencia de las reacciones adversas				
	<i>Muy frecuentes</i>	<i>Frecuentes</i>	<i>Poco frecuentes</i>	<i>Raras</i>	<i>Frecuencia no conocida</i>
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Náuseas	Vómito			
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración</i>	Fatiga	Pirexia Escalofríos Reacción en el lugar de perfusión Reacción en el lugar de inyección	Edema facial		
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>		Prurito Erupción Urticaria		Angioedema	
<i>Trastornos vasculares</i>		Rubefacción			
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Mareo Cefalea				

<i>Trastornos muculoesquelé- ticos y del tejido conjuntivo</i>	<i>Artralgia</i>				
--	------------------	--	--	--	--

#### Descripción de algunas reacciones adversas

#### Reacciones de hipersensibilidad

Las reacciones de hipersensibilidad generalmente ocurrieron en el plazo de una hora después de finalizar la administración de las inyecciones subcutáneas. El número de pacientes analizados en los estudios DELIVER y REFINE fue bajo

En los ensayos clínicos controlados de pacientes con EM que recibían Natalizumab por vía intravenosa durante un periodo de 2 años, se observaron reacciones de hipersensibilidad en el 4 % de los pacientes. En menos del 1 % de los pacientes que recibieron este medicamento se observaron reacciones anafilácticas/anafilactoides. Las reacciones de hipersensibilidad se produjeron normalmente durante la perfusión o durante la hora siguiente. Durante el periodo posterior a la comercialización, se han notificado reacciones de hipersensibilidad que han cursado con uno o más de los siguientes síntomas asociados: hipotensión, hipertensión, dolor torácico, molestias torácicas, disnea, angioedema, además de síntomas más habituales como erupción cutánea y urticaria.

#### Inmunogenicidad

En el 10 % de los pacientes se detectaron anticuerpos antinatalizumab en los ensayos clínicos controlados de pacientes con EM que recibieron Natalizumab por vía intravenosa durante un periodo de 2 años. Aproximadamente un 6 % de los pacientes desarrollaron anticuerpos antinatalizumab persistentes (un análisis con resultado positivo, reproducible en un nuevo análisis tras un intervalo de 6 semanas como mínimo). Se detectaron anticuerpos en solo una ocasión en otro 4 % de los pacientes. La persistencia de los anticuerpos se asoció a una disminución considerable de la eficacia de Natalizumab y a un aumento de la incidencia de reacciones de hipersensibilidad. Otras reacciones relacionadas con la perfusión asociadas con anticuerpos persistentes fueron temblores, náuseas, vómitos y rubefacción (ver sección 4.4). En el ensayo DELIVER de 32 semanas en pacientes con EM sin exposición previa a Natalizumab, se desarrollaron anticuerpos antiNatalizumab persistentes en 1 sujeto (4 %) de los 26 sujetos que recibieron Natalizumab por vía subcutánea. Los anticuerpos se detectaron solo en una ocasión en otros 5 sujetos (19 %). En el ensayo REFINE de 60 semanas en pacientes con EM, ningún sujeto (136 sujetos) que cambió de la administración intravenosa de Natalizumab a la administración subcutánea presentó anticuerpos antifármaco (AAF) detectables durante el ensayo.

Si tras aproximadamente 6 meses de tratamiento se sospecha la existencia de anticuerpos persistentes, bien debido a una eficacia reducida o bien a que se produzcan acontecimientos relacionados con la perfusión, estos pueden detectarse y confirmarse posteriormente repitiendo el análisis al cabo de 6 semanas del primer resultado positivo. Dado que la eficacia puede reducirse y la incidencia de reacciones de hipersensibilidad o relacionadas con la perfusión puede aumentar en los pacientes con anticuerpos persistentes, el tratamiento debe suspenderse en los pacientes que desarrollen anticuerpos persistentes.

#### Infecciones, incluida LMP e infecciones oportunistas

En los ensayos clínicos controlados de pacientes con EM durante un periodo de 2 años, la tasa de infecciones fue de aproximadamente 1,5 por paciente y año, tanto en el grupo de los pacientes tratados con Natalizumab (por vía intravenosa) como en el de los que recibieron placebo. La naturaleza de las infecciones fue generalmente similar en los pacientes tratados con Natalizumab y en los que recibieron placebo. Se comunicó un caso de diarrea por *Cryptosporidium* en ensayos clínicos de EM. En otros ensayos clínicos se han comunicado casos de infecciones oportunistas adicionales, algunas de ellas mortales. La mayoría de los pacientes no interrumpieron el tratamiento con Natalizumab durante las infecciones y se recuperaron con un tratamiento adecuado.

En los ensayos clínicos (formulación intravenosa) se produjeron infecciones herpéticas (virus varicela zóster, virus del herpes simple) con una frecuencia ligeramente mayor en los pacientes tratados con Natalizumab que en los pacientes tratados con placebo. En la experiencia poscomercialización, se han comunicado casos graves, potencialmente mortales y, algunas veces, mortales, de encefalitis y meningitis causadas por los virus herpes simple o varicela zóster en pacientes con esclerosis múltiple tratados con Natalizumab. La duración del tratamiento con Natalizumab antes de que ocurrieran estas infecciones osciló entre unos meses y varios años. Se han notificado casos de LMP en ensayos clínicos, en estudios observacionales de farmacovigilancia y durante el periodo de farmacovigilancia pasiva. La LMP suele provocar una discapacidad grave o la muerte. Se han notificado también casos de NCG por VJC durante el uso de este medicamento después de la comercialización. Los síntomas de la de NCG por VJC son similares a los de la LMP.

#### Acontecimientos hepáticos

Se han notificado casos espontáneos de lesiones hepáticas graves, aumento de las enzimas hepáticas e hiperbilirrubinemia durante la fase posterior a la comercialización.

#### Anemia y anemia hemolítica

Se han notificado casos raros de anemia y anemia hemolítica graves en pacientes tratados con Natalizumab durante los estudios observacionales poscomercialización.

#### Enfermedades malignas

No se observaron diferencias en la tasa de incidencia de enfermedades malignas entre pacientes tratados con Natalizumab y pacientes tratados con placebo durante un periodo de tratamiento de 2 años. No obstante, son necesarias observaciones durante periodos de tratamiento más prolongados antes de poder excluir cualquier efecto del Natalizumab sobre la incidencia de enfermedades malignas .

#### Efectos en las pruebas de laboratorio

En los ensayos clínicos controlados de 2 años de duración realizados en pacientes con EM, el tratamiento con Natalizumab se asoció a aumentos de los números de linfocitos, monocitos, eosinófilos, basófilos y eritrocitos nucleados circulantes. No se observaron aumentos del número de neutrófilos. Los incrementos de linfocitos, monocitos, eosinófilos y basófilos con respecto a los valores basales variaron entre el 35 % y el 140 % para los tipos de células individuales, aunque los recuentos celulares medios se mantuvieron dentro de los límites normales con la administración por perfusión intravenosa. Durante el tratamiento con la formulación para administración i.v. de este medicamento, se observaron pequeñas reducciones de la concentración de hemoglobina (reducción media de 0,6 g/dl), del hematocrito (reducción media del 2 %) y del número de eritrocitos (reducción media de  $0,1 \times 10^6/l$ ). Todos los cambios en las variables hematológicas se restablecieron hasta los valores previos al tratamiento, generalmente en las 16 semanas siguientes a la última dosis del medicamento, y los cambios no se asociaron a síntomas clínicos. Después de la comercialización, se han recibido informes de eosinofilia (recuento de eosinófilos  $>1500/mm^3$ ) sin síntomas clínicos. La elevación de los eosinófilos se resolvió en los casos en que se suspendió el tratamiento.

#### Trombocitopenia

Durante la experiencia poscomercialización se han notificado casos poco frecuentes de trombocitopenia y púrpura trombocitopénica inmune (PTI).

#### Población pediátrica

Se evaluaron acontecimientos adversos graves en 621 pacientes pediátricos con EM, incluidos en un metanálisis (ver también sección 5.1). Dentro de las limitaciones de estos datos, no se identificaron nuevas señales de seguridad en esta población de pacientes. Se notificó 1 caso de meningitis herpética en el metanálisis. No se identificó ningún caso de LMP en el metanálisis, sin embargo, se ha notificado LMP en pacientes pediátricos tratados con Natalizumab en el ámbito poscomercialización.

#### Interacciones

Natalizumab está contraindicado en combinación con otros tratamientos modificadores de la Enfermedad

## Vacunaciones

En un estudio abierto aleatorizado de 60 pacientes con EM recurrente no se observaron diferencias significativas en la respuesta inmunitaria humoral a un antígeno de recuerdo (toxoides tetánico) y se observó una respuesta solo ligeramente más lenta y más atenuada a un neoantígeno (hemocianina de lapa) en pacientes que habían recibido tratamiento con este medicamento durante 6 meses en comparación con un grupo control sin tratar. Las vacunas vivas todavía no se han estudiado.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Posología y forma de administración

El tratamiento será indicado y supervisado en todo momento por un médico especialista con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de enfermedades neurológicas, en centros con fácil acceso a un servicio de RM. No se recomienda el tratamiento en el hogar.

La administración debe ser realizada por un profesional de la salud y los pacientes deben ser monitoreados para detectar signos y síntomas tempranos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP). Los pacientes tratados con este medicamento deben recibir la tarjeta de información para el paciente y ser informados sobre los riesgos del medicamento.

Después de dos años de tratamiento, se debe volver a informar a los pacientes sobre los riesgos, especialmente del mayor riesgo de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), y dar instrucciones junto con sus cuidadores sobre los signos y síntomas precoces de la LMP.

Debe disponerse de los recursos necesarios para el tratamiento de reacciones de hipersensibilidad y de acceso a un servicio de RM.

Es posible que algunos pacientes hayan estado expuestos a medicamentos inmunosupresores (p. ej, mitoxantrona, ciclofosfamida, azatioprina). Estos medicamentos pueden causar una inmunosupresión prolongada, incluso después de suspender la administración. Por consiguiente, el médico debe confirmar que estos pacientes no están inmunocomprometidos antes de iniciar el tratamiento.

Posología

La dosis recomendada para la administración subcutánea es de 300 mg cada 4 semanas. Como cada jeringa precargada contiene 150 mg de Natalizumab, es necesario administrar dos jeringas precargadas al paciente.

Se debe reconsiderar detenidamente la continuación del tratamiento en pacientes que no muestren signos de beneficio terapéutico después de 6 meses.

Se han obtenido datos sobre la seguridad y la eficacia de Natalizumab (perfusión intravenosa) a los 2 años mediante ensayos doble ciego controlados. Después de 2 años, la continuación del

Página 294 de 727

Acta No. 14 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

tratamiento debe considerarse solo después de volver a evaluar los posibles efectos beneficiosos y riesgos. Los pacientes deben ser reinformados sobre los factores de riesgo de LMP, como la duración del tratamiento, el uso de inmunosupresores antes de recibir el medicamento y la presencia de anticuerpos frente al virus de John Cunningham (VJC).

#### Readministración

No se ha establecido la eficacia de la readministración.

Cualquier cambio en la vía de administración del medicamento debe realizarse 4 semanas después de la dosis anterior.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión 01 de Junio de 2022 allegado mediante radicado No. 20221262896
- IPP versión 01 de Junio de 2022 allegado mediante radicado No. 20221262896

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad, los cuales serán especificados en el acto administrativo.

**Así mismo, PGR:** allegar la guía para el manejo e información para médico y tarjeta de alerta para el paciente propuestas en las medidas de minimización de riesgo mencionadas en el ítem Leucoencefalopatía multifocal progresiva.

### 3.4. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES

#### 3.4.1. Medicamentos de síntesis

##### 3.4.1.1. CABOMETYX® 20mg CABOMETYX® 40mg CABOMETYX® 60mg

Expediente : 20172869  
Radicado : 20221239830

Página 295 de 727

Acta No. 14 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Fecha : 22/11/2022  
Interesado : Ipsen Colombia S.A.S

#### Composición:

Cada tableta recubierta contiene Cabozantinib (S)-Malato 25,34 mg Equivalente a Cabozantinib Base 20mg

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

Cada tableta recubierta contiene Cabozantinib (S)-Malato 76,03 mg equivalente a Cabozantinib Base 60mg

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: (Del Registro)

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

Contraindicaciones: (Del Registro)

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

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de Interacciones
- Modificación de dosificación y grupo etario:
- IPP Referencia EMA SmPC Versión 6, Revisión Local del texto Versión 5 septiembre 2022 allegado mediante radicado 20221239830
- Inserto Referencia EMA SmPc Versión 6, Revisión Local del texto Versión 5 septiembre 2022 allegado mediante radicado 20221239830

Nuevas indicaciones

Página 296 de 727

Acta No. 14 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

### Carcinoma de Células Renales (CCR)

CABOMETRYX® está indicado como monoterapia en el tratamiento de carcinoma de células renales (CCR) avanzado en adultos con ECOG 0-1 después del tratamiento con una terapia previa dirigida al factor de crecimiento endotelial vascular.

CABOMETRYX®, en combinación con nivolumab, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con carcinoma de células renales avanzado.

### Carcinoma Hepatocelular (CHC)

CABOMETRYX® está indicado como monoterapia para el tratamiento de carcinoma hepatocelular (CHC) en adultos que han sido tratados previamente con Sorafenib

### Carcinoma diferenciado de tiroides (DTC)

CABOMETRYX está indicado como monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma diferenciado de tiroides (DTC) localmente avanzado o metastásico, refractario o no elegible a yodo radiactivo (RAI) que ha progresado durante o después de una terapia sistémica previa.

### Nuevas precauciones y advertencias

#### Advertencias especiales y precauciones de uso

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

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

En el carcinoma de células renales después del tratamiento con una terapia previa dirigida al factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), las reducciones de dosis y las interrupciones de dosis a consecuencia de un acontecimiento adverso (AA) se produjeron en un 59,8% y 70%, respectivamente, de los pacientes tratados con cabozantinib en el ensayo clínico pivotal (METEOR). En el 19,3% de los pacientes se precisaron dos reducciones de dosis. La mediana de tiempo hasta la primera reducción de dosis fue de 55 días, y hasta la primera interrupción de dosis fue de 38 días. En el carcinoma de células renales sin tratamiento previo indicación no aprobada en Colombia, las reducciones de dosis y las interrupciones de dosis se produjeron en

Página 297 de 727

Acta No. 14 de 2023 SEMNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

un 46% y un 73%, respectivamente, de los pacientes tratados con cabozantinib en el ensayo clínico (CABOSUN).

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

En el carcinoma hepatocelular después de una terapia sistémica previa, las reducciones de dosis y las interrupciones de dosis se produjeron en un 62 % y el 84 %, respectivamente, de los pacientes tratados con cabozantinib en el ensayo clínico (CELESTIAL). Se precisaron dos reducciones de dosis en el 33% de los pacientes. La mediana del tiempo hasta la primera reducción de dosis fue de 38 días, y hasta la primera interrupción de dosis fue de 28 días. En pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada se recomienda una vigilancia más estrecha.

En carcinoma diferenciado de tiroides se produjeron reducciones e interrupciones de dosis en el 67% y el 71%, respectivamente, de los pacientes tratados con cabozantinib en el ensayo clínico (COSMIC-311). El 33% de los pacientes necesitaron dos reducciones de dosis. La mediana de tiempo hasta la primera reducción de dosis fue de 57 días y hasta la primera interrupción de dosis fue de 38.5 días.

#### Hepatotoxicidad

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

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

El cabozantinib se elimina principalmente por vía hepática. Se recomienda un control más estricto de la seguridad general en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. Una mayor proporción relativa de pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B) desarrolló encefalopatía hepática con el tratamiento con cabozantinib. Cabometyx no se recomienda para uso en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C).

### Encefalopatía hepática

En el estudio de Cáncer Hepatocelular (CELESTIAL), se reportó con más frecuencia la encefalopatía hepática en el grupo de cabozantinib que en el grupo de placebo. Cabozantinib se ha asociado con diarrea, vómitos, disminución del apetito y anomalías electrolíticas. En pacientes con Cáncer Hepatocelular con compromiso hepático, estos efectos no hepáticos pueden ser factores precipitantes para el desarrollo de encefalopatía hepática. Se debe controlar a los pacientes para detectar signos y síntomas de encefalopatía hepática.

### Perforaciones y fístulas

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

### Transtornos Gastrointestinales

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

### Eventos tromboembólicos

Se han observado episodios de tromboembolismo venoso, incluido tromboembolismo pulmonar, y casos de tromboembolismo arterial con cabozantinib. Cabozantinib se debe utilizar con precaución en pacientes con riesgo o con antecedentes de este tipo de acontecimientos. En el estudio de cáncer hepatocelular (CELESTIAL), se observó trombosis de la vena porta con cabozantinib, incluido un evento fatal. Los pacientes con antecedentes de invasión de la vena porta, parecían tener un mayor riesgo de desarrollar trombosis de la vena porta. Cabozantinib se debe interrumpir en pacientes que desarrollen infarto de miocardio agudo o cualquier otra complicación tromboembólica arterial clínicamente significativa.

## Hemorragia

Se han observado casos de hemorragia grave con la utilización de cabozantinib. Los pacientes que presenten antecedentes de sangrado considerable antes del inicio del tratamiento se deben evaluar cuidadosamente antes de iniciar el tratamiento con cabozantinib. No se debe administrar cabozantinib a pacientes que presenten hemorragias considerables o estén en riesgo de sufrirlas. En el estudio de CHC (CELESTIAL), se informaron eventos hemorrágicos fatales con una incidencia más alta con cabozantinib que con placebo. Los factores de riesgo que predisponen a una hemorragia grave en la población con CHC avanzado pueden incluir la invasión tumoral de los principales vasos sanguíneos y la presencia de cirrosis hepática subyacente que da lugar a várices esofágicas, hipertensión portal y trombocitopenia. El estudio CELESTIAL excluyó a los pacientes con tratamiento concomitante de anticoagulantes o antiagregantes plaquetarios. También fueron excluidos de este estudio los sujetos con várices no tratadas o tratadas de forma incompleta con sangrado o alto riesgo de sangrado.

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

## Aneurismas y disecciones arteriales

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

## Trombocitopenia

En el estudio CHC (CELESTIAL) y en el estudio DTC (COSMIC-311) se reportaron trombocitopenia y dismunición de las plaquetas. Los niveles de plaquetas deben controlarse durante el tratamiento con cabozantinib y la dosis debe modificarse según la gravedad de la trombocitopenia (ver Tabla 1).

## Complicaciones en la cicatrización

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

## Hipertensión

Se han observado casos de hipertensión, incluyendo crisis hipertensivas con la utilización de cabozantinib. La presión arterial debe estar bien controlada antes de iniciar el tratamiento con cabozantinib. Durante el tratamiento con cabozantinib, todos los pacientes deben monitorizarse para detectar la aparición de hipertensión, que se tratará si es necesario con tratamiento antihipertensivo estándar. La dosis de cabozantinib se debe suspender, en caso de hipertensión persistente pese al uso de antihipertensivos, hasta que se controle la presión arterial, después de lo cual se puede reanudar cabozantinib a una dosis reducida. La administración de cabozantinib se debe interrumpir en caso de hipertensión grave y persistente pese al uso de tratamiento antihipertensivo y reducción de la dosis de cabozantinib. La administración de cabozantinib se debe interrumpir en caso de crisis hipertensiva.

#### Osteonecrosis

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

#### Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar (SEPP)

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

#### Proteinuria

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

#### Síndrome de encefalopatía posterior reversible

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

#### Prolongación del intervalo QT

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

#### Alteración tiroidea

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

#### Anomalías en las pruebas bioquímicas de laboratorio

Cabozantinib se ha asociado con una mayor incidencia de anomalías electrolíticas (que incluyen hipo e hiperpotasemia, hipomagnesemia, hipocalcemia, hiponatremia). Se ha observado hipocalcemia con cabozantinib con mayor frecuencia y/o mayor gravedad (incluyendo grados 3 y 4) en pacientes con cáncer de tiroides en comparación con pacientes con otros cánceres. Se recomienda controlar los parámetros bioquímicos durante el tratamiento con cabozantinib y, si es necesario, instaurar la terapia restitutiva adecuada de acuerdo con la práctica clínica habitual. Los casos de encefalopatía hepática en pacientes con CHC se pueden atribuir al desarrollo de alteraciones electrolíticas. Se debe considerar la interrupción o reducción de dosis o la interrupción permanente de cabozantinib en caso de anomalías significativas persistentes o recurrentes (ver Tabla 1).

#### Inductores e inhibidores de CYP3A4

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

#### Sustratos de la glucoproteína P

Cabozantinib fue inhibidor ( $IC_{50} = 7,0 \mu M$ ), pero no sustrato, de las actividades de transporte de la glucoproteína P (Pgp), en un sistema de ensayo bidireccional con células MDCK-MDR1. Por consiguiente, cabozantinib puede tener el potencial de incrementar las concentraciones

plasmáticas de sustratos de Pgp administrados de forma conjunta. Se debe advertir a los pacientes, acerca del uso de sustratos de Pgp (p. ej., fexofenadina, aliskiren, ambrisentán, dabigatrán etexilato, digoxina, colchicina, maraviroc, posaconazol, ranolazina, saxagliptina, sitagliptina, talinolol, tolvaptán) mientras reciban cabozantinib.

#### Inhibidores de MRP2

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

#### Advertencias sobre excipientes

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

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

#### Nuevas reacciones adversas

#### Cabozantinib como monoterapia

#### Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes graves asociadas con el medicamento en la población con CCR son: dolor abdominal, diarrea, náuseas, hipertensión, embolismo, hiponatremia, embolismo pulmonar, vómitos, deshidratación, fatiga, astenia, apetito disminuido, trombosis venosa profunda, mareos, hipomagnesemia y síndrome de eritrodisestesia palmoplantar (SEPP). Las reacciones adversas más frecuentes de cualquier grado (experimentadas al menos por el 25% de pacientes) en la población con CCR incluyeron: diarrea, fatiga, náuseas, apetito disminuido, SEPP, hipertensión, peso disminuido, vómitos, disgeusia, estreñimiento y AST elevada. Se observó mayor frecuencia de hipertensión en la población con CCR sin tratamiento previo (67%) comparado con los pacientes con CCR después del tratamiento previo con una terapia dirigida al VEGF (37%).

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

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

Las reacciones adversas graves más frecuentes en la población DTC (con una incidencia de  $\geq 1\%$ ) son diarrea, embolia pulmonar, trombosis venosa profunda, hipertensión, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, hipocalcemia, vómito y daño renal.

Las reacciones adversas más frecuentes de cualquier grado (experimentadas por al menos el 25% de los pacientes) en la población DTC incluyeron diarrea, SEPP, hipertensión, fatiga, disminución del apetito, náuseas, aumento de alanina aminotransferasa, aumento de aspartato aminotransferasa e hipocalcemia.

#### Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas notificadas en el conjunto de datos agrupados para los pacientes tratados con cabozantinib como monoterapia en CCR, CHC y DTC (n=1128) o notificadas con el uso de cabozantinib tras su comercialización se listan en la Tabla 2. Las reacciones adversas se listan según la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA y por frecuencias. Las frecuencias se basan en todos los grados y su definición es la siguiente: muy frecuente ( $\geq 1/10$ ); frecuente ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuente ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); desconocido (no se puede estimar a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencias, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

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

<b>Infecciones e infestaciones</b>	
Frecuentes	absceso
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	
Muy frecuentes	anemia, trombocitopenia
Frecuentes	neutropenia, linfopenia
<b>Trastornos endocrinos</b>	
Muy frecuentes	Hipotiroidismo*
<b>Trastornos del metabolismo y la nutrición</b>	
Muy frecuentes	apetito disminuido, hipomagnesemia, hipopotasemia, hipoalbuminemia
Frecuentes	deshidratación, hipofosfatemia, hiponatremia, hipocalcemia, hiperpotasemia, hiperbilirrubinemia, hiperglucemia, hipoglucemia,
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
Muy frecuentes	disgeusia, mareos, cefalea
Frecuentes	neuropatía periférica <sup>a</sup>
Poco frecuentes	convulsiones, accidente cerebrovascular, síndrome de encefalopatía reversible posterior
<b>Trastornos del oído y del laberinto</b>	
Frecuentes	tinnitus
<b>Trastornos cardíacos</b>	
Poco frecuentes	Infarto de miocardio agudo
<b>Trastornos vasculares</b>	
Muy frecuentes	hipertensión, hemorragia <sup>b</sup>
Frecuentes	trombosis venosa <sup>c</sup> ;
Poco frecuentes	crisis hipertensiva, trombosis arterial
No conocida	aneurismas y disecciones arteriales

<b>Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino</b>	
Muy frecuentes	disfonía, disnea, tos
Frecuentes	Embolia pulmonar
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Muy frecuentes	diarrea*, náuseas, vómitos, estomatitis, estreñimiento, dolor abdominal, dispepsia
Frecuentes	perforación gastrointestinal*, pancreatitis, fístula*, enfermedad por reflujo gastroesofágico, hemorroides, dolor oral, boca seca, disfagia,
Poco frecuentes	glosodinia
<b>Trastornos hepato biliares</b>	
Frecuentes	encefalopatía hepática*
Poco frecuentes	hepatitis colestática
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
Muy frecuentes	síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, erupción
Frecuentes	prurito, alopecia, piel seca, dermatitis acneiforme, cambios de color del pelo, hiperqueratosis, eritema
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	
Muy frecuentes	dolor en extremidades
Frecuentes	espasmos musculares, artralgia

Poco frecuentes	osteonecrosis de la mandíbula
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	
Frecuentes	proteinuria
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	
Muy frecuentes	fatiga, inflamación de las mucosas, astenia, edema periférico
Frecuentes	dolor, dolor torácico
<b>Exploraciones complementarias<sup>d</sup></b>	
Muy frecuentes	peso disminuido, ALT sérica elevada, AST sérica elevada
Frecuentes	ALP en sangre elevada, GGT elevada, creatinina en sangre elevada, amilasa elevada, lipasa elevada, colesterol en sangre elevado, aumento de triglicéridos en sangre
<b>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</b>	
Frecuentes	complicaciones en la cicatrización de las heridas <sup>e</sup>

\* Para mayor caracterización Ver sección "Reacciones Adversas en la descripción de reacciones adversas seleccionadas"

<sup>a</sup> incluyendo polineuropatía; La neuropatía periférica es principalmente sensorial.

<sup>b</sup> Incluida la epistaxis como la reacción adversa notificada con mayor frecuencia

<sup>c</sup> Toda la trombosis venosa, incluida la trombosis venosa profunda

<sup>d</sup> Basado en las reacciones adversas notificadas

<sup>e</sup> Deterioro de la cicatrización y complicación en el lugar de la incisión y dehiscencia de la herida.

Cabozantinib en combinación con nivolumab en CCR avanzado en primera línea

Resumen del perfil de seguridad

Cuando se administra cabozantinib en combinación con nivolumab, consultar la ficha técnica de nivolumab antes de iniciar el tratamiento. Para información adicional sobre el perfil de seguridad de nivolumab en monoterapia, consultar la ficha técnica de nivolumab.

En los datos agrupados de cabozantinib 40 mg diarios en combinación con nivolumab 240 mg cada dos semanas en CCR (n =320), con un seguimiento mínimo de 16 meses, las reacciones adversas graves más frecuentes (incidencia  $\geq 1\%$ ) son diarrea, neumonitis, embolismo pulmonar, neumonía, hiponatremia, fiebre, insuficiencia suprarrenal, vómitos, deshidratación. Las reacciones adversas más frecuentes ( $\geq 25\%$ ) son diarrea, fatiga, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, estomatitis, dolor musculoesquelético, hipertensión, erupción, hipotiroidismo, disminución del apetito, náuseas, dolor abdominal. La mayoría de las reacciones adversas fueron leves y moderadas (Grados 1 o 2).

Página 307 de 727

Acta No. 14 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

## Tabla de reacciones adversas

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

Tabla 3: Reacciones adversas con cabozantinib en combinación con nivolumab

<b>Infecciones e infestaciones</b>	
Muy frecuentes	infección respiratoria del tracto superior
Frecuentes	neumonía
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	
Frecuentes	eosinofilia
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>	
Frecuentes	hipersensibilidad (incluyendo reacción anafiláctica)
Poco frecuentes	reacción de hipersensibilidad relacionada con la perfusión
<b>Trastornos endocrinos</b>	
Muy frecuentes	hipotiroidismo, hipertiroidismo
Frecuentes	insuficiencia suprarrenal
Poco frecuentes	hipofisitis, tiroiditis
<b>Trastornos del metabolismo y la nutrición</b>	
Muy frecuentes	disminución del apetito
Frecuentes	deshidratación
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
Muy frecuentes	disgeusia, mareos, cefalea
Frecuentes	neuropatía periférica
Poco frecuentes	encefalitis autoinmune, síndrome Guillain-Barré, síndrome miasténico
<b>Trastornos del oído y del laberinto</b>	
Frecuentes	tinnitus
<b>Trastornos oculares</b>	
Frecuentes	ojo seco, visión borrosa
Poco frecuentes	uveitis

<b>Trastornos cardíacos</b>	
Frecuentes	fibrilación auricular, taquicardia
Poco frecuente	miocarditis
<b>Trastornos vasculares</b>	
Muy frecuentes	hipertensión
Frecuentes	trombosis <sup>a</sup>
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino</b>	
Muy frecuentes	disfonía, disnea, tos
Frecuentes	neumonitis, embolismo pulmonar, epistaxis, derrame pleural
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Muy frecuentes	diarrea, vómitos, náuseas, estreñimiento, estomatitis, dolor abdominal, dispepsia
Frecuentes	colitis, gastritis, dolor bucal, boca seca, hemorroides
Poco frecuentes	pancreatitis, perforación del intestino delgado <sup>b</sup> , glosodinia
<b>Trastornos hepato biliares</b>	
Frecuentes	hepatitis
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
Muy frecuentes	síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, erupción <sup>c</sup> , prurito
Frecuentes	alopecia, piel seca, eritema, cambio de color del pelo

Poco frecuentes	psoriasis, urticaria
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	
Muy frecuentes	dolor musculoesquelético <sup>d</sup> , artralgia, espasmo muscular,
Frecuentes	artritis
Poco frecuentes	miopatía, osteonecrosis de la mandíbula, fistula
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	
Muy frecuentes	proteinuria
Frecuentes	insuficiencia renal, lesión renal aguda
Poco frecuentes	nefritis
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	
Muy frecuentes	fatiga, fiebre, edema
Frecuentes	dolor, dolor torácico
<b>Exploraciones complementarias<sup>e</sup></b>	
Muy frecuentes	ALT elevada, AST elevada, hipofosfatemia, hipocalcemia, hipomagnesemia, hiponatremia, hiperglucemia, linfopenia, fosfatasa alcalina elevada, lipasa elevada, amilasa elevada, trombocitopenia, creatinina elevada, anemia, leucopenia, hiperpotasemia, neutropenia, hipercalcemia, hipoglucemia, hipopotasemia, bilirrubina total elevada, hipermagnesemia, hipernatremia, disminución de peso
Frecuentes	colesterol en sangre elevado, hipertrigliceridemia

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

- <sup>a</sup> Trombosis es un término compuesto que incluye trombosis venosa portal, trombosis venosa pulmonar, trombosis pulmonar, trombosis aórtica, trombosis arterial, trombosis venosa profunda, trombosis venosa pélvica, trombosis de la vena cava, trombosis venosa, trombosis venosa de las extremidades
- <sup>b</sup> Se han notificado casos mortales.
- <sup>c</sup> Erupción es un término compuesto que incluye dermatitis, dermatitis acneiforme, dermatitis bullosa, erupción exfoliativa, erupción eritematosa, erupción folicular, erupción macular, erupción máculo-papular, erupción papular, erupción prurítica y erupción medicamentosa
- <sup>d</sup> Dolor musculoesquelético es un término compuesto que incluye dolor de espalda, dolor óseo, dolor musculoesquelético torácico, malestar musculoesquelético, mialgia, dolor en el cuello, dolor en las extremidades, dolor en la columna vertebral
- <sup>e</sup> Las frecuencias de las exploraciones complementarias reflejan la proporción de pacientes que experimentaron un empeoramiento de los valores basales de laboratorio con la excepción de disminución de peso, colesterol en sangre elevado e hipertrigliceridemia

#### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Los datos de las siguientes reacciones se basan en los resultados de pacientes que recibieron Cabometyx 60 mg como monoterapia una vez al día por vía oral en los estudios pivotaes en CCR

después del tratamiento con una terapia previa dirigida al VEGF y en CCR sin tratamiento previo, en CHC tras terapia sistémica previa y en DTC en pacientes refractarios o no aptos para el yodo radiactivo (RAI) que han progresado durante o tras terapia sistémica previa, o en pacientes que recibieron Cabometyx 40 mg diarios por vía oral en combinación con nivolumab en CCR avanzado en primera línea.

#### Perforación gastrointestinal (GI)

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

En el estudio de CCR sin tratamiento previo (CABOSUN), se notificaron perforaciones GI en un 2,6% (2/78) de los pacientes tratados con cabozantinib. Los acontecimientos fueron de grado 4 y 5.

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

En el estudio de DTC (COSMIC-311), se notificó una perforación gastrointestinal de grado 4 en un paciente (0,8%) de los tratados con cabozantinib, que se produjo tras 14 semanas de tratamiento. En combinación con nivolumab en el tratamiento del CCR avanzado en primera línea (CA2099ER) la incidencia de perforación GI fue de 1,3% (4/320) de pacientes tratados. Un caso fue de grado 3, dos de grado 4 y uno fue de grado 5 (mortal).

Ha habido casos de perforaciones letales en el programa clínico de cabozantinib.

### Encefalopatía hepática

En el estudio de CHC (CELESTIAL), se notificó encefalopatía hepática (encefalopatía hepática, encefalopatía, encefalopatía hiperamonémica) en el 5,6% de los pacientes tratados con cabozantinib (26/467); acontecimientos de grado 3-4 en el 2,8% y un (0,2%) acontecimiento de grado 5. La mediana del tiempo hasta el inicio fue de 5,9 semanas.

No se notificaron casos de encefalopatía hepática en los estudios de CCR (METEOR, CABOSUN y CA2099ER) y en el estudio de DTC (COSMIC-311).

### Diarrea

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

En el estudio de CCR sin tratamiento previo (CABOSUN), se notificó diarrea en el 73% de los pacientes tratados con cabozantinib (57/78); acontecimientos de grado 3-4 en el 10%.

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

En el estudio de DTC (COSMIC-311), la diarrea se notificó en un 62% de los pacientes tratados con cabozantinib (105/170); Acontecimientos de grado 3-4 en un 7,6%. La diarrea llevó a una reducción de dosis y a la interrupción en 24/170 (14%) y 36/170 (16%) de sujetos respectivamente.

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

### Fístulas

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

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

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

En el estudio de DTC (COSMIC-311), notificaron casos de fístulas en 1.8% (3/170) de los pacientes tratados con cabozantinib.

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

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

### Hemorragia

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

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

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

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

En el estudio de DTC (COSMIC-311), la incidencia de acontecimientos de hemorragia grave (grado  $\geq 3$ ) fue del 2,4% en los pacientes tratados con cabozantinib (4/170). La mediana de tiempo hasta el inicio fue de 80.5 días.

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

### Síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR)

No se notificaron casos de SEPR en los estudios METEOR o CABOSUN o CA2099ER o CELESTIAL, pero se ha notificado SEPR en un paciente en el estudio de DTC (COSMIC-311) y de forma rara casos de SEPR en otros estudios clínicos con cabozantinib (2/4872 sujetos: 0,04%).

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

En un ensayo clínico de pacientes con CCR previamente no tratados que recibieron cabozantinib en combinación con nivolumab, se observó una incidencia más alta de ALT elevada (10,1%) y

AST elevada (8,2%) de grados 3 y 4 en relación a cabozantinib en monoterapia en pacientes con CCR avanzado (ALT elevada del 3,6% y AST elevada del 3,3% en el estudio METEOR). La mediana de tiempo hasta la aparición de ALT o AST elevadas de grado > 2 fue de 10,1 semanas (rango: 2 a 106,6 semanas, n=85). En pacientes con ALT o AST elevadas de grado > 2 las elevaciones se resolvieron hasta grado 0-1 en un 91% con una mediana de tiempo hasta la resolución de 2,29 semanas (rango: 0,4 a 108,1 semanas).

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

### Hipotiroidismo

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

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

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

En el estudio de DTC (COSMIC-311), la incidencia de hipotiroidismo fue del 2,4% (4/170), todos grado 1-2, ninguno requirió modificación del tratamiento.

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

### Nuevas Interacciones

#### Efecto de otros medicamentos sobre cabozantinib

#### Inhibidores e inductores de CYP3A4

La administración de ketoconazol, inhibidor potente de CYP3A4 (400 mg diarios durante 27 días), a voluntarios sanos redujo el aclaramiento de cabozantinib (un 29%) e incrementó la exposición plasmática (AUC) de dosis únicas de cabozantinib un 38 %. Por consiguiente, la administración conjunta de inhibidores potentes de CYP3A4 (p. ej., ritonavir, itraconazol, eritromicina, claritromicina, jugo de pomelo) y cabozantinib debe hacerse con precaución.

La administración de rifampicina, inductor potente de CYP3A4 (600 mg diarios durante 31 días), a voluntarios sanos incrementó el aclaramiento de cabozantinib (4,3 veces) y redujo la exposición plasmática (AUC) de dosis únicas de cabozantinib un 77%. Por consiguiente, se debe evitar la administración conjunta crónica de inductores potentes de CYP3A4 (p. ej., fenitoína, carbamazepina, rifampicina, fenobarbital o remedios naturales con hierba de San Juan [Hypericum perforatum]) con cabozantinib.

### Agentes modificadores del pH gástrico

La administración conjunta del inhibidor de la bomba de protones (IBP) esomeprazol (40 mg diarios durante 6 días) con una dosis única de 100 mg de cabozantinib a voluntarios sanos no provocó ningún efecto clínicamente significativo sobre la exposición plasmática (AUC) de cabozantinib. No está indicado el ajuste de la dosis al administrar de forma conjunta agentes modificadores del pH gástrico (como IBP, antagonistas de los receptores H<sub>2</sub>, y antiácidos) con cabozantinib.

### Inhibidores de MRP2

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

### Quelantes de las sales biliares

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

### Efecto de cabozantinib sobre otros medicamentos

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

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

### Sustratos de la glucoproteína P

Cabozantinib fue inhibidor (IC<sub>50</sub> = 7,0 μM), pero no sustrato, de las actividades de transporte de la glucoproteína P (Pgp) en un sistema de ensayo bidireccional con células MDCK-MDR1. Por consiguiente, cabozantinib puede tener el potencial de incrementar las concentraciones plasmáticas de sustratos de Pgp administrados de forma conjunta. Se debe prevenir a los pacientes acerca del uso de sustratos de Pgp (p. ej., fexofenadina, aliskiren, ambrisentán, dabigatrán etexilato, digoxina, colchicina, maraviroc, posaconazol, ranolazina, saxagliptina, sitagliptina, talinolol, tolvaptán) mientras reciban cabozantinib.

### Nueva dosificación y grupo etario:

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

#### Cabometryx como monoterapia

La dosis recomendada de CABOMETRYX®, tanto para tratamiento de carcinoma de células renales, como carcinoma hepatocelular y Carcinoma Diferenciado de Tiroides, es de 60 mg una vez al día. El tratamiento se mantendrá hasta que el paciente deje de beneficiarse clínicamente del tratamiento o hasta que se produzcan niveles de toxicidad inaceptables.

#### Cabometryx en combinación con nivolumab en el CCR avanzado en primera línea

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

#### Modificación del tratamiento

El manejo de las sospechas de reacciones adversas puede requerir la interrupción temporal del tratamiento y/o la reducción de la dosis del tratamiento con CABOMETRYX® (ver la Tabla 1). Cuando sea necesario reducir la dosis, se recomienda hacerlo a 40 mg diarios, y después a 20 mg diarios.

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

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

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

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

Reacción adversa e intensidad	Modificación del tratamiento
Reacciones adversas de grado 1 y de grado 2 que sean tolerables y se puedan manejar fácilmente.	Habitualmente no se precisa ningún ajuste de la dosis. Considerar complementar con medidas terapéuticas de apoyo según lo indicado.
Reacciones adversas de grado 2 que sean intolerables y que no se puedan tratar con una reducción de la dosis o medidas terapéuticas de apoyo	Interrumpir el tratamiento hasta que la reacción adversa se resuelva hasta considerarse de grado $\leq 1$ . Complementar con medidas terapéuticas de apoyo según lo indicado. Considerar reiniciar el tratamiento con una dosis
Reacciones adversas de grado 3 (a excepción de anomalías de laboratorio sin relevancia clínica).	Interrumpir el tratamiento hasta que la reacción adversa se resuelva hasta considerarse de grado $\leq 1$ . Complementar con medidas terapéuticas de apoyo según lo indicado. Reiniciar el tratamiento con una dosis reducida
Reacciones adversas de grado 4 (a excepción de anomalías de laboratorio sin relevancia clínica)	Interrumpir el tratamiento. Instaurar medidas terapéuticas adecuadas. Si la reacción adversa se resuelve hasta considerarse de grado $\leq 1$ , reiniciar el tratamiento con una dosis reducida. Si la reacción adversa no se resuelve, interrumpir permanentemente la administración del tratamiento.
Elevación de las enzimas hepáticas para pacientes con CCR tratados con CABOMETYX® en combinación con nivolumab	

<p>ALT o AST &gt; 3 veces el LSN pero <math>\leq 10</math> veces el LSN sin bilirrubina total simultánea <math>\geq 2</math> veces el LSN</p>	<p>Interrumpir CABOMETYX y nivolumab hasta que estas reacciones adversas se hayan resuelto a Grado <math>\leq 1</math></p> <p>Se puede valorar la terapia con corticosteroides si se sospecha de reacción inmuno-relacionada (consultar la ficha técnica de nivolumab).</p> <p>Después de la recuperación se puede valorar reiniciar con un único medicamento o secuencialmente con ambos medicamentos. Si se reinicia con nivolumab, consultar la ficha técnica de nivolumab.</p>
<p>ALT o AST &gt; 10 veces el LSN o &gt; 3 veces el LSN con bilirrubina total simultánea <math>\geq 2</math> veces el LSN</p>	<p>Discontinuar de forma permanente CABOMETYX y nivolumab.</p> <p>Se puede valorar la terapia con corticosteroides si se sospecha de reacción inmuno-relacionada (consultar la ficha técnica de nivolumab).</p>

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

#### Medicamentos concomitantes

Se deben usar con precaución los medicamentos concomitantes que sean inhibidores potentes de CYP3A4. Se debe evitar el uso crónico concomitante de inductores potentes de CYP3A4. Se debe considerar la selección de un medicamento concomitante alternativo cuyo potencial de inducción o inhibición de CYP3A4 sea bajo o nulo.

#### Poblaciones especiales

##### Personas de edad avanzada

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

##### Raza

Existe poca experiencia de uso en pacientes no caucásicos.

##### Insuficiencia renal

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

### Insuficiencia hepática

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

### Pacientes con insuficiencia cardiaca

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

### Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de cabozantinib en niños y adolescentes menores de 18 años. Los datos actualmente disponibles se describen en la sección de propiedades farmacocinéticas pero no se puede hacer ninguna recomendación sobre una posología.

### Modo de administración

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

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita modificación de: indicaciones, precauciones y advertencias, reacciones adversas, interacciones, dosificación y grupo etario y aprobación de información de IPP e inserto referencia EMA SmPC Versión 6, Revisión Local del texto Versión 5 Septiembre 2022 allegados mediante radicado 20221239830, para el producto CABOMETRYX®, principio activo Cabozantinib tableta recubierta 20 mg, 40 mg y 60 mg, para la nueva indicación: *“Carcinoma Diferenciado de Tiroides (DTC): CABOMETRYX está indicado como monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma diferenciado de tiroides (DTC) localmente avanzado o metastásico, refractario o no elegible a yodo radiactivo (RAI) que ha progresado durante o después de una terapia sistémica previa”*.

Como soporte clínico principal de eficacia y seguridad allega el estudio COSMIC-311 (NCT03690388): ensayo clínico fase 3, aleatorizado (2:1), doble ciego, controlado con

Página 319 de 727

Acta No. 14 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

placebo, multicéntrico en pacientes mayores de 16 años con diagnóstico de cáncer de tiroides diferenciado (DTC) metastásico o localmente avanzado que habían progresado después de terapia dirigida a VEGFR (lenvatinib o sorafenib) y eran refractarios al yodo radiactivo o no elegibles para recibirlo. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir cabozantinib 60 mg por vía oral una vez al día o placebo hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. La aleatorización se estratificó por tratamiento previo con Lenvatinib (sí o no) y por edad ( $\leq 65$  años frente a  $> 65$  años). A los pacientes elegibles asignados al azar a placebo se les permitió recibir cabozantinib tras la confirmación de enfermedad progresiva por parte de un comité de revisión de radiología independiente y ciego (BIRC).

Las variables primarias de eficacia fueron la supervivencia libre de progresión (SLP) en la población por intención de tratar (ITT), y la tasa de respuesta objetiva (TRO) en los primeros 100 pacientes aleatorizados, evaluada por el BIRC según RECIST 1.1. Las evaluaciones del tumor se llevaron a cabo cada 8 semanas después de la aleatorización durante los primeros 12 meses del estudio, y posteriormente cada 12 semanas. La supervivencia global (SG) fue una variable adicional.

Se aleatorizaron 187 sujetos (125 cabozantinib, 62 placebo), la mediana de edad fue de 65 años (rango de 31 a 85 años), el 63% recibieron lenvatinib previamente, 60% sorafenib y el 24% ambas opciones. El estado funcional ECOG inicial fue 0 (46%) o 1 (54%) y el 93% de los pacientes tenían enfermedad metastásica. Al corte de datos (19 de agosto de 2020) y una mediana de seguimiento de 6.2 meses, el análisis primario de la mediana de SLP no fue alcanzada para los pacientes tratados con cabozantinib (IC 95%: 5.7-no estimable-NE) versus 1.9 meses (IC 95%: 1.8-3.6) en los tratados con placebo, con un HR de 0.22; IC 95%: 0.13-0.36;  $p < 0.0001$ . Y tampoco demostró una mejora estadísticamente significativa en la TRO de los pacientes: 15% en el grupo de Cabozantinib versus 0% en el grupo placebo. Se produjeron eventos adversos de grado 3 o 4 en el 57% de los pacientes que recibieron cabozantinib y 26% de los que recibieron placebo, los más frecuentes de los cuales fueron eritrodisestesia palmar-plantar (10% frente a 0), hipertensión (9% frente a 3%) y fatiga (8% frente a 0). Se produjeron eventos adversos graves relacionados con el tratamiento en el 16% de los pacientes del grupo de cabozantinib y 2% en el grupo de placebo. No hubo muertes relacionadas con el tratamiento.

En el análisis actualizado (8 de febrero de 2021) y una mediana de seguimiento de 11.1 meses, un total de 258 sujetos (170 cabozantinib, 88 placebo) fueron ingresados al estudio; la mediana de SLP fue de 11 meses (IC 95%: 7.4-13.8) para los pacientes tratados con cabozantinib y de 1.9 meses (IC 95%: 1.9-3.7) en los tratados con placebo, con un HR de 0.22; IC 95%: 0.15-0.32. Para los pacientes que recibieron cabozantinib, la TRO fue de 18% (IC 95%: 10%-29%) y de 0% (IC 95%: 0%-11%) en los tratados con placebo. La SG fue del 22% en el grupo de Cabozantinib versus 24% en el grupo placebo, con un HR de 0.76; IC 95%: 0.45-1.31,  $p < 0.0001$ ; sin embargo, su análisis estuvo condicionado por el hecho de que los sujetos tratados con placebo con progresión confirmada de la enfermedad tenían la opción de cambiar a cabozantinib.

Analizada la información allegada estudio COSMIC-311, la Sala no encuentra una adecuada correlación entre supervivencia libre de progresión (PFS) y sobrevida global (OS), siendo muy pequeñas las diferencias en este último desenlace entre el producto de la referencia cabozantinib y el grupo placebo (22% vs 24%) por lo que solicita al interesado explicación al respecto. Adicionalmente, considera necesario que el interesado allegue análisis de calidad de vida del estudio COSMIC-311.

Se le recuerda al interesado que en el apartado de precauciones y advertencias debe incluir en la información farmacológica del producto:

En Hepatotoxicidad: Se han descrito casos raros de síndrome del conducto biliar evanescente. Todos los casos se han producido en pacientes que han recibido inhibidores del punto de control inmunitario, bien antes o de forma simultánea al tratamiento con cabozantinib

La Sala le recuerda al interesado que no debe incluir información no aprobada.

La Sala solicita al interesado justificar por qué no se menciona en la indicación específica en estudio que el producto de la referencia está dirigido a pacientes adultos con carcinoma diferenciado de tiroides (DTC) localmente avanzado o metastásico que ha progresado durante o después de una terapia dirigida a VEGFR (lenvatinib o sorafenib) y refractario o no elegible a yodo radiactivo (RAI).

Asimismo, la Sala le recuerda al interesado que la indicación: *CABOMETYX® está indicado como monoterapia en el tratamiento de carcinoma de células renales (CCR) avanzado en adultos con ECOG 0-1 después del tratamiento con una terapia previa dirigida al factor de crecimiento endotelial vascular* fue aprobada en el Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB, numeral 3.4.1.5.

La Sala informa al interesado que la solicitud de nueva indicación como: “...monoterapia para el tratamiento de carcinoma hepatocelular (CHC) en adultos que han sido tratados previamente con Sorafenib” se encuentra bajo radicado No. 20221104503 y en Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB, numeral 3.4.1.5 fue requerido

Finalmente, teniendo en cuenta los conceptos del Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB, numerales 3.4.2.9 y 3.4.2.10, la Sala se permite modificar el concepto emitido en el Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB primera parte, numeral 3.4.1.5, aprobando la indicación solicitada para Carcinoma avanzado de Células Renales de la siguiente manera; sin embargo, debe dar respuesta al resto de requerimientos del Acta mencionada:

**Carcinoma avanzado de Células Renales**

**CABOMETYX®**, en combinación con nivolumab, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con carcinoma de células renales avanzado (RCC, por sus siglas en inglés).

### 3.4.1.2. BYDUREON® BCISE® 2MG SUSPENSIÓN DE LIBERACIÓN PROLONGADA

Expediente : 20162033  
Radicado : 20221251109  
Fecha : 30/11/2022  
Interesado : Astrazeneca Colombia S.A.S.

Composición:

Cada dosis de suspensión inyectable de liberación prolongada contiene 2 mg de Exenatida

Forma farmacéutica: Suspensión Inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Como coadyuvante a la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en mayores de 18 años de edad con diabetes mellitus tipo 2 que no han respondido adecuadamente a metformina, junto con otros hipoglicemiantes como sulfonilúrea, tiazolidinediona, dapagliflozina e insulina.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Hipersensibilidad conocida a exenatida o alguno de los componentes del producto.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación y grupo etario
- Modificación de reacciones adversas
- IPP Clave 1- 2022 allegada mediante radicado 20221251109
- Inserto para pacientes Fuente: Doc. ID-003869706 V 3.0 allegado mediante radicado 20221251109

Nuevas indicaciones

Como coadyuvante a la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en mayores de 18 años de edad con diabetes mellitus tipo 2 que no han respondido adecuadamente a metformina, junto con otros hipoglicemiantes como sulfonilúrea, tiazolidinediona, dapagliflozina e insulina.

Como terapia adyuvante para mejorar el control glucémico en pacientes pediátricos de 10 años en adelante con diabetes mellitus tipo 2 a quienes se les administra:

- metformina
- sulfonilúrea
- Insulina basal con o sin metformina

## Nueva dosificación y grupo etario

### Posología

La dosis recomendada es de 2 mg de exenatida una vez por semana.

Los pacientes que cambien de exenatida de liberación inmediata (Byetta) a exenatida de liberación prolongada (Bydureon Pen o Bydureon BCise) pueden experimentar aumentos transitorios de la glucemia, que generalmente mejoran durante las cuatro primeras semanas después de haber iniciado el tratamiento. Los pacientes que cambian entre productos de exenatida de liberación prolongada (Bydureon Pen y Bydureon BCise) pueden hacerlo, sin un efecto relevante sobre las concentraciones de glucosa en sangre.

Cuando se añade exenatida de liberación prolongada a un tratamiento ya existente con metformina y/o tiazolidindiona, se puede continuar con la misma dosis de metformina y/o tiazolidindiona. Cuando se añade a un tratamiento con una sulfonilurea, se debe considerar una reducción de la dosis de sulfonilurea para reducir el riesgo de hipoglucemia. La terapia de combinación con tiazolidinediona solo se estudió en pacientes adultos.

Exenatida de liberación prolongada debe administrarse una vez a la semana, el mismo día cada semana. En caso de ser necesario se puede cambiar el día de la administración semanal, siempre que la última dosis haya sido administrada al menos tres días antes. Exenatida de liberación prolongada se puede administrar a cualquier hora del día, con o sin comidas.

Si se olvida una dosis, ésta se debe administrar tan pronto como sea posible, siempre que la próxima dosis programada sea al menos 3 días después. Para la siguiente inyección, los pacientes pueden volver a su día elegido de inyección.

Si se olvida una dosis y la siguiente dosis programada es en 1 o 2 días después, el paciente no debe administrar la dosis omitida, en lugar debe reanudar exenatida de liberación prolongada el día elegido de inyección.

El uso de este producto no requiere un control adicional por el propio paciente. Puede ser necesario el autocontrol de los niveles de glucosa en sangre para ajustar la dosis de sulfonilurea.

Si una vez suspendido el tratamiento con exenatida de liberación prolongada se inicia un tratamiento hipoglucemiante diferente, se debe tener en cuenta la liberación prolongada del producto.

#### Poblaciones especiales

##### Edad avanzada

No es necesario un ajuste de la dosis basado en la edad. Sin embargo, se debe tener en cuenta la función renal del paciente, dado que generalmente ésta empeora con la edad (ver pacientes con insuficiencia renal). La experiencia clínica en pacientes > 75 años es muy limitada.

##### Insuficiencia renal

No es necesario un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina de 50 a 80 ml/min). La experiencia clínica en pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina de 30 a 50 ml/min) es muy limitada. No se recomienda el uso de Bydureon en estos pacientes.

El uso de exenatida de liberación prolongada no está recomendado en pacientes con insuficiencia renal terminal o grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min).

##### Insuficiencia hepática

No es necesario un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

##### Población pediátrica

No se requiere un ajuste de la dosis para adolescentes y niños de 10 años de edad o mayores. No hay datos disponibles para niños menores de 10 años de edad.

#### Forma de administración

##### Uso subcutáneo

Exenatida de liberación prolongada es administrado por el propio paciente. Cada Pen-prellenado debe ser usado por una única persona y una única vez.

Antes de iniciar la administración de exenatida de liberación prolongada, se recomienda encarecidamente que los profesionales sanitarios formen a los pacientes. El paciente debe seguir cuidadosamente las "Instrucciones para el usuario" incluidas en la caja.

Cada dosis debe ser administrada en el abdomen, en el muslo o en la parte superior posterior del brazo, mediante una inyección subcutánea, inmediatamente después de que el medicamento esté completamente mezclado.

Cuando se utiliza conjuntamente con insulina, exenatida de liberación prolongada y la insulina deben ser administrados como dos inyecciones separadas.

Para consultar las instrucciones de suspensión del medicamento antes de la administración.

Nuevas reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes en adultos en los ensayos clínicos fueron principalmente gastrointestinales (náuseas principalmente (8%), la cual tendió a disminuir con el tiempo). Dolor de cabeza (4%) y reacciones en el lugar de la inyección, como prurito (3%) y eritema (2%). Adicionalmente, hipoglucemia con una sulfonilurea ocurrió muy frecuentemente. La mayoría de las reacciones adversas fueron de intensidad leve a moderada.

Resumen tabulado de reacciones adversas

En la Tabla 1, mas abajo, se indica la frecuencia de las reacciones adversas de Bydureon BCise identificadas en los ensayos clínicos en adultos.

El conjunto de datos de ensayos clínicos combinados comprende dos estudios de fase 3 de 6 a 12 meses de duración, controlados con comparador en adultos. Las fases de seguimiento y extensión de los estudios están incluidas. Tratamientos de base incluyeron dieta y ejercicio solos, o en combinación con metformina, una sulfonilurea, una tiazolidindiona, una combinación de agentes hipoglucemiantes orales. Eventos adversos que han sido observados con exenatida de liberación prolongada pero no en los estudios clínicos de con Bydureon BCise también están incluidos en la Tabla 1.

Las reacciones se enumeran a continuación según la terminología MedDRA, por sistema de clasificación de órganos y frecuencia absoluta. Las frecuencias se clasifican como: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ) y no conocida (no se pueden estimar a partir de los datos disponibles).

Tabla 1: Reacciones adversas Bydureon BCise identificadas en ensayos clínicos en adultos

Sistema de clasificación de órganos / términos de las reacciones adversas	Frecuencia de aparición <sup>1</sup>					
	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente	Rara	Muy rara	No conocida
<b>Trastornos del sistema sanguíneo y linfático</b>						
Trombocitopenia inducida por fármacos						X <sup>9</sup>
<b>Trastornos hepato biliares</b>						
Colecistitis <sup>10</sup>			X			
Colelitiasis			X			
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>						
Reacción anafiláctica <sup>2</sup>				X		
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>						
Hipoglucemia (con una sulfonilurea) <sup>5,6,7</sup>	X					
Hipoglucemia (sin sulfonilurea) <sup>5,6,7</sup>			X			
Hipoglucemia (con insulina)		X				
Disminución del apetito			X			
Deshidratación			X			
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>						
Cefalea		X				
Mareos		X				

Disgeusia			X			
Somnolencia <sup>2</sup>			X			
<b>Trastornos gastrointestinales</b>						
Nauseas <sup>5</sup>		X				
Diarrea		X				
Vomitos		X				
Constipación		X				
Dispepsia		X				
Enfermedad por reflujo gastroesofágico		X <sup>1</sup>				
Distensión abdominal		X				
Dolor abdominal		X				
Flatulencia			X			
Pancreatitis aguda (ver sección 4.4)			X			
Erucción <sup>2</sup>			X			
Obstrucción intestinal <sup>2</sup>			X			
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>						
Urticaria			X			
Hiperhidrosis			X			
Erupción macular y papular			X			
Prurito			X			
Alopecia <sup>2</sup>			X			
Angioedema <sup>9</sup>						X

Abscesos y celulitis en el lugar de la inyección <sup>9</sup>						X
<b>Trastornos renales y urinarios</b>						
Alteración de la función renal <sup>8</sup>			X			
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración</b>						
Prurito en el lugar de la inyección <sup>5</sup>		X				
Fatiga		X				
Eritema en el lugar de la inyección <sup>5</sup>		X				
Reacción en el lugar de la inyección <sup>5</sup>			X			
Astenia			X			
Erupción en el lugar de la inyección <sup>5</sup>			X			
Sensación de nerviosismo <sup>2</sup>				X		

Exploraciones complementarias						
Aumento de la razón normalizada internacional <sup>9</sup> (ver sección 4.4).						X

<sup>1</sup> Frecuencia basada estudios de eficacia y seguridad a largo plazo completados (n=526), al menos que sea indicado lo contrario. Incluye seguimiento dentro de los setenta días después

<sup>2</sup> Frecuencia basada en los datos de doce estudios de eficacia y seguridad a largo plazo completados con exenatida de liberación prolongada n= 2.868 total

<sup>3</sup> Con base en eventos hipoglicémicos que 1. Den como resultado pérdida de consciencia, convulsión o coma que se resuelvan después de administrar glucagón o glucosa, O 2. Requieran asistencia de terceros para resolverse debido a alteración de la consciencia o comportamiento y tengan un valor de glucosa <54 mg/dL (3 mmol/L), O 3. Resulten en síntomas compatibles con hipoglicemia, con glucosa concomitante <54 mg/dL (3 mmol/L) previamente al tratamiento.

<sup>4</sup> Frecuencia reportada desde el período de tratamiento controlado de 28 semanas del estudio de exenatida de liberación prolongada adicionada a insulina glargina (N=232).

<sup>5</sup> Ver Descripción de reacciones adversas seleccionadas abajo.

<sup>6</sup> Frecuencias reportadas en datos conjuntos de periodos controlados de dos estudios clínicos fase 3 (n = 410).

<sup>7</sup> Basado en eventos hipoglucémicos que tienen síntomas consistentes con hipoglicemia con un valor de glucosa concomitante de <54 mg/dl (3 mmol/l) antes del tratamiento..

<sup>8</sup> Incluye falla renal aguda, empeoramiento de la insuficiencia renal crónica, insuficiencia renal, aumento de la creatinina sérica. Ver sección 4.4.

<sup>9</sup> Frecuencia basada en los datos de las notificaciones espontáneas de exenatida de liberación prolongada (denominador desconocido)

<sup>10</sup> Frecuencia basada en estudios de seguridad y eficacia de BYDUREON finalizados (n=3560 en total); incluye estudios de DURACIÓN 7 y DURACIÓN 8.

#### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

##### Trombocitopenia inducida por fármacos.

La trombocitopenia inducida por fármacos (DITP) con anticuerpos antiplaquetarios dependientes de exenatida ha sido informada en adultos posterior a la comercialización. La DITP es una reacción inmunomediada causada por anticuerpos reactivos a las plaquetas dependientes de fármacos. Estos anticuerpos causan la destrucción de plaquetas en presencia del fármaco sensibilizante.

##### Hipoglucemia

No se produjeron eventos de hipoglicemia grave con Bydureon BCise en ensayos clínicos en adultos. La incidencia global de hipoglicemia menor fue de 6,3 %. Esta incidencia aumentó cuando se usó en combinación con una sulfonilúrea (26,1 %) en comparación con su uso sin sulfonilúrea (0,9 %) (ver sección 4.4). Para reducir el riesgo de hipoglicemia asociada con el uso de una sulfonilúrea, se puede considerar la posibilidad de reducir la dosis de la sulfonilúrea.

Al adicionar exenatida de liberación prolongada a insulina basal, no se requirió ajuste de la dosis inicial de insulina. La exenatida de liberación prolongada en combinación insulina basal no mostró diferencias clínicamente significativas en la incidencia de episodios hipoglicémicos comparada con la insulina. No se produjeron episodios de hipoglicemia grave en el grupo tratado con exenatida de liberación prolongada en comparación con el grupo que recibió insulina.

#### Náuseas

La reacción adversa gastrointestinal reportada con mayor frecuencia en adultos fueron náuseas. Durante el período controlado del estudio clínico que comparó a Bydureon BCise con exenatida de liberación inmediata, se reportaron náuseas en el 9,6 % y 20,5 % de pacientes en cada grupo. En general, el 9,3 % de los pacientes tratados con Bydureon BCise reportó náuseas durante el período controlado de los estudios clínicos. La mayoría de los episodios de náuseas fueron leves a moderados, asociados con el inicio del tratamiento y disminuyeron con el transcurso del tiempo.

#### Reacciones en el lugar de la inyección

Durante el período controlado de los estudios clínicos en adultos, se observaron reacciones en el sitio de inyección con mayor frecuencia en pacientes tratados con Bydureon BCise versus pacientes tratados con comparador (24 % versus 4 % con exenatida de liberación inmediata). Estas reacciones en el sitio de inyección fueron generalmente leves y habitualmente no condujeron a discontinuación del medicamento del estudio. Los pacientes pueden ser tratados para aliviar los síntomas, continuando al mismo tiempo el tratamiento. Las inyecciones subsiguientes se deben aplicar en un sitio de inyección diferente cada semana. En la experiencia posterior a la comercialización de exenatida de liberación prolongada, se han reportado casos de abscesos y celulitis en el sitio de inyección.

En estudios clínicos se observaron con frecuencia nódulos subcutáneos en el sitio de inyección, compatibles con las propiedades conocidas de las presentaciones en microesferas de polímero poli (D,L-láctico co-glicólico). La mayoría de los nódulos individuales no interfirieron con la participación en el estudio y desaparecieron con el transcurso del tiempo.

#### Inmunogenicidad

De acuerdo con las propiedades potencialmente inmunogénicas de los medicamentos basados en proteínas y péptidos, tras el tratamiento con exenatida de liberación prolongada los pacientes pueden desarrollar anticuerpos frente a exenatida.

Aproximadamente el 42 % de los pacientes desarrolló títulos bajos de anticuerpos a exenatida y el 32 % de los pacientes desarrolló títulos altos de anticuerpos en algún momento durante los estudios en adultos. El porcentaje de estos sujetos con títulos de anticuerpos positivos, en

particular títulos elevados, alcanzó su pico aproximadamente a las 8 a 16 semanas de dosificación y luego disminuyó con el transcurso del tiempo. En el punto final del estudio, aproximadamente el 43 % de los pacientes tenía títulos bajos de anticuerpos a exenatida y el 14 % de los pacientes tenía títulos altos de anticuerpos. En general, el nivel de control glicémico (HbA<sub>1c</sub>) en pacientes tratados con Bydureon BCise, con títulos bajos de anticuerpos en la última visita (-1,1 % a -1,5 %), fue comparable al observado en aquellos sin títulos de anticuerpos (-1,1 % a -1,4 %). Aunque los pacientes con títulos elevados de anticuerpos en la última visita tuvieron una respuesta atenuada de la HbA<sub>1c</sub>, las reducciones de la HbA<sub>1c</sub> en estos pacientes fueron clínicamente relevantes (-0,6 % a -0,7 %).

Entre los pacientes adultos tratados con Bydureon BCise, evaluables para anticuerpos (N = 393), la incidencia de reacciones potencialmente inmunogénicas en el sitio de inyección (más comúnmente nódulo en el sitio de inyección), durante los dos estudios, fue de aproximadamente 20 %. Estas reacciones se observaron con menor frecuencia en pacientes negativos para anticuerpos (16 %) y en pacientes con títulos bajos de anticuerpos (16 %) comparados con los que tenían títulos altos de anticuerpos (27 %).

#### Pérdida de peso rápida

En un estudio de 30 semanas en adultos, aproximadamente un 3 % (n = 4/148) de los pacientes tratados con exenatida de liberación prolongada experimentaron al menos un periodo de pérdida de peso rápida (pérdida de peso corporal documentada entre dos visitas consecutivas del estudio superior a 1,5 kg/semana).

#### Aumento de la frecuencia cardíaca

Se observó un aumento en la media de la frecuencia cardíaca (FC) de 2,4 latidos por minuto (lpm) desde el nivel inicial (74 lpm) en el período controlado de los estudios clínicos en adultos de Bydureon BCise. El quince por ciento de pacientes tratados con exenatida de liberación prolongada tuvo incrementos en la media de la FC  $\geq 10$  lpm; aproximadamente el 5 % a 10 % de sujetos dentro de los otros grupos de tratamiento tuvo aumentos de la media de la FC  $\geq 10$  bpm.

#### Población pediátrica

El perfil de seguridad de exenatida en un estudio clínico con adolescentes y niños de 10 años de edad o mayores fue similar al observado en los estudios en adultos.

En el estudio pediátrico no hubo eventos mayores de hipoglucemia.

Durante el período de tratamiento doble ciego de 24 semanas, un paciente (1,7%) en el grupo de exenatida de liberación prolongada y un paciente (4,3%) en el grupo de placebo tuvieron hipoglucemia menor (definida como un evento de hipoglucemia no mayor que tuvo síntomas

consistentes con hipoglucemia y un valor de glucosa inferior a 3 mmol/l [54 mg/dl] antes de tratar el episodio). Ambos pacientes estaban recibiendo insulina como terapia de base.

Se notificaron por el investigador otros eventos de hipoglucemia, episodios que no cumplieron con los criterios de mayor ni de menor, en 8 pacientes (13,6%) y 1 paciente (4,3%) en los grupos de exenatida de liberación prolongada y placebo, respectivamente. De estos, 6 pacientes del grupo de exenatida de liberación prolongada y 1 paciente del grupo de placebo recibían insulina como tratamiento de base.

En el estudio pediátrico, el máximo título de anticuerpos obtenido en cualquier momento durante el estudio fue bajo (<625) para aproximadamente el 29.3% de los pacientes y alto ( $\geq 625$ ) para aproximadamente el 63.8% de los pacientes. El porcentaje de pacientes con títulos de anticuerpos positivos alcanzó su punto máximo aproximadamente en la semana 12 (título alto) a 24 (título bajo) de la dosificación y luego disminuyó a aproximadamente 30.4% y 41.3% respectivamente, al final del periodo de tratamiento. Los pacientes con títulos más altos pueden haber tenido una respuesta de Hb<sub>A1c</sub> atenuada.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento.

**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 para el producto **BYDUREON® BCISE® 2MG SUSPENSIÓN DE LIBERACIÓN PROLONGADA** de composición cada dosis de suspensión inyectable de liberación prolongada contiene 2 mg de Exenatida una nueva indicación “Como terapia adyuvante para mejorar el control glucémico en pacientes pediátricos de 10 años en adelante con diabetes mellitus tipo 2 a quienes se les administra:

- metformina
- sulfonilúrea
- Insulina basal con o sin metformina”

Como evidencia presenta estudio que evalúa eficacia y seguridad de exenatida de liberación prolongada 2 mg una vez a la semana o placebo se evaluó en un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de grupos paralelos en adolescentes y niños de 10 años o más con diabetes tipo 2 tratados solo con dieta y ejercicio o en combinación con una dosis estable de agentes antidiabéticos orales y/o insulina. Participaron 82 pacientes, 58 en el grupo del medicamento y 24 en placebo. La exenatida de liberación prolongada fue superior al placebo en la reducción de la HbA<sub>1c</sub> después de 24 semanas (-0,36% vs 0.49%), una diferencia de -0.85% estadísticamente significativo.

Página 332 de 727

Acta No. 14 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Las variables secundarias aunque fueron favorables para el medicamento no fueron estadísticamente significativas. El estudio continuo hasta la semana 64 para evaluar seguridad y eficacia de forma etiqueta abierta con datos comparable a los iniciales. Seguridad fue comparable con la ya conocida para el producto.

De acuerdo a lo anterior la Sala recomienda aprobar la siguiente información:

- **Modificación de indicaciones**
- **Modificación de dosificación y grupo etario**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **IPP Clave 1- 2022 allegada mediante radicado 20221251109**
- **Inserto para pacientes Fuente: Doc. ID-003869706 V 3.0 allegado mediante radicado 20221251109**

#### **Nuevas indicaciones**

Como coadyuvante a la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en mayores de 18 años de edad con diabetes mellitus tipo 2 que no han respondido adecuadamente a metformina, junto con otros hipoglicemiantes como sulfonilúrea, tiazolidinediona, dapagliflozina e insulina.

Como terapia adyuvante para mejorar el control glucémico en pacientes pediátricos de 10 años

en adelante con diabetes mellitus tipo 2 a quienes se les administra:

- metformina
- sulfonilúrea
- Insulina basal con o sin metformina

#### **Nueva dosificación y grupo etario**

##### **Posología**

La dosis recomendada es de 2 mg de exenatida una vez por semana.

Los pacientes que cambien de exenatida de liberación inmediata (Byetta) a exenatida de liberación prolongada (Bydureon Pen o Bydureon BCise) pueden experimentar aumentos transitorios de la glucemia, que generalmente mejoran durante las cuatro primeras semanas después de haber iniciado el tratamiento. Los pacientes que cambian entre productos de exenatida de liberación prolongada (Bydureon Pen y Bydureon BCise) pueden hacerlo, sin un efecto relevante sobre las concentraciones de glucosa en sangre.

Cuando se añade exenatida de liberación prolongada a un tratamiento ya existente con metformina y/o tiazolidindiona, se puede continuar con la misma dosis de metformina y/o

Página 333 de 727

Acta No. 14 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

tiazolidindiona. Cuando se añade a un tratamiento con una sulfonilurea, se debe considerar una reducción de la dosis de sulfonilurea para reducir el riesgo de hipoglucemia. La terapia de combinación con tiazolidinediona solo se estudió en pacientes adultos.

Exenatida de liberación prolongada debe administrarse una vez a la semana, el mismo día cada semana. En caso de ser necesario se puede cambiar el día de la administración semanal, siempre que la última dosis haya sido administrada al menos tres días antes. Exenatida de liberación prolongada se puede administrar a cualquier hora del día, con o sin comidas.

Si se olvida una dosis, ésta se debe administrar tan pronto como sea posible, siempre que la próxima dosis programada sea al menos 3 días después. Para la siguiente inyección, los pacientes pueden volver a su día elegido de inyección.

Si se olvida una dosis y la siguiente dosis programada es en 1 o 2 días después, el paciente no debe administrar la dosis omitida, en lugar debe reanudar exenatida de liberación prolongada el día elegido de inyección.

El uso de este producto no requiere un control adicional por el propio paciente. Puede ser necesario el autocontrol de los niveles de glucosa en sangre para ajustar la dosis de sulfonilurea.

Si una vez suspendido el tratamiento con exenatida de liberación prolongada se inicia un tratamiento hipoglucemiante diferente, se debe tener en cuenta la liberación prolongada del producto.

### **Poblaciones especiales**

#### **Edad avanzada**

No es necesario un ajuste de la dosis basado en la edad. Sin embargo, se debe tener en cuenta la función renal del paciente, dado que generalmente ésta empeora con la edad (ver pacientes con insuficiencia renal). La experiencia clínica en pacientes > 75 años es muy limitada.

#### **Insuficiencia renal**

No es necesario un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina de 50 a 80 ml/min). La experiencia clínica en pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina de 30 a 50 ml/min) es muy limitada. No se recomienda el uso de Bydureon en estos pacientes.

El uso de exenatida de liberación prolongada no está recomendado en pacientes con insuficiencia renal terminal o grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min).

### **Insuficiencia hepática**

**No es necesario un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática.**

### **Población pediátrica**

**No se requiere un ajuste de la dosis para adolescentes y niños de 10 años de edad o mayores. No hay datos disponibles para niños menores de 10 años de edad.**

### **Forma de administración**

#### **Uso subcutáneo**

**Exenatida de liberación prolongada es administrado por el propio paciente. Cada Pen-prellenado debe ser usado por una única persona y una única vez.**

**Antes de iniciar la administración de exenatida de liberación prolongada, se recomienda encarecidamente que los profesionales sanitarios formen a los pacientes. El paciente debe seguir cuidadosamente las “Instrucciones para el usuario” incluidas en la caja.**

**Cada dosis debe ser administrada en el abdomen, en el muslo o en la parte superior posterior del brazo, mediante una inyección subcutánea, inmediatamente después de que el medicamento esté completamente mezclado.**

**Cuando se utiliza conjuntamente con insulina, exenatida de liberación prolongada y la insulina deben ser administrados como dos inyecciones separadas.**

**Para consultar las instrucciones de suspensión del medicamento antes de la administración.**

### **Nuevas reacciones adversas**

#### **Resumen del perfil de seguridad**

**Las reacciones adversas más frecuentes en adultos en los ensayos clínicos fueron principalmente gastrointestinales (náuseas principalmente (8%), la cual tendió a disminuir con el tiempo). Dolor de cabeza (4%) y reacciones en el lugar de la inyección, como prurito (3%) y eritema (2%). Adicionalmente, hipoglucemia con una sulfonilurea ocurrió my frecuentemente. La mayoría de las reacciones adversas fueron de intensidad leve a moderada.**

#### **Resumen tabulado de reacciones adversas**

**En la Tabla 1, mas abajo, se indica la frecuencia de las reacciones adversas de Bydureon BCise identificadas en los ensayos clínicos en adultos.**

El conjunto de datos de ensayos clínicos combinados comprende dos estudios de fase 3 de 6 a 12 meses de duración, controlados con comparador en adultos. Las fases de seguimiento y extensión de los estudios están incluidas. Tratamientos de base incluyeron dieta y ejercicio solos, o en combinación con metformina, una sulfonilurea, una tiazolidindiona, una combinación de agentes hipoglucemiantes orales. Eventos adversos que han sido observados con exenatida de liberación prolongada pero no en los estudios clínicos de con Bydureon BCise también están incluidos en la Tabla 1.

Las reacciones se enumeran a continuación según la terminología MedDRA, por sistema de clasificación de órganos y frecuencia absoluta. Las frecuencias se clasifican como: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ) y no conocida (no se pueden estimar a partir de los datos disponibles).

**Tabla 1: Reacciones adversas Bydureon BCise identificadas en ensayos clínicos en adultos**

Sistema de clasificación de órganos / términos de las reacciones adversas	Frecuencia de aparición <sup>1</sup>					
	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente	Rara	Muy rara	No conocida
<b>Trastornos del sistema sanguíneo y linfático</b>						
Trombocitopenia inducida por fármacos						X <sup>9</sup>
<b>Trastornos hepato biliares</b>						
Colecistitis <sup>10</sup>			X			
Colelitiasis			X			
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>						
Reacción anafiláctica <sup>2</sup>				X		
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>						
Hipoglucemia (con una sulfonilurea) <sup>5,6,7</sup>	X					
Hipoglucemia (sin sulfonilurea) <sup>5,6,7</sup>			X			
Hipoglucemia (con insulina)		X				
Disminución del apetito			X			
Deshidratación			X			
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>						
Cefalea		X				
Mareos		X				

Disgeusia			X			
Somnolencia <sup>2</sup>			X			
<b>Trastornos gastrointestinales</b>						
Nauseas <sup>5</sup>		X				
Diarrea		X				
Vomitos		X				
Constipación		X				
Dispepsia		X				
Enfermedad por reflujo gastroesofágico		X <sup>1</sup>				
Distensión abdominal		X				
Dolor abdominal		X				
Flatulencia			X			
Pancreatitis aguda (ver sección 4.4)			X			
Eructación <sup>2</sup>			X			
Obstrucción intestinal <sup>2</sup>			X			
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>						
Urticaria			X			
Hiperhidrosis			X			
Erupción macular y papular			X			
Prurito			X			
Alopecia <sup>2</sup>			X			
Angioedema <sup>9</sup>						X

Abscesos y celulitis en el lugar de la inyección <sup>9</sup>						X
<b>Trastornos renales y urinarios</b>						
Alteración de la función renal <sup>8</sup>			X			
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración</b>						
Prurito en el lugar de la inyección <sup>5</sup>		X				
Fatiga		X				
Eritema en el lugar de la inyección <sup>5</sup>		X				
Reacción en el lugar de la inyección <sup>5</sup>			X			
Astenia			X			
Erupción en el lugar de la inyección <sup>5</sup>			X			
Sensación de nerviosismo <sup>2</sup>				X		

Exploraciones complementarias						
Aumento de la razón normalizada internacional <sup>9</sup> (ver sección 4.4).						X

<sup>1</sup> Frecuencia basada en estudios de eficacia y seguridad a largo plazo completados (n=526), al menos que sea indicado lo contrario. Incluye seguimiento dentro de los setenta días después

<sup>2</sup> Frecuencia basada en los datos de doce estudios de eficacia y seguridad a largo plazo completados con exenatida de liberación prolongada n= 2.868 total

<sup>3</sup> Con base en eventos hipoglucémicos que 1. Den como resultado pérdida de consciencia, convulsión o coma que se resuelvan después de administrar glucagón o glucosa, O 2. Requieran asistencia de terceros para resolverse debido a alteración de la consciencia o comportamiento y tengan un valor de glucosa <54 mg/dL (3 mmol/L), O 3. Resulten en síntomas compatibles con hipoglucemia, con glucosa concomitante <54 mg/dL (3 mmol/L) previamente al tratamiento.

<sup>4</sup> Frecuencia reportada desde el período de tratamiento controlado de 28 semanas del estudio de exenatida de liberación prolongada adicionada a insulina glargina (N=232).

<sup>5</sup> Ver Descripción de reacciones adversas seleccionadas abajo.

<sup>6</sup> Frecuencias reportadas en datos conjuntos de periodos controlados de dos estudios clínicos fase 3 (n = 410).

<sup>7</sup> Basado en eventos hipoglucémicos que tienen síntomas consistentes con hipoglucemia con un valor de glucosa concomitante de <54 mg/dl (3 mmol/l) antes del tratamiento..

<sup>8</sup> Incluye falla renal aguda, empeoramiento de la insuficiencia renal crónica, insuficiencia renal, aumento de la creatinina sérica. Ver sección 4.4.

<sup>9</sup> Frecuencia basada en los datos de las notificaciones espontáneas de exenatida de liberación prolongada (denominador desconocido)

<sup>10</sup> Frecuencia basada en estudios de seguridad y eficacia de BYDUREON finalizados (n=3560 en total); incluye estudios de DURACIÓN 7 y DURACIÓN 8.

## Descripción de reacciones adversas seleccionadas

### Trombocitopenia inducida por fármacos.

La trombocitopenia inducida por fármacos (DITP) con anticuerpos antiplaquetarios dependientes de exenatida ha sido informada en adultos posterior a la comercialización. La DITP es una reacción inmunomediada causada por anticuerpos reactivos a las plaquetas dependientes de fármacos. Estos anticuerpos causan la destrucción de plaquetas en presencia del fármaco sensibilizante.

### Hipoglucemia

No se produjeron eventos de hipoglucemia grave con Bydureon BCise en ensayos clínicos en adultos. La incidencia global de hipoglucemia menor fue de 6,3 %. Esta incidencia aumentó cuando se usó en combinación con una sulfonilúrea (26,1 %) en comparación con su uso sin sulfonilúrea (0,9 %) (ver sección 4.4). Para reducir el riesgo

de hipoglicemia asociada con el uso de una sulfonilúrea, se puede considerar la posibilidad de reducir la dosis de la sulfonilúrea.

Al adicionar exenatida de liberación prolongada a insulina basal, no se requirió ajuste de la dosis inicial de insulina. La exenatida de liberación prolongada en combinación insulina basal no mostró diferencias clínicamente significativas en la incidencia de episodios hipoglicémicos comparada con la insulina. No se produjeron episodios de hipoglicemia grave en el grupo tratado con exenatida de liberación prolongada en comparación con el grupo que recibió insulina.

### Náuseas

La reacción adversa gastrointestinal reportada con mayor frecuencia en adultos fueron náuseas. Durante el período controlado del estudio clínico que comparó a Bydureon BCise con exenatida de liberación inmediata, se reportaron náuseas en el 9,6 % y 20,5 % de pacientes en cada grupo. En general, el 9,3 % de los pacientes tratados con Bydureon BCise reportó náuseas durante el período controlado de los estudios clínicos. La mayoría de los episodios de náuseas fueron leves a moderados, asociados con el inicio del tratamiento y disminuyeron con el transcurso del tiempo.

### Reacciones en el lugar de la inyección

Durante el período controlado de los estudios clínicos en adultos, se observaron reacciones en el sitio de inyección con mayor frecuencia en pacientes tratados con Bydureon BCise versus pacientes tratados con comparador (24 % versus 4 % con exenatida de liberación inmediata). Estas reacciones en el sitio de inyección fueron generalmente leves y habitualmente no condujeron a discontinuación del medicamento del estudio. Los pacientes pueden ser tratados para aliviar los síntomas, continuando al mismo tiempo el tratamiento. Las inyecciones subsiguientes se deben aplicar en un sitio de inyección diferente cada semana. En la experiencia posterior a la comercialización de exenatida de liberación prolongada, se han reportado casos de abscesos y celulitis en el sitio de inyección.

En estudios clínicos se observaron con frecuencia nódulos subcutáneos en el sitio de inyección, compatibles con las propiedades conocidas de las presentaciones en microesferas de polímero poli (D,L-láctico co-glicólico). La mayoría de los nódulos individuales no interfirieron con la participación en el estudio y desaparecieron con el transcurso del tiempo.

### Inmunogenicidad

De acuerdo con las propiedades potencialmente inmunogénicas de los medicamentos basados en proteínas y péptidos, tras el tratamiento con exenatida de liberación prolongada los pacientes pueden desarrollar anticuerpos frente a exenatida.

Aproximadamente el 42 % de los pacientes desarrolló títulos bajos de anticuerpos a exenatida y el 32 % de los pacientes desarrolló títulos altos de anticuerpos en algún momento durante los estudios en adultos. El porcentaje de estos sujetos con títulos de anticuerpos positivos, en particular títulos elevados, alcanzó su pico aproximadamente a las 8 a 16 semanas de dosificación y luego disminuyó con el transcurso del tiempo. En el punto final del estudio, aproximadamente el 43 % de los pacientes tenía títulos bajos de anticuerpos a exenatida y el 14 % de los pacientes tenía títulos altos de anticuerpos. En general, el nivel de control glicémico ( $HbA_{1c}$ ) en pacientes tratados con Bydureon BCise, con títulos bajos de anticuerpos en la última visita (-1,1 % a -1,5 %), fue comparable al observado en aquellos sin títulos de anticuerpos (-1,1 % a -1,4 %). Aunque los pacientes con títulos elevados de anticuerpos en la última visita tuvieron una respuesta atenuada de la  $HbA_{1c}$ , las reducciones de la  $HbA_{1c}$  en estos pacientes fueron clínicamente relevantes (-0,6 % a -0,7 %).

Entre los pacientes adultos tratados con Bydureon BCise, evaluables para anticuerpos (N = 393), la incidencia de reacciones potencialmente inmunogénicas en el sitio de inyección (más comúnmente nódulo en el sitio de inyección), durante los dos estudios, fue de aproximadamente 20 %. Estas reacciones se observaron con menor frecuencia en pacientes negativos para anticuerpos (16 %) y en pacientes con títulos bajos de anticuerpos (16 %) comparados con los que tenían títulos altos de anticuerpos (27 %).

#### **Pérdida de peso rápida**

En un estudio de 30 semanas en adultos, aproximadamente un 3 % (n = 4/148) de los pacientes tratados con exenatida de liberación prolongada experimentaron al menos un periodo de pérdida de peso rápida (pérdida de peso corporal documentada entre dos visitas consecutivas del estudio superior a 1,5 kg/semana).

#### **Aumento de la frecuencia cardíaca**

Se observó un aumento en la media de la frecuencia cardíaca (FC) de 2,4 latidos por minuto (lpm) desde el nivel inicial (74 lpm) en el período controlado de los estudios clínicos en adultos de Bydureon BCise. El quince por ciento de pacientes tratados con exenatida de liberación prolongada tuvo incrementos en la media de la FC  $\geq 10$  lpm; aproximadamente el 5 % a 10 % de sujetos dentro de los otros grupos de tratamiento tuvo aumentos de la media de la FC  $\geq 10$  bpm.

#### **Población pediátrica**

El perfil de seguridad de exenatida en un estudio clínico con adolescentes y niños de 10 años de edad o mayores fue similar al observado en los estudios en adultos.

En el estudio pediátrico no hubo eventos mayores de hipoglucemia.

Durante el período de tratamiento doble ciego de 24 semanas, un paciente (1,7%) en el grupo de exenatida de liberación prolongada y un paciente (4,3%) en el grupo de placebo tuvieron hipoglucemia menor (definida como un evento de hipoglucemia no mayor que tuvo síntomas consistentes con hipoglucemia y un valor de glucosa inferior a 3 mmol/l [54 mg/dl] antes de tratar el episodio). Ambos pacientes estaban recibiendo insulina como terapia de base.

Se notificaron por el investigador otros eventos de hipoglucemia, episodios que no cumplieron con los criterios de mayor ni de menor, en 8 pacientes (13,6%) y 1 paciente (4,3%) en los grupos de exenatida de liberación prolongada y placebo, respectivamente. De estos, 6 pacientes del grupo de exenatida de liberación prolongada y 1 paciente del grupo de placebo recibían insulina como tratamiento de base.

En el estudio pediátrico, el máximo título de anticuerpos obtenido en cualquier momento durante el estudio fue bajo (<625) para aproximadamente el 29.3% de los pacientes y alto ( $\geq 625$ ) para aproximadamente el 63.8% de los pacientes. El porcentaje de pacientes con títulos de anticuerpos positivos alcanzó su punto máximo aproximadamente en la semana 12 (título alto) a 24 (título bajo) de la dosificación y luego disminuyó a aproximadamente 30.4% y 41.3% respectivamente, al final del periodo de tratamiento. Los pacientes con títulos más altos pueden haber tenido una respuesta de Hb<sub>A1c</sub> atenuada.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento.

#### 3.4.1.3. ZAVICEFTA

Expediente : 20157002  
Radicado : 20221254101  
Fecha : 5/12/2022  
Interesado : Pfizer S.A.S.

#### Composición:

Cada vial contiene Ceftazidima Pentahidrato equivalente a 2000 mg de Ceftazidima y Avibactam sódico equivalente a 500 mg de Avibactam

Forma farmacéutica: Polvo estéril para reconstituir a solución inyectable

#### Indicaciones: (Del Registro)

ZAVICEFTA® está indicado en adultos, infantes desde los 3 meses en adelante, niños y adolescentes para el tratamiento alternativo de las siguientes infecciones:

- Infección intra-abdominal complicada (IIAC). Utilizar en combinación con metronidazol.
- Infección del tracto urinario complicada (ITUC), incluyendo pielonefritis.
- Neumonía adquirida en el hospital (NAH), incluyendo neumonía asociada a ventilador (NAV).
- Agente de reserva para infecciones graves por microorganismos gram-negativos aerobios en pacientes que se encuentren en áreas donde se presente alta resistencia a otros antibióticos, especialmente por producción de carbapenemasas y en quienes se han agotado otras opciones de tratamiento.

#### Uso.

Para reducir el desarrollo de bacterias resistentes al medicamento y mantener la efectividad de zavicefta y otros medicamentos antibacterianos, zavicefta se debe utilizar solamente para tratar infecciones comprobadas o se sospecha fuertemente que son causadas por bacterias susceptibles. cuando el cultivo y la información de susceptibilidad se encuentran disponibles, estos se deben considerar en la selección o modificación de la terapia antibacteriana. en ausencia de dichos datos, la epidemiología local y los patrones de susceptibilidad pueden contribuir a la selección empírica de la terapia.

#### Contraindicaciones: (Del Registro)

Hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los excipientes.

Hipersensibilidad a las cefalosporinas. hipersensibilidad inmediata y grave (por ejemplo, reacción anafiláctica) a cualquier otro tipo de agente -lactámico (por ejemplo, penicilinas, monobactams y carbapenems).

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación precauciones y advertencias
- Modificación reacciones adversas
- Modificación de dosificación y grupo etario
- Inserto e IPP basados en CDSv9\_18Nov2021\_v2 allegado mediante radicado 20221254101

## Nuevas indicaciones

Zavicefta® está indicado en adultos, infantes desde los 3 meses en adelante, niños y adolescentes para el tratamiento alternativo de las siguientes infecciones:

- Infección intra-abdominal complicada (IIAc). Utilizar en combinación con metronidazol.
- Infección del tracto urinario complicada (ITUc), incluyendo pielonefritis.
- Neumonía adquirida en el hospital (NAH), incluyendo neumonía asociada a ventilador (NAV).

Tratamiento de pacientes adultos con bacteremia que ocurre en asociación, o sospecha de estar asociada con IIAc, ITUc, NHA/ NAV.

## Uso

Para reducir el desarrollo de bacterias resistentes al medicamento y mantener la efectividad de Zavicefta® y otros medicamentos antibacterianos, Zavicefta® se debe utilizar solamente para tratar infecciones comprobadas o se sospecha fuertemente que son causadas por bacterias susceptibles. Cuando el cultivo y la información de susceptibilidad se encuentran disponibles, estos se deben considerar en la selección o modificación de la terapia antibacteriana. En ausencia de dichos datos, la epidemiología local y los patrones de susceptibilidad pueden contribuir a la selección empírica de la terapia.

## Nuevas precauciones y advertencias

### Reacciones de hipersensibilidad

Como con todos los agentes  $\beta$ -lactámicos, se han reportado reacciones de hipersensibilidad serias y en ocasiones fatales. En caso de reacciones de hipersensibilidad graves, el tratamiento con Zavicefta® debe ser interrumpido de inmediato y deben iniciarse medidas de emergencia adecuadas.

Antes de comenzar el tratamiento, se debe establecer si el paciente tiene antecedentes de reacciones graves de hipersensibilidad a ceftazidima, a otras cefalosporinas o a cualquier otro tipo de agente  $\beta$ -lactámico. Se debe tener precaución si se administra ceftazidima-avibactam a pacientes con antecedentes de hipersensibilidad no grave a otros agentes  $\beta$ -lactámicos.

### Limitación de los datos clínicos

No se han realizado estudios clínicos en pacientes pediátricos con neumonía nosocomial. La eficacia de ceftazidima/avibactam para el tratamiento de pacientes pediátricos  $\geq 3$  meses de edad

con HAP/VAP se extrapola de adultos y se basa en análisis de la relación farmacocinética-farmacodinámica de ceftazidima/avibactam y en la experiencia pediátrica con ceftazidima sola.

#### Diarrea asociada a Clostridium difficile

La colitis y la colitis pseudo-membranosa asociadas a agentes antibacterianos han sido reportadas con casi todos los agentes antibacterianos, incluyendo ceftazidima-avibactam, y puede variar en gravedad de leve a potencialmente mortal. Por lo tanto, es importante considerar este diagnóstico en pacientes que presentan diarrea durante o después de la administración de Zavicefta®. Se debe considerar la interrupción del tratamiento con Zavicefta® y la administración de un tratamiento específico para Clostridium difficile. Los medicamentos que inhiben el peristaltismo no deben ser administrados.

#### Pacientes con insuficiencia renal

La ceftazidima y el avibactam se eliminan a través de los riñones, por lo que la dosis debe reducirse según el grado de insuficiencia renal. Los pacientes con insuficiencia renal deben ser monitorizados por seguridad y eficacia. Se han notificado ocasionalmente secuelas neurológicas, incluyendo temblor, mioclonía, estatus epiléptico no convulsivo, convulsiones, encefalopatía y coma cuando no se ha reducido la dosis con ceftazidima en pacientes con insuficiencia renal.

El tratamiento concomitante con altas dosis de cefalosporinas y medicamentos nefrotóxicos como aminoglucósidos o diuréticos potentes (por ejemplo, furosemida) puede afectar de manera desfavorable la función renal.

#### Microorganismos no susceptibles

El uso prolongado puede dar como resultado el crecimiento excesivo de microorganismos no susceptibles (por ejemplo, enterococos, hongos), que pueden requerir interrupción del tratamiento u otras medidas apropiadas.

#### Interferencia no farmacológica

La ceftazidima no interfiere con la prueba enzimática de glucosuria, pero puede producirse una ligera interferencia (falso positivo) con los métodos de reducción de cobre (Benedict, Fehling, Clinitest).

Ceftazidima no interfiere en el ensayo de picrato alcalino para creatinina.

Prueba directa de antiglobulina (prueba DAGT o Coombs) seroconversión y riesgo potencial de anemia hemolítica.

El uso de cefalosporinas puede conllevar al desarrollo de una prueba positiva de antiglobulina directa (DAGT, o prueba de Coombs), que puede interferir con la concordancia cruzada de sangre y/o puede causar anemia hemolítica inmune inducida por fármacos. Mientras que la

seroconversión de DAGT en pacientes que recibieron Zavicefta® fue frecuente en estudios clínicos, no hubo evidencia de hemólisis en pacientes que desarrollaron una DAGT positiva en el tratamiento (ver sección 4.8). Sin embargo, no puede descartarse la posibilidad que se produzca anemia hemolítica en asociación con el tratamiento con Zavicefta®. Los pacientes que experimentan anemia durante o después del tratamiento con Zavicefta® deben de ser investigados para esta posibilidad.

#### Dieta controlada de sodio

Para los pacientes que están en una dieta controlada en sodio, la siguiente información sobre los ingredientes de ceftazidima y avibactam debe ser considerada: Cada vial contiene aproximadamente 6,37 mmol de sodio por vial. Este total es el sodio combinado de avibactam sódico y el excipiente carbonato de sodio.

#### Nuevas reacciones adversas

En siete ensayos clínicos fase 2 y fase 3, 2024 pacientes adultos fueron tratados con Zavicefta®. Las reacciones adversas más comunes ocurridas en  $\geq 5\%$

Nueva de dosificación y grupo etario de los pacientes tratados con Zavicefta® fueron la seroconversión en la prueba de Coombs directo, náuseas y diarrea. Estas fueron generalmente leves o moderadas en intensidad. No se observaron diferencias clínicamente significativas en el perfil de seguridad a través de las indicaciones.

Las siguientes reacciones adversas se han reportado con ceftazidima sola y/o identificadas durante todos los ensayos clínicos fase 2 y fase 3 de Zavicefta® (N=2024). Las reacciones adversas se clasifican según su frecuencia y el sistema de clasificación de órganos. Las categorías de frecuencia se derivan de las reacciones adversas y/o anomalías de laboratorio clínicamente significativas o potenciales, y se definen de acuerdo con las siguientes convenciones:

Muy común ( $\geq 1/10$ )

Común ( $\geq 1/100$  y  $< 1/10$ )

Poco común ( $\geq 1/1,000$  y  $< 1/100$ )

Raro ( $\geq 1/10,000$  y  $< 1/1000$ )

Muy raro ( $< 1/10,000$ )

Desconocido (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Si un evento no se observó en la combinación de la fase 2 y fase 3, pero en general fue una RAM conocida sólo para ceftazidima, se utiliza sólo la categoría de frecuencia de ceftazidima (que incluye la categoría Desconocido).

Tabla 5. Frecuencia de las reacciones adversas por clasificación de sistema de órganos

Clasificación de sistema de órganos	Muy común	Común	Poco común	Muy raro	Desconocido
Infecciones e infestaciones		Candidiasis (que incluye candidiasis vulvovaginal y candidiasis oral)	Colitis por <i>Clostridium difficile</i> Colitis pseudomembranosa		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Seroconversión de la prueba de Coombs directo <sup>1</sup>	Eosinofilia Trombocitosis Trombocitopenia	Neutropenia Leucopenia Linfocitosis		Agranulocitosis Anemia hemolítica
Trastornos del sistema inmunológico					Reacción anafiláctica
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea Mareo	Parestesia		
Trastornos gastrointestinales		Diarrea Dolor abdominal Náuseas Vómito	Disgeusia		
Trastornos hepato biliares		Alanina aminotransferasa elevada Aspartato aminotransferasa elevada Fosfatasa alcalina en sangre elevada Gamma-glutamilttransferasa elevada Lactatodeshidrogenas a sanguínea elevada			Ictericia

Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos.		Erupción maculopapular Urticaria Prurito			Necrólisis epidérmica tóxica Síndrome de Stevens-Johnson Eritema multiforme Angioedema Reacción al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome de DRESS)
Trastornos renales y urinarios			Creatinina elevada en sangre Urea elevada en sangre Lesión renal aguda	Nefritis tubulointersticial	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Trombosis en el lugar de infusión Flebitis en el sitio de infusión Pirexia				

#### Población pediátrica

La evaluación de seguridad en pacientes pediátricos se basa en los datos de seguridad de dos ensayos en los que 61 pacientes con cIAI (de 3 años a menos de 18 años) y 67 pacientes con ITUc (de 3 meses a menos de 18 años) recibieron Zavicefta. En general, el perfil de seguridad en estos 128 pacientes pediátricos fue similar al observado en la población adulta con cIAI y ITUc.

#### Nueva dosificación/grupo etario

#### Posología y método de administración

#### Posología en adultos con depuración de creatinina (CrCL > 50 ml / min)

La dosis recomendada de Zavicefta® es de 1 vial que contiene 2 g de ceftazidima y 0,5 g avibactam administrado por infusión intravenosa (IV) durante 2 horas. El intervalo de dosificación es de 8 horas. La duración del tratamiento se proporciona en la Tabla 1.

#### Duración del tratamiento en adultos.

Tabla 1. Resumen de la duración del tratamiento por indicación o condición

Indicación	Duración del tratamiento
Infección intra-abdominal complicada (IIAc) <sup>a, b</sup>	5-14 días
Infección del tracto urinario complicada (ITUc), incluyendo pielonefritis <sup>b</sup>	5-10 días <sup>c</sup> La duración total del tratamiento podría aumentarse a 14 días para pacientes con bacteriemia.
Neumonía adquirida en el hospital, incluyendo neumonía asociada a ventilador (NAH/NAV) <sup>b</sup> .	7-14 días
Bacteremia asociada, o que se sospeche que este asociada con las infecciones anteriores	La duración del tratamiento debe estar de acuerdo con el sitio de la infección

<sup>a</sup> Para usarse en combinación con metronidazol cuando se sabe o se sospecha que los patógenos anaeróbicos contribuyen al proceso infeccioso.

<sup>b</sup> Para ser utilizado en combinación con un agente antibacteriano activo contra patógenos Gram-positivos cuando se sabe o se sospecha que estos contribuyen al proceso infeccioso

<sup>c</sup> La duración del tratamiento incluye la administración intravenosa, más el tratamiento oral. El tiempo para cambiar de Zavicefta® intravenoso al tratamiento oral con otro antibiótico depende de la situación clínica, pero es normalmente después de unos 5 días (la duración mínima del tratamiento con ceftazidima-avibactam en los ensayos clínicos fue de 5 días).

La duración del tratamiento debe ser guiada por la gravedad de la infección, el patógeno(s) y la evolución clínica y bacteriológica del paciente.

Posología en pacientes pediátricos con depuración de creatinina (CrCL) > 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)

La dosis recomendada de Zavicefta® en pacientes pediátricos (de 3 meses a <18 años) se basa en la edad y el peso del paciente. Zavicefta® se administra cada 8 horas mediante infusión intravenosa durante 2 horas, consulte la Tabla 2. La duración de la terapia debe regirse por la gravedad, el sitio de la infección y el progreso clínico y bacteriológico del paciente.

Tabla 2 Dosis en pacientes pediátricos con CrCL > 50 ml / min / 1,73 m<sup>2</sup> \*

Tipo de Infección	Grupo etario	Dosis de ceftazidima /avibactam <sup>d</sup>	Frecuencia	Tiempo de infusión	Duración del tratamiento
IIAc <sup>a,b</sup> O ITUc incluyendo pielonefritis <sup>b</sup> O	6 meses a <18 años	50 mg/kg/ 12,5 mg/kg hasta un máximo de 2 g/ 0,5 g	cada 8 horas	2 horas	IIAc: 5-14 días ITUc <sup>c</sup> : 5-14 días NAH/NAV: 7-14 días
NAH/NAV <sup>b</sup>	3 meses a < 6 meses	40mg/kg/ 10mg/kg	cada 8 horas	2 horas	

<sup>a</sup> Para usar en combinación con metronidazol cuando se sabe o se sospecha que los patógenos anaeróbicos contribuyen al proceso infeccioso.

<sup>b</sup> Para ser utilizado en combinación con un agente antibacteriano activo contra patógenos grampositivos cuando se sabe o se sospecha que contribuyen al proceso infeccioso.

<sup>c</sup> La duración del tratamiento incluye tratamiento intravenoso más oral.

<sup>d</sup> Ceftazidima/avibactam es un producto combinado en una proporción fija de 4:1 y las recomendaciones de dosificación se basan únicamente en el componente de ceftazidima (ver sección 6.2).

\* Calculado utilizando la fórmula de cabecera de Schwartz para pacientes pediátricos (ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

#### Poblaciones especiales

##### Pacientes de la tercera edad

No se considera necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada (≥ 65 años). El régimen de dosis debe ser ajustado si se presenta insuficiencia renal.

##### Pacientes con insuficiencia renal

El siguiente ajuste de dosis es recomendado en pacientes con insuficiencia renal.

Los ajustes de dosis de Zavicefta® para pacientes con una depuración de creatinina estimada de  $\leq 50$  mL/min se describen en la Tabla 3. La única información sobre la dosificación de Zavicefta® para pacientes que requieren diálisis se encuentra en la hemodiálisis intermitente. Para otros tipos de diálisis, se sugiere que la dosis/frecuencia de ceftazidima-avibactam siga las directrices locales del documento local del producto para dosificación de ceftazidima. Por ejemplo, para una dosis de 500 mg de ceftazidima la dosis de ceftazidima-avibactam sería 500 mg de ceftazidima/125 mg de avibactam.

Dosis en pacientes adultos y pediátricos con depuración de creatinina (CrCL)  $\leq 50$  mL/min

Tabla 3 Dosis recomendada para pacientes con insuficiencia renal (CrCL  $\leq 50$  mL/min)

Grupo etario	CrCl (mL/min) <sup>a</sup> estimado	Dosis de ceftazidima/avibactam <sup>b</sup> , <sup>d</sup>	Frecuencia	Tiempo de infusión
Adultos	31-50	1 g/0,25 g	Cada 8 horas	2 horas
	16-30	0,75 g/0,1875 g	Cada 12 horas	
	6 a 15		Cada 24 horas	
	ESRD incluso en hemodiálisis <sup>c</sup>		Cada 48 horas	
Pacientes pediátricos de 2 años a <18 años.	31-50	25 mg/kg/6,25 mg/kg hasta un máximo de 1 g/0,25 g	Cada 8 horas	2 horas
	16-30	18,75 mg/kg/4,7 mg/kg hasta un máximo de 0,75 g/0,1875 g	Cada 12 horas	
	6-15		Cada 24 horas	
	ESRD incluso en hemodiálisis <sup>c</sup>		Cada 48 horas	

<sup>a</sup> CrCl calculado con la fórmula de Cockcroft-Gault para adultos y con la fórmula de cabecera de Schwartz para pacientes pediátricos (mL/min /1,73 m<sup>2</sup>).

<sup>b</sup> Las recomendaciones de dosis se basan en modelos PK.

<sup>c</sup> Tanto ceftazidima como avibactam son hemodializables; por lo tanto, Zavicefta® debe administrarse después de la hemodiálisis el día que se realice.

<sup>d</sup> Ceftazidima/avibactam es un producto combinado en una proporción fija de 4:1 y las recomendaciones de dosificación se basan únicamente en el componente de ceftazidima (ver sección

Tabla 4 Dosis recomendada para pacientes pediátricos con CrCL<sup>1</sup> estimado  $\leq 50$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>

Grupo etario	CrCL estimado (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	Dosis de Ceftazidima/Avibactam <sup>2,3</sup>	Frecuencia	Tiempo de infusión
3 a < 6 meses	31 a 50	20 mg/kg/5 mg/kg	Cada 8 horas	2 horas
6 meses a < 2 años		25 mg/kg/6,25 mg/kg	Cada 8 horas	
3 a < 6 meses	16 a 30	15 mg/kg/3,75 mg/kg	Cada 12 horas	
6 meses a < 2 años		18,75 mg/kg/4,7 mg/kg	Cada 12 horas	

<sup>1</sup> Calculado utilizando la fórmula de cabecera de Schwartz.

<sup>2</sup> Las recomendaciones de dosis se basan en modelos farmacocinéticos (ver sección 5.2).

<sup>3</sup> Ceftazidima/avibactam es un producto combinado en una proporción fija de 4:1 y las recomendaciones de dosificación se basan únicamente en el componente de ceftazidima (ver

Posología en pacientes pediátricos <2 años con depuración de creatinina (CrCl) < 16 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>

No hay información suficiente para recomendar una pauta posológica para pacientes pediátricos <2 años que tienen un CrCL < 16 mL/min /1,73 m<sup>2</sup>.

En pacientes con insuficiencia renal, se recomienda la monitorización regular de la depuración de creatinina estimado, ya que, en algunos pacientes, especialmente al principio del curso de su infección, el aclaramiento de creatinina estimado a partir de la creatinina sérica puede cambiar rápidamente.

#### Hemodiálisis

Tanto la ceftazidima como el avibactam son hemodializables; por tanto, Zavicefta® debe ser administrado después de la hemodiálisis en días de hemodiálisis.

#### Hemofiltración

No hay datos suficientes para realizar recomendaciones específicas de ajuste de dosis en pacientes sometidos a hemofiltración veno-venosa continua.

### Diálisis peritoneal

No hay datos suficientes para realizar recomendaciones específicas de ajuste de dosis en pacientes sometidos a diálisis peritoneal.

### Pacientes con insuficiencia hepática

No se considera necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática. Se recomienda un monitoreo clínico cuidadoso para la seguridad y la eficacia.

### Pacientes pediátricos

La seguridad y eficacia en pacientes pediátricos < 18 años de edad aún no se ha establecido para NAH/NAV y se basa en la extrapolación.

No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos <3 meses.

### Método de administración

Zavicefta® es administrado en adultos por infusión intravenosa durante 2 horas en un volumen de infusión apropiado. En pacientes pediátricos, la duración y el volumen de la infusión pueden ajustarse.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que teniendo en cuenta el concepto emitido en el Acta No. 06 de 2022 SEMNNIMB, numeral 3.8.5, la Sala se permite modificar el concepto emitido en el Acta No 09 de 2022 SEMNNIMB, numeral 3.4.1.5., aprobando la indicación solicitada de la siguiente manera:

**Tratamiento de pacientes con bacteremia que ocurre en asociación, o sospecha de estar asociada con IIAC, ITUc, NHA/ NAV.**

**Y con respecto al texto: “Agente de reserva para infecciones graves por microorganismos gram-negativos aerobios en pacientes que se encuentren en áreas donde se presente alta resistencia a otros antibióticos, especialmente por producción de carbapenemasas y en quienes se han agotado otras opciones de tratamiento” la Sala ratifica el concepto del Acta No 09 de 2022 SEMNNIMB, numeral 3.4.1.5. En consecuencia, la Sala recomienda aprobar la solicitud del interesado para el producto de la referencia así:**

### Indicaciones:

**Zavicefta® está indicado en adultos, infantes desde los 3 meses en adelante, niños y adolescentes para el tratamiento alternativo de las siguientes infecciones:**

- **Infección intra-abdominal complicada (IIAc). Utilizar en combinación con metronidazol.**
- **Infección del tracto urinario complicada (ITUc), incluyendo pielonefritis.**
- **Neumonía adquirida en el hospital (NAH), incluyendo neumonía asociada a ventilador (NAV).**
- **Tratamiento de pacientes adultos con bacteremia que ocurre en asociación, o sospecha de estar asociada con IIAc, ITUc, NHA/ NAV.**

**Agente de reserva para infecciones graves por microorganismos gram-negativos aerobios en pacientes que se encuentren en áreas donde se presente alta resistencia a otros antibióticos, especialmente por producción de carbapenemasas y en quienes se han agotado otras opciones de tratamiento.**

#### **Uso**

**Para reducir el desarrollo de bacterias resistentes al medicamento y mantener la efectividad de Zavicefta® y otros medicamentos antibacterianos, Zavicefta® se debe utilizar solamente para tratar infecciones comprobadas o se sospecha fuertemente que son causadas por bacterias susceptibles. Cuando el cultivo y la información de susceptibilidad se encuentran disponibles, estos se deben considerar en la selección o modificación de la terapia antibacteriana. En ausencia de dichos datos, la epidemiología local y los patrones de susceptibilidad pueden contribuir a la selección empírica de la terapia.**

**Adicionalmente, se solicita al interesado incluir la posología correspondiente a bacteremia que ocurre en asociación, o sospecha de estar asociada con IIAc, ITUc, NHA/ NAV.**

#### **Nuevas precauciones y advertencias**

#### **Reacciones de hipersensibilidad**

**Como con todos los agentes  $\beta$ -lactámicos, se han reportado reacciones de hipersensibilidad serias y en ocasiones fatales. En caso de reacciones de hipersensibilidad graves, el tratamiento con Zavicefta® debe ser interrumpido de inmediato y deben iniciarse medidas de emergencia adecuadas.**

**Antes de comenzar el tratamiento, se debe establecer si el paciente tiene antecedentes de reacciones graves de hipersensibilidad a ceftazidima, a otras cefalosporinas o a cualquier**

Página 355 de 727

Acta No. 14 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

otro tipo de agente  $\beta$ -lactámico. Se debe tener precaución si se administra ceftazidima-avibactam a pacientes con antecedentes de hipersensibilidad no grave a otros agentes  $\beta$ -lactámicos.

#### Limitación de los datos clínicos

No se han realizado estudios clínicos en pacientes pediátricos con neumonía nosocomial. La eficacia de ceftazidima/avibactam para el tratamiento de pacientes pediátricos  $\geq 3$  meses de edad con HAP/VAP se extrapola de adultos y se basa en análisis de la relación farmacocinética-farmacodinámica de ceftazidima/avibactam y en la experiencia pediátrica con ceftazidima sola.

#### Diarrea asociada a Clostridium difficile

La colitis y la colitis pseudo-membranosa asociadas a agentes antibacterianos han sido reportadas con casi todos los agentes antibacterianos, incluyendo ceftazidima-avibactam, y puede variar en gravedad de leve a potencialmente mortal. Por lo tanto, es importante considerar este diagnóstico en pacientes que presentan diarrea durante o después de la administración de Zavicefta®. Se debe considerar la interrupción del tratamiento con Zavicefta® y la administración de un tratamiento específico para Clostridium difficile. Los medicamentos que inhiben el peristaltismo no deben ser administrados.

#### Pacientes con insuficiencia renal

La ceftazidima y el avibactam se eliminan a través de los riñones, por lo que la dosis debe reducirse según el grado de insuficiencia renal. Los pacientes con insuficiencia renal deben ser monitorizados por seguridad y eficacia. Se han notificado ocasionalmente secuelas neurológicas, incluyendo temblor, mioclonía, estatus epiléptico no convulsivo, convulsiones, encefalopatía y coma cuando no se ha reducido la dosis con ceftazidima en pacientes con insuficiencia renal.

El tratamiento concomitante con altas dosis de cefalosporinas y medicamentos nefrotóxicos como aminoglucósidos o diuréticos potentes (por ejemplo, furosemida) puede afectar de manera desfavorable la función renal.

#### Microorganismos no susceptibles

El uso prolongado puede dar como resultado el crecimiento excesivo de microorganismos no susceptibles (por ejemplo, enterococos, hongos), que pueden requerir interrupción del tratamiento u otras medidas apropiadas.

#### Interferencia no farmacológica

La ceftazidima no interfiere con la prueba enzimática de glucosuria, pero puede producirse una ligera interferencia (falso positivo) con los métodos de reducción de cobre (Benedict, Fehling, Clinitest).

Ceftazidima no interfiere en el ensayo de picrato alcalino para creatinina.

Prueba directa de antiglobulina (prueba DAGT o Coombs) seroconversión y riesgo potencial de anemia hemolítica.

El uso de cefalosporinas puede conllevar al desarrollo de una prueba positiva de antiglobulina directa (DAGT, o prueba de Coombs), que puede interferir con la concordancia cruzada de sangre y/o puede causar anemia hemolítica inmune inducida por fármacos. Mientras que la seroconversión de DAGT en pacientes que recibieron Zavicefta<sup>®</sup> fue frecuente en estudios clínicos, no hubo evidencia de hemólisis en pacientes que desarrollaron una DAGT positiva en el tratamiento (ver sección 4.8). Sin embargo, no puede descartarse la posibilidad que se produzca anemia hemolítica en asociación con el tratamiento con Zavicefta<sup>®</sup>. Los pacientes que experimentan anemia durante o después del tratamiento con Zavicefta<sup>®</sup> deben de ser investigados para esta posibilidad.

#### Dieta controlada de sodio

Para los pacientes que están en una dieta controlada en sodio, la siguiente información sobre los ingredientes de ceftazidima y avibactam debe ser considerada:

Cada vial contiene aproximadamente 6,37 mmol de sodio por vial. Este total es el sodio combinado de avibactam sódico y el excipiente carbonato de sodio.

#### Nuevas reacciones adversas

En siete ensayos clínicos fase 2 y fase 3, 2024 pacientes adultos fueron tratados con Zavicefta<sup>®</sup>. Las reacciones adversas más comunes ocurridas en  $\geq 5\%$

Nueva de dosificación y grupo etario de los pacientes tratados con Zavicefta<sup>®</sup> fueron la seroconversión en la prueba de Coombs directo, náuseas y diarrea. Estas fueron generalmente leves o moderadas en intensidad. No se observaron diferencias clínicamente significativas en el perfil de seguridad a través de las indicaciones.

Las siguientes reacciones adversas se han reportado con ceftazidima sola y/o identificadas durante todos los ensayos clínicos fase 2 y fase 3 de Zavicefta<sup>®</sup> (N=2024). Las reacciones adversas se clasifican según su frecuencia y el sistema de clasificación de órganos. Las categorías de frecuencia se derivan de las reacciones adversas y/o anomalías de laboratorio clínicamente significativas o potenciales, y se definen de acuerdo con las siguientes convenciones:

**Muy común ( $\geq 1/10$ )**

**Común ( $\geq 1/100$  y  $< 1/10$ )**

**Poco común ( $\geq 1/1,000$  y  $< 1/100$ )**

Raro ( $\geq 1/10,000$  y  $< 1/1000$ )

Muy raro ( $< 1/10,000$ )

Desconocido (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Si un evento no se observó en la combinación de la fase 2 y fase 3, pero en general fue una RAM conocida sólo para ceftazidima, se utiliza sólo la categoría de frecuencia de ceftazidima (que incluye la categoría Desconocido).

Tabla 5. Frecuencia de las reacciones adversas por clasificación de sistema de órganos

Clasificación de sistema de órganos	Muy común	Común	Poco común	Muy raro	Desconocido
Infecciones e infestaciones		Candidiasis (que incluye candidiasis vulvovaginal y candidiasis oral)	Colitis por <i>Clostridium difficile</i> Colitis pseudomembranosa		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Seroconversión de la prueba de Coombs directo <sup>1</sup>	Eosinofilia Trombocitosis Trombocitopenia	Neutropenia Leucopenia Linfocitosis		Agramulocitosis Anemia hemolítica
Trastornos del sistema inmunológico					Reacción anafiláctica
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea Mareo	Parestesia		
Trastornos gastrointestinales		Diarrea Dolor abdominal Náuseas Vómito	Disgeusia		
Trastornos hepato biliares		Alanina aminotransferasa elevada Aspartato aminotransferasa elevada Fosfatasa alcalina en sangre elevada Gamma-glutamilttransferasa elevada Lactatodeshidrogenas a sanguínea elevada			Ictericia

Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos.		Erupción maculopapular Urticaria Prurito			Necrólisis epidérmica tóxica Síndrome de Stevens-Johnson Eritema multiforme Angioedema Reacción al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome de DRESS)
Trastornos renales y urinarios			Creatinina elevada en sangre Urea elevada en sangre Lesión renal aguda	Nefritis tubulointersticial	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Trombosis en el lugar de infusión Flebitis en el sitio de infusión Pirexia				

### Población pediátrica

La evaluación de seguridad en pacientes pediátricos se basa en los datos de seguridad de dos ensayos en los que 61 pacientes con cIAI (de 3 años a menos de 18 años) y 67 pacientes con ITUc (de 3 meses a menos de 18 años) recibieron Zavicefta. En general, el perfil de seguridad en estos 128 pacientes pediátricos fue similar al observado en la población adulta con cIAI y ITUc.

Así mismo, la Sala considera que el inserto y la IPP deben ajustarse al presente concepto.

#### 3.4.1.4. BRIVIACT® 10 MG

Expediente : 20113129  
Radicado : 20221255191  
Fecha : 6/12/2022  
Interesado : Laboratorios Biopas S.A.

Composición:

Cada tableta contiene 10 mg de Brivaracetam

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: (Del Registro)

Briviact está indicado como terapia concomitante en el tratamiento de las crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria en adultos y adolescentes a partir de 16 años de edad con epilepsia

Contraindicaciones: (Del Registro)

Hipersensibilidad al principio activo, a otros derivados de la pirrolidona o a alguno de los excipientes.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Modificación de dosificación/grupo etario
- Inserto versión Brivaracetam CCDS2016-022 + CCDS2017-005 Monot. + Ind. Ped. US PI + CCDS v4.0 Lactancia PR296971 + PR278705 (Sobredosis) septiembre 2022 allegado mediante radicado 20221255191
- IPP versión Brivaracetam CCDS2016-022 + CCDS2017-005 Monot. + Ind. Ped. US PI + CCDS v4.0 Lactancia PR296971 + PR278705 (Sobredosis) septiembre 2022 allegada mediante radicado 20221255191

Nuevas indicaciones

Briviact está indicado como monoterapia y terapia de adición en el tratamiento de las crisis de inicio focales con o sin generalización secundaria en pacientes con epilepsia de 4 años de edad o mayores.

Nuevas precauciones y advertencias

Pensamientos y comportamientos suicidas

Se han reportado casos de pensamientos y comportamientos suicidas en pacientes tratados con fármacos antiepilépticos, incluyendo brivaracetam, en diversas indicaciones. Un meta-análisis de estudios clínicos aleatorizados controlados con placebo, con fármacos antiepilépticos también ha demostrado un pequeño incremento en el riesgo de pensamientos y comportamientos

Página 360 de 727

Acta No. 14 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

suicidas. El mecanismo de este riesgo no se conoce y los datos disponibles no excluyen la posibilidad de un aumento de este tipo de riesgo con brivaracetam.

Los pacientes deben ser monitoreados para detectar signos de pensamientos y comportamientos suicidas y se debe considerar el tratamiento adecuado. Los pacientes (y sus cuidadores) deberán ser advertidos para buscar ayuda médica en caso de que se presenten signos de pensamientos o comportamientos suicidas.

#### Insuficiencia hepática

Los datos clínicos sobre el uso de brivaracetam en pacientes con insuficiencia hepática preexistente son escasos. Se recomienda el ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

#### Intolerancia a la lactosa

Los comprimidos recubiertos de brivaracetam contienen lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

#### Contenido en sodio

Brivaracetam solución oral contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por mL; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

#### Nuevas de reacciones adversas

#### Resumen del perfil de seguridad

En todos los estudios clínicos controlados y no controlados en pacientes con epilepsia, 2,388 sujetos recibieron brivaracetam, de los cuales 1,740 fueron tratados durante  $\geq 6$  meses, 1,363 durante  $\geq 12$  meses, 923 durante  $\geq 24$  meses y 569 durante  $\geq 60$  meses (5 años).

Las reacciones adversas notificadas de forma más frecuente ( $> 10\%$ ) con el tratamiento de brivaracetam fueron: Somnolencia (14.3%) y mareo (11.0%). Fueron normalmente leves a moderadas en intensidad. Somnolencia y fatiga (8.2%) fueron notificadas con una incidencia mayor al aumentar la dosis. Los tipos de reacciones adversas notificados durante los primeros 7 días de tratamiento fueron similares a los notificados durante el periodo de tratamiento total.

La tasa de abandono debido a reacciones adversas fue 3.5%, 3.4% y 4.0% para pacientes aleatorizados a brivaracetam a dosis de 50 mg/día, 100 mg/día y 200 mg/día respectivamente, y 1.7% para pacientes aleatorizados a placebo. Las reacciones adversas que de forma más frecuente condujeron al abandono del tratamiento con brivaracetam fueron mareo (0.8%) y convulsiones (0.8%).

La seguridad de brivaracetam como monoterapia en pacientes de 16 años y mayores con crisis de inicio focal se extrapoló de los estudios controlados de brivaracetam en epilepsia como terapia de adición. Se espera que el uso de brivaracetam para la monoterapia tendría un perfil de reacciones adversas similares al de la terapia de adición.

#### Tabla de reacciones adversas

En la siguiente tabla se listan las reacciones adversas que se identificaron con base en la revisión completa de la base de datos de seguridad de estudios clínicos con brivaracetam, según la frecuencia y la clasificación de órganos del sistema MedDRA.

Las frecuencias se definen de la siguiente manera: Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1,000$  a  $< 1/100$ ). Los eventos adversos se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada grupo de frecuencia.

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas en estudios clínicos
Infecciones e infestaciones	Frecuente	Gripe
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Poco frecuente	Neutropenia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuente	Disminución del apetito
Trastornos psiquiátricos	Frecuente	Depresión, ansiedad, insomnio, irritabilidad
	Poco frecuente	Ideas de suicidio, trastorno psicótico, agresividad, agitación
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuente	Mareo, somnolencia
	Frecuente	Convulsión, vértigo

<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	Frecuente	Infecciones del tracto respiratorio superior, tos
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	Frecuente	Náuseas, vómitos, estreñimiento
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>	Poco frecuente	Hipersensibilidad de tipo I
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	Frecuente	Fatiga
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>	Poco frecuente	Hipersensibilidad de tipo I

#### Descripción de algunas reacciones adversas seleccionadas

Neutropenia se ha notificado en el 0.5% (6/1,099) de los pacientes con brivaracetam y en el 0% (0/459) de los pacientes con placebo. Al inicio cuatro de estos sujetos tuvieron un recuento de neutrófilos más bajo, y experimentaron una disminución adicional en el recuento de neutrófilos tras iniciar el tratamiento con brivaracetam. Ninguno de los 6 casos de neutropenia fue grave, requirió tratamiento específico o condujo a la suspensión de brivaracetam y ninguno tuvo infecciones asociadas.

Se han reportado ideas suicidas en el 0.3% (3/1.099) de los pacientes con brivaracetam y en el 0.7% (3/459) de los pacientes con placebo. En los estudios clínicos a corto plazo de brivaracetam en pacientes con epilepsia, no se reportaron casos de suicidio ni de intento de suicidio, sin embargo, ambos se han reportado en los estudios de extensión de etiqueta abierta. Durante el desarrollo clínico han sido reportadas reacciones sugestivas de hipersensibilidad inmediata (tipo I) en un pequeño número de pacientes con brivaracetam (9/3022).

#### Estudios de extensión de etiqueta abierta

El perfil de seguridad en los estudios de extensión de etiqueta abierta (hasta ocho años) fue similar a la observada en estudios de corto plazo controlados por placebo.

#### Pacientes pediátricos (4 años hasta menores de 16 años)

La seguridad de Briviact se evaluó en dos estudios abiertos, de seguridad y farmacocinéticos en pacientes pediátricos de 4 años y menores de 16 años. En todos los estudios de pacientes pediátricos con crisis de inicio focal, 149 pacientes de 4 años y menores de 16 años recibieron Briviact solución oral o comprimidos recubiertos, de los cuales 107 recibieron Briviact durante

al menos 12 meses. Las reacciones adversas informadas en estudios clínicos de pacientes pediátricos de 4 años y menores de 16 años fueron en general similares a las observadas en pacientes adultos. La mayoría de los acontecimientos fueron de intensidad leve o moderada, no fueron graves y no condujeron a la interrupción del fármaco en estudio. Otra reacción adversa notificada en pacientes pediátricos fue hiperactividad psicomotora. Dado que estos son datos no controlados, no se puede concluir la causalidad definitiva.

#### Personas de edad avanzada

De las 130 personas de edad avanzada reclutadas en el programa de desarrollo fase 2/3 de brivaracetam (44 con epilepsia), 100 tenían entre 65 - 74 años de edad y 30 entre 75 - 84 años de edad. El perfil de seguridad en pacientes de edad avanzada fue similar al observado en pacientes adultos más jóvenes.

#### Nuevas interacciones

Los estudios de interacción únicamente se han realizado en adultos.

#### Interacciones farmacodinámicas

##### Tratamiento concomitante con levetiracetam

En los estudios clínicos, aunque los datos fueron escasos, no se observó beneficio de brivaracetam frente a placebo en pacientes que estaban tomando levetiracetam de forma concomitante. No se observaron problemas de seguridad o tolerabilidad adicionales.

##### Interacción con alcohol

En un estudio de interacción farmacocinético y farmacodinámico entre una dosis única de brivaracetam de 200 mg y una perfusión continua de etanol de 0.6 g/L en sujetos sanos, no hubo interacción farmacocinética, pero brivaracetam aproximadamente dobló el efecto del alcohol sobre la función psicomotora, la atención y la memoria. No se recomienda tomar brivaracetam con alcohol.

#### Interacciones farmacocinéticas

##### Efectos de otros agentes sobre la farmacocinética de brivaracetam

Datos in vitro sugieren que brivaracetam tiene un potencial de interacción bajo. La principal ruta de eliminación de brivaracetam es por hidrólisis independiente de CYP. Una segunda ruta de eliminación incluye hidroxilación mediada por CYP2C19.

Las concentraciones plasmáticas de brivaracetam pueden aumentar cuando se administra conjuntamente con inhibidores potentes del CYP2C19 (ej. fluconazol, fluvoxamina), pero el riesgo de una interacción mediada por el CYP2C19 clínicamente relevante se considera bajo.

## Rifampicina

La administración concomitante con el inductor enzimático potente rifampicina (600 mg/día durante 5 días) en sujetos sanos, disminuye el área bajo la curva de concentraciones plasmáticas (ABC) de brivaracetam en un 45%. Los médicos deben considerar un ajuste de la dosis de brivaracetam en pacientes que estén empezando o terminando un tratamiento con rifampicina.

## Medicamentos antiepilépticos inductores enzimáticos potentes

Las concentraciones plasmáticas de brivaracetam disminuyen cuando se administra conjuntamente con medicamentos antiepilépticos inductores enzimáticos potentes (carbamazepina, fenobarbital, fenitoína) pero no se requiere ajuste de dosis.

## Otros inductores enzimáticos

Otros inductores enzimáticos potentes (como la Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*)) también pueden disminuir la exposición sistémica de brivaracetam. Por lo tanto, se debe iniciar o finalizar el tratamiento con la hierba de San Juan con precaución.

## Efectos de brivaracetam sobre otros medicamentos

Brivaracetam a dosis de 50 o 150 mg/día no afectó el área bajo la curva (ABC) de midazolam (metabolizado por CYP3A4). El riesgo de interacciones CYP3A4 clínicamente relevantes se considera bajo.

Estudios in vitro han mostrado que brivaracetam no inhibe o inhibe muy poco las isoformas de CYP450 excepto la CYP2C19. Brivaracetam puede aumentar las concentraciones plasmáticas de los medicamentos metabolizados por CYP2C19 (ej. lansoprazol, omeprazol, diazepam). Cuando se ensayó in vitro brivaracetam no indujo el CYP1A1/2 pero indujo moderadamente el CYP3A4 y CYP2B6. No se encontró inducción del CYP3A4 in vivo (ver midazolam más arriba). La inducción del CYP2B6 no se ha investigado in vivo y brivaracetam puede reducir las concentraciones plasmáticas de medicamentos metabolizados por CYP2B6 (ej. efavirenz). In vitro, estudios de interacción para determinar los posibles efectos inhibitorios sobre los transportadores concluyeron que no hubo efectos clínicamente relevantes, excepto por OAT3. In vitro, brivaracetam inhibe OAT3 con la mitad de la concentración máxima inhibitoria 42 veces superior que la  $C_{máx}$  a la dosis clínica más alta. Brivaracetam 200 mg/día puede aumentar las concentraciones plasmáticas de los medicamentos transportados por OAT3.

## Medicamentos antiepilépticos

Las posibles interacciones entre brivaracetam (50 mg/día a 200 mg/día) y otros medicamentos antiepilépticos se investigaron en un análisis conjunto de las concentraciones plasmáticas del medicamento de todos los estudios clínicos fase 2 - 3, en un análisis farmacocinético de la

población de los estudios fase 2 - 3 controlados con placebo, y en estudios de interacción farmacológica (para los siguientes medicamentos antiepilépticos: carbamazepina, lamotrigina, fenitoína y topiramato). El efecto de las interacciones sobre las concentraciones plasmáticas se resume en la tabla 1 (aumento se indica como “↑” y disminución como “↓”, área bajo la curva de concentración plasmática frente al tiempo como “ABC” y concentración máxima observada como C<sub>máx</sub>).

Tabla 1: Interacciones farmacocinéticas entre brivaracetam y otros medicamentos antiepilépticos

Medicamentos antiepilépticos administrados de forma conjunta	Influencia de los medicamentos antiepilépticos sobre la concentración plasmática de brivaracetam	Influencia de brivaracetam sobre la concentración plasmática de los medicamentos antiepilépticos
Carbamazepina	ABC 29% ↓ C <sub>máx</sub> 13% ↓ No se requiere ajuste de dosis	Carbamazepina - Ninguna Carbamazepina-epóxido ↑ (Ver más abajo) No se requiere ajuste de dosis.
Clobazam	No hay datos disponibles	Ninguna
Clonazepam	No hay datos disponibles	Ninguna
Lacosamida	No hay datos disponibles	Ninguna
Lamotrigina	Ninguna	Ninguna
Levetiracetam	Ninguna	Ninguna
Oxcarbazepina	Ninguna	Ninguna (derivado monohidroxi, MHD)
Fenobarbital	ABC 19% ↓ No se requiere ajuste de dosis	Ninguna
Fenitoína	ABC 21% ↓ No se requiere ajuste de dosis	Ninguna <sup>a</sup> ABC 20% ↑ <sup>a</sup> C <sub>máx</sub> 20% ↑
Pregabalina	No hay datos disponibles	Ninguna
Topiramato	Ninguna	Ninguna
Ácido valproico	Ninguna	Ninguna
Zonisamida	No hay datos disponibles	Ninguna

<sup>a</sup> de acuerdo a un estudio que implica la administración de una dosis supra terapéutica de brivaracetam de 400 mg/día

Además, los estudios in vitro mostraron que la disposición de brivaracetam no se ve afectada de forma significativa por el cannabidiol.

La relevancia clínica de la interacción con cannabidiol es incierta.

## Carbamazepina

Brivaracetam es un inhibidor moderado reversible de la epóxido hidrolasa lo que conlleva a un aumento de la concentración de carbamazepina epóxido, un metabolito activo de carbamazepina. En estudios clínicos controlados, las concentraciones plasmáticas de carbamazepina epóxido aumentaron una media del 37%, 62% y 98% con una pequeña variabilidad a dosis de brivaracetam de 50 mg/día, 100 mg/día y 200 mg/día respectivamente. No se observaron riesgos de seguridad. No hubo efecto aditivo de brivaracetam y valproato sobre el ABC de carbamazepina epóxido.

#### Anticonceptivos orales

La administración concomitante de brivaracetam (100 mg/día) con anticonceptivos orales que contienen etinilestradiol (0.03 mg) y levonorgestrel (0.15 mg) no influyó en la farmacocinética de ninguna de las sustancias. Cuando brivaracetam se administró a una dosis de 400 mg/día (dos veces la dosis diaria máxima recomendada) conjuntamente con un anticonceptivo oral conteniendo etinilestradiol (0.03 mg) y levonorgestrel (0.15 mg), se observó una disminución en las áreas bajo la curva (ABCs) de los estrógenos y la progestina del 27% y 23% respectivamente, sin impacto sobre la supresión de la ovulación. No hubo cambio, en general, en los perfiles de concentración-tiempo de los marcadores endógenos estradiol, progesterona, hormona luteinizante (LH), hormona folículo estimulante (FSH) y globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG).

#### Nueva dosificación/Grupo Etario

#### Posología

#### Información de la Dosificación

#### Monoterapia o Terapia de Adición

La dosis recomendada para adultos y pacientes pediátricos de 4 años en adelante se incluye en la Tabla 1. En pacientes pediátricos de 4 años y menores de 16 años, el régimen de la dosis recomendada depende del peso corporal y solo se recomienda administrarlo por vía oral. Al iniciar el tratamiento, no se requiere un aumento gradual de la dosis. La dosis debe ajustarse en función de la respuesta clínica y la tolerabilidad.

Tabla 1: Dosis recomendada para adultos y pacientes pediátricos de 4 años en adelante

Edad y Peso Corporal	Dosis Inicial	Dosis de Mantenimiento Mínima y Máxima
Adultos (16 años y mayores)	50 mg dos veces al día (100 mg al día)	25 mg a 100 mg dos veces al día (50 a 200 mg al día)
Pacientes pediátricos con un peso de 50 Kg en adelante	25 mg a 50 mg dos veces al día (50 mg a 100 mg al día)	25 mg a 100 mg dos veces al día (50 a 200 mg al día)
Pacientes pediátricos con un peso de 20 Kg y menor a 50 Kg	0.5 mg/Kg a 1 mg/Kg dos veces al día (1 mg/Kg a 2 mg/Kg al día)	0.5 mg/Kg a 2 mg/Kg dos veces al día (1 mg/Kg a 4 mg/Kg al día)
Pacientes pediátricos con un peso de 11 Kg y menor a 20 Kg	0.5 mg/Kg a 1.25 mg/Kg dos veces al día (1 mg/Kg a 2.5 mg/Kg al día)	0.5 mg/Kg a 2.5 mg/Kg dos veces al día (1 mg/Kg a 5 mg/Kg al día)

En pacientes pediátricos con un peso menor a 50 Kg se recomienda utilizar Briviact Solución Oral.

El uso de brivaracetam no se recomienda en menores de 4 años de edad, dado que su eficacia no se ha establecido todavía en esta población.

#### Dosis olvidadas

Si el paciente se olvida de tomar una o más dosis, se recomienda que tome una única dosis tan pronto como se acuerde y que tome la siguiente dosis a su hora normal por la mañana o por la noche. Esto puede evitar que la concentración plasmática de brivaracetam caiga por debajo del nivel de eficacia y que ocurran crisis repentinas.

#### Suspensión del tratamiento

Si se tiene que suspender el tratamiento con brivaracetam se recomienda hacerlo de forma gradual con reducciones de 50 mg/día semanalmente. Después de 1 semana de tratamiento con 50 mg/día, se recomienda una última semana de tratamiento con una dosis de 20 mg/día.

#### Método de Administración

Los comprimidos recubiertos de brivaracetam deben administrarse por vía oral, enteros, con algo de líquido y pueden tomarse con o sin alimentos. Los comprimidos recubiertos de brivaracetam no deben ser masticados ni triturados.

## Poblaciones Especiales

### Pacientes en edad avanzada (a partir de 65 años)

No se requiere ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada. La experiencia clínica en pacientes  $\geq 65$  años es escasa.

### Insuficiencia renal

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal. No se recomienda Brivaracetam en pacientes con enfermedad renal en fase terminal que son tratados con diálisis debido a la falta de datos.

### Insuficiencia hepática

Para todas las etapas de insuficiencia hepática, la dosis inicial recomendada para adultos y pacientes pediátricos que pesan 50 Kg o más es de 25 mg dos veces al día (50 mg/día) y la dosis máxima recomendada es de 75 mg dos veces al día (150 mg/día). La dosis inicial recomendada para pacientes pediátricos con insuficiencia hepática que pesen entre 11 Kg y menos de 50 Kg es de 0.5 mg/Kg dos veces al día (1 mg/Kg por día). La dosis máxima para pacientes pediátricos con insuficiencia hepática que pesan entre 20 Kg y menos de 50 Kg es 1.5 mg/Kg dos veces al día (3 mg/Kg por día). La dosis máxima para pacientes pediátricos con insuficiencia hepática que pesen entre 11 Kg y menos de 20 Kg es de 2 mg/Kg dos veces al día (4 mg/Kg por día).

**CONCEPTO:** Analizada la información allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos considera que la indicación sustentada como monoterapia no es suficiente dado que está basada fundamentalmente en un modelo de simulación, por lo que se requieren estudios clínicos de eficacia. Así mismo, para sustentar la ampliación de grupo etario la justificación se basa en un estudio farmacocinético y extrapolaciones, así como de seguimiento de seguridad en el grupo de pacientes entre 4 y 16 años. Por lo anterior, la Sala solicita al interesado información clínica adicional que sustente el uso como agente único en adultos y población pediátrica de 4 a 16 años.

### 3.4.1.5. BRIVIACT® 10 MG/ML SOLUCIÓN ORAL

Expediente : 20149186  
Radicado : 20221255215  
Fecha : 6/12/2022  
Interesado : Laboratorios Biopas S.A.

Página 369 de 727

Acta No. 14 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

#### Composición:

Cada 100 ml contiene 1000 mg de Brivaracetam

Forma farmacéutica: Solución oral

Indicaciones: (Del Registro)

Briviact está indicado como terapia concomitante en el tratamiento de las crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria en adultos y adolescentes a partir de 16 años de edad con epilepsia

Contraindicaciones: (Del Registro)

Hipersensibilidad al principio activo, a otros derivados de la pirrolidona o a alguno de los excipientes.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Modificación de dosificación/Grupo Etario
- Inserto versión Brivaracetam CCDS2016-022 + CCDS2017-005 Monot. + Ind. Ped. US PI + CCDS v4.0 Lactancia PR296971 + PR278705 (Sobredosis) + PR257320 (Sorbitol) septiembre 2022 allegado mediante radicado 20221255215
- IPP versión Brivaracetam CCDS2016-022 + CCDS2017-005 Monot. + Ind. Ped. US PI + CCDS v4.0 Lactancia PR296971 + PR278705 (Sobredosis) + PR257320 (Sorbitol) septiembre 2022 allegada mediante radicado 20221255215

#### Nuevas indicaciones

Briviact está indicado como monoterapia y terapia de adición en el tratamiento de las crisis de inicio focales con o sin generalización secundaria en pacientes con epilepsia de 4 años de edad o mayores.

#### Nuevas precauciones y advertencias

## Pensamientos y comportamientos suicidas

Se han reportado casos de pensamientos y comportamientos suicidas en pacientes tratados con fármacos antiepilépticos, incluyendo brivaracetam, en diversas indicaciones. Un meta-análisis de estudios clínicos aleatorizados controlados con placebo, con fármacos antiepilépticos también ha demostrado un pequeño incremento en el riesgo de pensamientos y comportamientos suicidas. El mecanismo de este riesgo no se conoce y los datos disponibles no excluyen la posibilidad de un aumento de este tipo de riesgo con brivaracetam.

Los pacientes deben ser monitoreados para detectar signos de pensamientos y comportamientos suicidas y se debe considerar el tratamiento adecuado. Los pacientes (y sus cuidadores) deberán ser advertidos para buscar ayuda médica en caso de que se presenten signos de pensamientos o comportamientos suicidas.

## Insuficiencia hepática

Los datos clínicos sobre el uso de brivaracetam en pacientes con insuficiencia hepática preexistente son escasos. Se recomienda el ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

## Excipientes

### Contenido en sodio

Brivaracetam solución oral contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por mL; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

### Intolerancia a la fructosa

La solución oral contiene 168 mg de sorbitol (E420). Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF) no deben tomar este medicamento.

### Excipientes que pueden causar intolerancia

La solución oral contiene parahidroxibenzoato de metilo (E218), lo que puede provocar reacciones alérgicas (posiblemente retardadas).

Brivaracetam solución oral contiene propilenglicol (E1520).

## Nuevas de reacciones adversas

## Resumen del perfil de seguridad

En todos los estudios clínicos controlados y no controlados en pacientes con epilepsia, 2,388 sujetos recibieron brivaracetam, de los cuales 1,740 fueron tratados durante  $\geq 6$  meses, 1,363 durante  $\geq 12$  meses, 923 durante  $\geq 24$  meses y 569 durante  $\geq 60$  meses (5 años).

Las reacciones adversas notificadas de forma más frecuente ( $> 10\%$ ) con el tratamiento de brivaracetam fueron: Somnolencia (14.3%) y mareo (11.0%). Fueron normalmente leves a moderadas en intensidad. Somnolencia y fatiga (8.2%) fueron notificadas con una incidencia mayor al aumentar la dosis. Los tipos de reacciones adversas notificados durante los primeros 7 días de tratamiento fueron similares a los notificados durante el periodo de tratamiento total.

La tasa de abandono debido a reacciones adversas fue 3.5%, 3.4% y 4.0% para pacientes aleatorizados a brivaracetam a dosis de 50 mg/día, 100 mg/día y 200 mg/día respectivamente, y 1.7% para pacientes aleatorizados a placebo. Las reacciones adversas que de forma más frecuente condujeron al abandono del tratamiento con brivaracetam fueron mareo (0.8%) y convulsiones (0.8%).

La seguridad de brivaracetam como monoterapia en pacientes de 16 años y mayores con crisis de inicio focal se extrapoló de los estudios controlados de brivaracetam en epilepsia como terapia de adición. Se espera que el uso de brivaracetam para la monoterapia tendría un perfil de reacciones adversas similares al de la terapia de adición.

#### Tabla de reacciones adversas

En la siguiente tabla se listan las reacciones adversas que se identificaron con base en la revisión completa de la base de datos de seguridad de estudios clínicos con brivaracetam, según la frecuencia y la clasificación de órganos del sistema MedDRA.

Las frecuencias se definen de la siguiente manera: Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1,000$  a  $< 1/100$ ). Los eventos adversos se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada grupo de frecuencia.

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas en estudios clínicos
Infecciones e infestaciones	Frecuente	Gripe
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Poco frecuente	Neutropenia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuente	Disminución del apetito
Trastornos psiquiátricos	Frecuente	Depresión, ansiedad, insomnio, irritabilidad
	Poco frecuente	Ideas de suicidio, trastorno psicótico, agresividad, agitación
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuente	Mareo, somnolencia
	Frecuente	Convulsión, vértigo

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuente	Infecciones del tracto respiratorio superior, tos
Trastornos gastrointestinales	Frecuente	Náuseas, vómitos, estreñimiento
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuente	Hipersensibilidad de tipo I
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuente	Fatiga

#### Descripción de algunas reacciones adversas seleccionadas

Neutropenia se ha notificado en el 0.5% (6/1,099) de los pacientes con brivaracetam y en el 0% (0/459) de los pacientes con placebo. Al inicio cuatro de estos sujetos tuvieron un recuento de neutrófilos más bajo, y experimentaron una disminución adicional en el recuento de neutrófilos tras iniciar el tratamiento con brivaracetam. Ninguno de los 6 casos de neutropenia fue grave, requirió tratamiento específico o condujo a la suspensión de brivaracetam y ninguno tuvo infecciones asociadas.

Se han reportado ideas suicidas en el 0.3% (3/1.099) de los pacientes con brivaracetam y en el 0.7% (3/459) de los pacientes con placebo. En los estudios clínicos a corto plazo de brivaracetam en pacientes con epilepsia, no se reportaron casos de suicidio ni de intento de suicidio, sin embargo, ambos se han reportado en los estudios de extensión de etiqueta abierta. Durante el desarrollo clínico han sido reportadas reacciones sugestivas de hipersensibilidad inmediata (tipo I) en un pequeño número de pacientes con brivaracetam (9/3022).

#### Estudios de extensión de etiqueta abierta

El perfil de seguridad en los estudios de extensión de etiqueta abierta (hasta ocho años) fue similar a la observada en estudios de corto plazo controlados por placebo.

#### Pacientes pediátricos (4 años hasta menores de 16 años)

La seguridad de Briviact se evaluó en dos estudios abiertos, de seguridad y farmacocinéticos en pacientes pediátricos de 4 años y menores de 16 años. En todos los estudios de pacientes pediátricos con crisis de inicio focal, 149 pacientes de 4 años y menores de 16 años recibieron Briviact solución oral o comprimidos recubiertos, de los cuales 107 recibieron Briviact durante al menos 12 meses. Las reacciones adversas informadas en estudios clínicos de pacientes pediátricos de 4 años y menores de 16 años fueron en general similares a las observadas en pacientes adultos. La mayoría de los acontecimientos fueron de intensidad leve o moderada, no fueron graves y no condujeron a la interrupción del fármaco en estudio. Otra reacción adversa notificada en pacientes pediátricos fue hiperactividad psicomotora. Dado que estos son datos no controlados, no se puede concluir la causalidad definitiva.

#### Personas de edad avanzada

De las 130 personas de edad avanzada reclutadas en el programa de desarrollo fase 2/3 de brivaracetam (44 con epilepsia), 100 tenían entre 65 - 74 años de edad y 30 entre 75 - 84 años de edad. El perfil de seguridad en pacientes de edad avanzada fue similar al observado en pacientes adultos más jóvenes.

#### Nuevas interacciones

Los estudios de interacción únicamente se han realizado en adultos.

#### Interacciones farmacodinámicas

#### Tratamiento concomitante con levetiracetam

En los estudios clínicos, aunque los datos fueron escasos, no se observó beneficio de brivaracetam frente a placebo en pacientes que estaban tomando levetiracetam de forma concomitante. No se observaron problemas de seguridad o tolerabilidad adicionales.

#### Interacción con alcohol

En un estudio de interacción farmacocinético y farmacodinámico entre una dosis única de brivaracetam de 200 mg y una perfusión continua de etanol de 0.6 g/L en sujetos sanos, no hubo interacción farmacocinética, pero brivaracetam aproximadamente dobló el efecto del alcohol sobre la función psicomotora, la atención y la memoria. No se recomienda tomar brivaracetam con alcohol.

#### Interacciones farmacocinéticas

##### Efectos de otros agentes sobre la farmacocinética de brivaracetam

Datos in vitro sugieren que brivaracetam tiene un potencial de interacción bajo. La principal ruta de eliminación de brivaracetam es por hidrólisis independiente de CYP. Una segunda ruta de eliminación incluye hidroxilación mediada por CYP2C19.

Las concentraciones plasmáticas de brivaracetam pueden aumentar cuando se administra conjuntamente con inhibidores potentes del CYP2C19 (ej. fluconazol, fluvoxamina), pero el riesgo de una interacción mediada por el CYP2C19 clínicamente relevante se considera bajo.

##### Rifampicina

La administración concomitante con el inductor enzimático potente rifampicina (600 mg/día durante 5 días) en sujetos sanos, disminuye el área bajo la curva de concentraciones plasmáticas (ABC) de brivaracetam en un 45%. Los médicos deben considerar un ajuste de la dosis de brivaracetam en pacientes que estén empezando o terminando un tratamiento con rifampicina.

##### Medicamentos antiepilépticos inductores enzimáticos potentes

Las concentraciones plasmáticas de brivaracetam disminuyen cuando se administra conjuntamente con medicamentos antiepilépticos inductores enzimáticos potentes (carbamazepina, fenobarbital, fenitoína) pero no se requiere ajuste de dosis.

##### Otros inductores enzimáticos

Otros inductores enzimáticos potentes (como la Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*)) también pueden disminuir la exposición sistémica de brivaracetam. Por lo tanto, se debe iniciar o finalizar el tratamiento con la hierba de San Juan con precaución.

##### Efectos de brivaracetam sobre otros medicamentos

Brivaracetam a dosis de 50 o 150 mg/día no afectó el área bajo la curva (ABC) de midazolam (metabolizado por CYP3A4). El riesgo de interacciones CYP3A4 clínicamente relevantes se considera bajo.

Estudios in vitro han mostrado que brivaracetam no inhibe o inhibe muy poco las isoformas de CYP450 excepto la CYP2C19. Brivaracetam puede aumentar las concentraciones plasmáticas de los medicamentos metabolizados por CYP2C19 (ej. lansoprazol, omeprazol, diazepam). Cuando se ensayó in vitro brivaracetam no indujo el CYP1A1/2 pero indujo moderadamente el CYP3A4 y CYP2B6. No se encontró inducción del CYP3A4 in vivo (ver midazolam más arriba). La inducción del CYP2B6 no se ha investigado in vivo y brivaracetam puede reducir las concentraciones plasmáticas de medicamentos metabolizados por CYP2B6 (ej. efavirenz). In vitro, estudios de interacción para determinar los posibles efectos inhibitorios sobre los transportadores concluyeron que no hubo efectos clínicamente relevantes, excepto por OAT3. In vitro, brivaracetam inhibe OAT3 con la mitad de la concentración máxima inhibitoria 42 veces superior que la  $C_{máx}$  a la dosis clínica más alta. Brivaracetam 200 mg/día puede aumentar las concentraciones plasmáticas de los medicamentos transportados por OAT3.

### Medicamentos antiepilépticos

Las posibles interacciones entre brivaracetam (50 mg/día a 200 mg/día) y otros medicamentos antiepilépticos se investigaron en un análisis conjunto de las concentraciones plasmáticas del medicamento de todos los estudios clínicos fase 2 - 3, en un análisis farmacocinético de la población de los estudios fase 2 - 3 controlados con placebo, y en estudios de interacción farmacológica (para los siguientes medicamentos antiepilépticos: carbamazepina, lamotrigina, fenitoína y topiramato). El efecto de las interacciones sobre las concentraciones plasmáticas se resume en la tabla 1 (aumento se indica como “↑” y disminución como “↓”, área bajo la curva de concentración plasmática frente al tiempo como “ABC” y concentración máxima observada como  $C_{máx}$ ).

Tabla 1: Interacciones farmacocinéticas entre brivaracetam y otros medicamentos antiepilépticos

Medicamentos antiepilépticos administrados de forma conjunta	Influencia de los medicamentos antiepilépticos sobre la concentración plasmática de brivaracetam	Influencia de brivaracetam sobre la concentración plasmática de los medicamentos antiepilépticos
Carbamazepina	ABC 29% ↓ C <sub>máx</sub> 13% ↓ No se requiere ajuste de dosis	Carbamazepina - Ninguna Carbamazepina-epóxido ↑ (Ver más abajo) No se requiere ajuste de dosis.
Clobazam	No hay datos disponibles	Ninguna
Clonazepam	No hay datos disponibles	Ninguna
Lacosamida	No hay datos disponibles	Ninguna
Lamotrigina	Ninguna	Ninguna
Levetiracetam	Ninguna	Ninguna
Oxcarbazepina	Ninguna	Ninguna (derivado monohidroxi, MHD)
Fenobarbital	ABC 19% ↓ No se requiere ajuste de dosis	Ninguna
Fenitoína	ABC 21% ↓ No se requiere ajuste de dosis	Ninguna <sup>a</sup> ABC 20% ↑ <sup>a</sup> C <sub>máx</sub> 20% ↑
Pregabalina	No hay datos disponibles	Ninguna
Topiramato	Ninguna	Ninguna
Ácido valproico	Ninguna	Ninguna
Zonisamida	No hay datos disponibles	Ninguna

<sup>a</sup> de acuerdo a un estudio que implica la administración de una dosis supra terapéutica de brivaracetam de 400 mg/día

Además, los estudios in vitro mostraron que la disposición de brivaracetam no se ve afectada de forma significativa por el cannabidiol.

La relevancia clínica de la interacción con cannabidiol es incierta.

### Carbamazepina

Brivaracetam es un inhibidor moderado reversible de la epóxido hidrolasa lo que conlleva a un aumento de la concentración de carbamazepina epóxido, un metabolito activo de carbamazepina. En estudios clínicos controlados, las concentraciones plasmáticas de carbamazepina epóxido aumentaron una media del 37%, 62% y 98% con una pequeña variabilidad a dosis de brivaracetam de 50 mg/día, 100 mg/día y 200 mg/día respectivamente. No se observaron riesgos de seguridad. No hubo efecto aditivo de brivaracetam y valproato sobre el ABC de carbamazepina epóxido.

### Anticonceptivos orales

La administración concomitante de brivaracetam (100 mg/día) con anticonceptivos orales que contienen etinilestradiol (0.03 mg) y levonorgestrel (0.15 mg) no influyó en la farmacocinética de ninguna de las sustancias. Cuando brivaracetam se administró a una dosis de 400 mg/día (dos veces la dosis diaria máxima recomendada) conjuntamente con un anticonceptivo oral conteniendo etinilestradiol (0.03 mg) y levonorgestrel (0.15 mg), se observó una disminución en las áreas bajo la curva (ABCs) de los estrógenos y la progestina del 27% y 23% respectivamente, sin impacto sobre la supresión de la ovulación. No hubo cambio, en general, en los perfiles de concentración-tiempo de los marcadores endógenos estradiol, progesterona, hormona luteinizante (LH), hormona folículo estimulante (FSH) y globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG).

Nueva dosificación/Grupo Etario

Posología

Información de la Dosificación

Monoterapia o Terapia de Adición

La dosis recomendada para adultos y pacientes pediátricos de 4 años en adelante se incluye en la Tabla 1. En pacientes pediátricos de 4 años y menores de 16 años, el régimen de la dosis recomendada depende del peso corporal y solo se recomienda administrarlo por vía oral. Al iniciar el tratamiento, no se requiere un aumento gradual de la dosis. La dosis debe ajustarse en función de la respuesta clínica y la tolerabilidad.

Tabla 1: Dosis recomendada para adultos y pacientes pediátricos de 4 años en adelante

Edad y Peso Corporal	Dosis Inicial	Dosis de Mantenimiento Mínima y Máxima
Adultos (16 años y mayores)	50 mg dos veces al día (100 mg al día)	25 mg a 100 mg dos veces al día (50 a 200 mg al día)
Pacientes pediátricos con un peso de 50 Kg en adelante	25 mg a 50 mg dos veces al día (50 mg a 100 mg al día)	25 mg a 100 mg dos veces al día (50 a 200 mg al día)
Pacientes pediátricos con un peso de 20 Kg y menor a 50 Kg	0.5 mg/Kg a 1 mg/Kg dos veces al día (1 mg/Kg a 2 mg/Kg al día)	0.5 mg/Kg a 2 mg/Kg dos veces al día (1 mg/Kg a 4 mg/Kg al día)

Pacientes pediátricos con un peso de 11 Kg y menor a 20 Kg	0.5 mg/Kg a 1.25 mg/Kg dos veces al día (1 mg/Kg a 2.5 mg/Kg al día)	0.5 mg/Kg a 2.5 mg/Kg dos veces al día (1 mg/Kg a 5 mg/Kg al día)
--	--	---

En pacientes pediátricos con un peso menor a 50 Kg se recomienda utilizar Briviact Solución Oral.

El uso de brivaracetam no se recomienda en menores de 4 años de edad, dado que su eficacia no se ha establecido todavía en esta población.

#### Dosis olvidadas

Si el paciente se olvida de tomar una o más dosis, se recomienda que tome una única dosis tan pronto como se acuerde y que tome la siguiente dosis a su hora normal por la mañana o por la noche. Esto puede evitar que la concentración plasmática de brivaracetam caiga por debajo del nivel de eficacia y que ocurran crisis repentinas.

#### Suspensión del tratamiento

Si se tiene que suspender el tratamiento con brivaracetam se recomienda hacerlo de forma gradual con reducciones de 50 mg/día semanalmente. Después de 1 semana de tratamiento con 50 mg/día, se recomienda una última semana de tratamiento con una dosis de 20 mg/día.

#### Método de Administración

La solución oral de brivaracetam puede diluirse en agua poco antes de su administración y se puede tomar con o sin alimentos. Cuando se administre brivaracetam solución oral puede utilizarse una sonda nasogástrica o una sonda de gastrostomía.

La solución oral de brivaracetam se suministra con una jeringa dosificadora oral de 5 mL o 10 mL con su adaptador.

Jeringa dosificadora oral (5 mL graduados cada 0.1 mL) con adaptador, recomendada para su uso en pacientes que pesan menos de 20 Kg o necesitan un máximo de 50 mg (5 mL) de brivaracetam por administración.

La jeringa oral de 5 mL se debe usar en pacientes que pesen menos de 20 Kg para garantizar la administración de la dosis exacta, ya que la jeringa oral de 10 mL no permite medidas exactas de volúmenes <1 mL.

Una jeringa dosificadora oral completa de 5 mL corresponde a 50 mg de brivaracetam. El volumen mínimo extraíble es de 0.25 mL, que equivalen a 2.5 mg de brivaracetam. En cuanto a la marca de graduación de 0.1 mL, cada graduación corresponde a 0.1 mL, que equivalen a 1

mg de brivaracetam. A partir de los 0.25 mL y hasta los 5 mL se indican graduaciones adicionales a los 0.25 mL y 0.75 mL.

Jeringa dosificadora oral (10 mL graduados cada 0.25 mL) con adaptador, recomendada para uso en pacientes que pesan más de 20 Kg o necesitan una dosis de entre 50 mg y 100 mg (de 5 mL a 10 mL) de brivaracetam por administración.

Una jeringa dosificadora oral completa de 10 mL corresponde a 100 mg de brivaracetam. El volumen mínimo extraíble es de 1 mL, que equivale a 10 mg de brivaracetam. En cuanto a la marca de graduación de 1 mL, cada graduación corresponde a 0.25 mL, que equivalen a 2.5 mg de brivaracetam

### Poblaciones Especiales

Pacientes en edad avanzada (a partir de 65 años)

No se requiere ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada. La experiencia clínica en pacientes  $\geq$  65 años es escasa.

### Insuficiencia renal

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal. No se recomienda Brivaracetam en pacientes con enfermedad renal en fase terminal que son tratados con diálisis debido a la falta de datos.

### Insuficiencia hepática

Para todas las etapas de insuficiencia hepática, la dosis inicial recomendada para adultos y pacientes pediátricos que pesan 50 Kg o más es de 25 mg dos veces al día (50 mg/día) y la dosis máxima recomendada es de 75 mg dos veces al día (150 mg/día). La dosis inicial recomendada para pacientes pediátricos con insuficiencia hepática que pesen entre 11 Kg y menos de 50 Kg es de 0.5 mg/Kg dos veces al día (1 mg/Kg por día). La dosis máxima para pacientes pediátricos con insuficiencia hepática que pesan entre 20 Kg y menos de 50 Kg es 1.5 mg/Kg dos veces al día (3 mg/Kg por día). La dosis máxima para pacientes pediátricos con insuficiencia hepática que pesen entre 11 Kg y menos de 20 Kg es de 2 mg/Kg dos veces al día (4 mg/Kg por día).

**CONCEPTO:** Analizada la información allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que la indicación sustentada como monoterapia no es suficiente dado que está basada fundamentalmente en un modelo de simulación, por lo que se requieren estudios clínicos de eficacia. Así mismo, para sustentar la ampliación de grupo etario la justificación se basa en un estudio farmacocinético y extrapolaciones, así como de seguimiento de seguridad en el grupo de pacientes

entre 4 y 16 años. Por lo anterior, la Sala solicita al interesado información clínica adicional que sustente el uso como agente único en adultos y población pediátrica de 4 a 16 años.

#### 3.4.1.6. BRIVIACT ® 10 MG/ML SOLUCION INYECTABLE PARA PERFUSION

Expediente : 20149188  
Radicado : 20221255269  
Fecha : 6/12/2022  
Interesado : Laboratorios Biopas S.A.

Composición:

Cada 5 ml de solución inyectable contiene 50 mg de Brivaracetam

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Brivact está indicado como terapia concomitante en el tratamiento de las crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria en adultos y adolescentes a partir de 16 años de edad con epilepsia

Contraindicaciones: (Del Registro)

Hipersensibilidad al principio activo, a otros derivados de la pirrolidona o a alguno de los excipientes.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Modificación de dosificación/Grupo Etario
- Inserto versión Brivaracetam CCDSc2016-022 Monot. US PI + CCDS v4.0 Lactancia PR296971 + PR278705 (Sobredosis) septiembre 2022allegado mediante radicado 20221255269

- IPP versión Brivaracetam CCDS2016-022 Monot. US PI + CCDS v4.0 Lactancia PR296971 + PR278705 (Sobredosis) septiembre 2022 allegada mediante radicado 20221255269

#### Nuevas indicaciones

Briviact está indicado como monoterapia y terapia de adición en el tratamiento de las crisis de inicio focal con o sin generalización secundaria en adultos y adolescentes a partir de 16 años de edad con epilepsia.

#### Nuevas precauciones y advertencias

#### Pensamientos y comportamientos suicidas

Se han reportado casos de pensamientos y comportamientos suicidas en pacientes tratados con fármacos antiepilépticos, incluyendo brivaracetam, en diversas indicaciones. Un meta-análisis de estudios clínicos aleatorizados controlados con placebo, con fármacos antiepilépticos también ha demostrado un pequeño incremento en el riesgo de pensamientos y comportamientos suicidas. El mecanismo de este riesgo no se conoce y los datos disponibles no excluyen la posibilidad de un aumento de este tipo de riesgo con brivaracetam.

Los pacientes deben ser monitoreados para detectar signos de pensamientos y comportamientos suicidas y se debe considerar el tratamiento adecuado. Los pacientes (y sus cuidadores) deberán ser advertidos para buscar ayuda médica en caso de que se presenten signos de pensamientos o comportamientos suicidas.

#### Insuficiencia hepática

Los datos clínicos sobre el uso de brivaracetam en pacientes con insuficiencia hepática preexistente son escasos. Se recomienda el ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

#### Excipientes

Este medicamento contiene 19.1 mg de sodio por vial, equivalente al 1% de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

#### Nuevas de reacciones adversas

#### Resumen del perfil de seguridad

En todos los estudios clínicos controlados y no controlados en pacientes con epilepsia, 2,388 sujetos recibieron brivaracetam, de los cuales 1,740 fueron tratados durante  $\geq 6$  meses, 1,363 durante  $\geq 12$  meses, 923 durante  $\geq 24$  meses y 569 durante  $\geq 60$  meses (5 años).

Las reacciones adversas notificadas de forma más frecuente ( $> 10\%$ ) con el tratamiento de brivaracetam fueron: Somnolencia (14.3%) y mareo (11.0%). Fueron normalmente leves a moderadas en intensidad. Somnolencia y fatiga (8.2%) fueron notificadas con una incidencia mayor al aumentar la dosis. Los tipos de reacciones adversas notificados durante los primeros 7 días de tratamiento fueron similares a los notificados durante el periodo de tratamiento total.

La tasa de abandono debido a reacciones adversas fue 3.5%, 3.4% y 4.0% para pacientes aleatorizados a brivaracetam a dosis de 50 mg/día, 100 mg/día y 200 mg/día respectivamente, y 1.7% para pacientes aleatorizados a placebo. Las reacciones adversas que de forma más frecuente condujeron al abandono del tratamiento con brivaracetam fueron mareo (0.8%) y convulsiones (0.8%).

La seguridad de brivaracetam como monoterapia en pacientes de 16 años y mayores con crisis de inicio focal se extrapoló de los estudios controlados de brivaracetam en epilepsia como terapia de adición. Se espera que el uso de brivaracetam para la monoterapia tendría un perfil de reacciones adversas similares al de la terapia de adición.

#### Tabla de reacciones adversas

En la siguiente tabla se listan las reacciones adversas que se identificaron con base en la revisión completa de la base de datos de seguridad de estudios clínicos con brivaracetam, según la frecuencia y la clasificación de órganos del sistema MedDRA.

Las frecuencias se definen de la siguiente manera: Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1,000$  a  $< 1/100$ ). Los eventos adversos se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada grupo de frecuencia.

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas en estudios clínicos
Infecciones e infestaciones	Frecuente	Gripe
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Poco frecuente	Neutropenia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuente	Disminución del apetito
Trastornos psiquiátricos	Frecuente	Depresión, ansiedad, insomnio, irritabilidad
	Poco frecuente	Ideas de suicidio, trastorno psicótico, agresividad, agitación
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuente	Mareo, somnolencia
	Frecuente	Convulsión, vértigo
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuente	Infecciones del tracto respiratorio superior, tos
Trastornos gastrointestinales	Frecuente	Náuseas, vómitos, estreñimiento
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuente	Hipersensibilidad de tipo I
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuente	Fatiga
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuente	Hipersensibilidad de tipo I

#### Descripción de algunas reacciones adversas seleccionadas

Neutropenia se ha notificado en el 0.5% (6/1,099) de los pacientes con brivaracetam y en el 0% (0/459) de los pacientes con placebo. Al inicio cuatro de estos sujetos tuvieron un recuento de neutrófilos más bajo, y experimentaron una disminución adicional en el recuento de neutrófilos tras iniciar el tratamiento con brivaracetam. Ninguno de los 6 casos de neutropenia fue grave,

requirió tratamiento específico o condujo a la suspensión de brivaracetam y ninguno tuvo infecciones asociadas.

Se han reportado ideas suicidas en el 0.3% (3/1.099) de los pacientes con brivaracetam y en el 0.7% (3/459) de los pacientes con placebo. En los estudios clínicos a corto plazo de brivaracetam en pacientes con epilepsia, no se reportaron casos de suicidio ni de intento de suicidio, sin embargo, ambos se han reportado en los estudios de extensión de etiqueta abierta.

Durante el desarrollo clínico han sido reportadas reacciones sugestivas de hipersensibilidad inmediata (tipo I) en un pequeño número de pacientes con brivaracetam (9/3022).

Las reacciones adversas con la administración intravenosa fueron generalmente similares a las observadas con la administración oral. La administración intravenosa estuvo asociada con dolor en el lugar de la perfusión en el 2.8% de los pacientes.

#### Estudios de extensión de etiqueta abierta

El perfil de seguridad en los estudios de extensión de etiqueta abierta (hasta ocho años) fue similar a la observada en estudios de corto plazo controlados por placebo.

#### Población pediátrica

Los datos de seguridad de los estudios abiertos en niños desde 1 mes a < 16 años de edad son escasos. Un total de 152 niños (1 mes a < 16 años de edad) fueron tratados con brivaracetam en un estudio farmacocinético y su estudio de seguimiento relacionado. De los datos limitados disponibles, las reacciones adversas emergentes del tratamiento notificadas de forma más frecuente consideradas por el investigador como relacionadas con el medicamento fueron somnolencia (10%), pérdida del apetito (8%), fatiga (5%) y pérdida de peso (5%). El perfil de seguridad fue consistente con el que se conoce en adultos. No hay datos disponibles sobre neuro-desarrollo. Actualmente no hay datos clínicos disponibles en neonatos.

#### Personas de edad avanzada

De las 130 personas de edad avanzada reclutadas en el programa de desarrollo fase 2/3 de brivaracetam (44 con epilepsia), 100 tenían entre 65 - 74 años de edad y 30 entre 75 - 84 años de edad. El perfil de seguridad en pacientes de edad avanzada fue similar al observado en pacientes adultos más jóvenes.

#### Nuevas interacciones

Los estudios de interacción únicamente se han realizado en adultos.

#### Interacciones farmacodinámicas

### Tratamiento concomitante con levetiracetam

En los estudios clínicos, aunque los datos fueron escasos, no se observó beneficio de brivaracetam frente a placebo en pacientes que estaban tomando levetiracetam de forma concomitante. No se observaron problemas de seguridad o tolerabilidad adicionales.

### Interacción con alcohol

En un estudio de interacción farmacocinético y farmacodinámico entre una dosis única de brivaracetam de 200 mg y una perfusión continua de etanol de 0.6 g/L en sujetos sanos, no hubo interacción farmacocinética, pero brivaracetam aproximadamente dobló el efecto del alcohol sobre la función psicomotora, la atención y la memoria. No se recomienda tomar brivaracetam con alcohol.

### Interacciones farmacocinéticas

#### Efectos de otros agentes sobre la farmacocinética de brivaracetam

Datos in vitro sugieren que brivaracetam tiene un potencial de interacción bajo. La principal ruta de eliminación de brivaracetam es por hidrólisis independiente de CYP. Una segunda ruta de eliminación incluye hidroxilación mediada por CYP2C19.

Las concentraciones plasmáticas de brivaracetam pueden aumentar cuando se administra conjuntamente con inhibidores potentes del CYP2C19 (ej. fluconazol, fluvoxamina), pero el riesgo de una interacción mediada por el CYP2C19 clínicamente relevante se considera bajo.

#### Rifampicina

La administración concomitante con el inductor enzimático potente rifampicina (600 mg/día durante 5 días) en sujetos sanos, disminuye el área bajo la curva de concentraciones plasmáticas (ABC) de brivaracetam en un 45%. Los médicos deben considerar un ajuste de la dosis de brivaracetam en pacientes que estén empezando o terminando un tratamiento con rifampicina.

#### Medicamentos antiepilépticos inductores enzimáticos potentes

Las concentraciones plasmáticas de brivaracetam disminuyen cuando se administra conjuntamente con medicamentos antiepilépticos inductores enzimáticos potentes (carbamazepina, fenobarbital, fenitoína) pero no se requiere ajuste de dosis.

#### Otros inductores enzimáticos

Otros inductores enzimáticos potentes (como la Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*)) también pueden disminuir la exposición sistémica de brivaracetam. Por lo tanto, se debe iniciar o finalizar el tratamiento con la hierba de San Juan con precaución.

## Efectos de brivaracetam sobre otros medicamentos

Brivaracetam a dosis de 50 o 150 mg/día no afectó el área bajo la curva (ABC) de midazolam (metabolizado por CYP3A4). El riesgo de interacciones CYP3A4 clínicamente relevantes se considera bajo.

Estudios in vitro han mostrado que brivaracetam no inhibe o inhibe muy poco las isoformas de CYP450 excepto la CYP2C19. Brivaracetam puede aumentar las concentraciones plasmáticas de los medicamentos metabolizados por CYP2C19 (ej. lansoprazol, omeprazol, diazepam). Cuando se ensayó in vitro brivaracetam no indujo el CYP1A1/2 pero indujo moderadamente el CYP3A4 y CYP2B6. No se encontró inducción del CYP3A4 in vivo (ver midazolam más arriba). La inducción del CYP2B6 no se ha investigado in vivo y brivaracetam puede reducir las concentraciones plasmáticas de medicamentos metabolizados por CYP2B6 (ej. efavirenz). In vitro, estudios de interacción para determinar los posibles efectos inhibitorios sobre los transportadores concluyeron que no hubo efectos clínicamente relevantes, excepto por OAT3. In vitro, brivaracetam inhibe OAT3 con la mitad de la concentración máxima inhibitoria 42 veces superior que la  $C_{máx}$  a la dosis clínica más alta. Brivaracetam 200 mg/día puede aumentar las concentraciones plasmáticas de los medicamentos transportados por OAT3.

## Medicamentos antiepilépticos

Las posibles interacciones entre brivaracetam (50 mg/día a 200 mg/día) y otros medicamentos antiepilépticos se investigaron en un análisis conjunto de las concentraciones plasmáticas del medicamento de todos los estudios clínicos fase 2 - 3, en un análisis farmacocinético de la población de los estudios fase 2 - 3 controlados con placebo, y en estudios de interacción farmacológica (para los siguientes medicamentos antiepilépticos: carbamazepina, lamotrigina, fenitoína y topiramato). El efecto de las interacciones sobre las concentraciones plasmáticas se resume en la tabla 1 (aumento se indica como “↑” y disminución como “↓”, área bajo la curva de concentración plasmática frente al tiempo como “ABC” y concentración máxima observada como  $C_{máx}$ ).

Tabla 1: Interacciones farmacocinéticas entre brivaracetam y otros medicamentos antiepilépticos

Medicamentos antiepilépticos administrados de forma conjunta	Influencia de los medicamentos antiepilépticos sobre la concentración plasmática de brivaracetam	Influencia de brivaracetam sobre la concentración plasmática de los medicamentos antiepilépticos
Carbamazepina	ABC 29% ↓ C <sub>máx</sub> 13% ↓ No se requiere ajuste de dosis	Carbamazepina - Ninguna Carbamazepina-epóxido ↑ (Ver más abajo) No se requiere ajuste de dosis.
Clobazam	No hay datos disponibles	Ninguna
Clonazepam	No hay datos disponibles	Ninguna
Lacosamida	No hay datos disponibles	Ninguna
Lamotrigina	Ninguna	Ninguna
Levetiracetam	Ninguna	Ninguna
Oxcarbazepina	Ninguna	Ninguna (derivado monohidroxi, MHD)
Fenobarbital	ABC 19% ↓ No se requiere ajuste de dosis	Ninguna
Fenitoína	ABC 21% ↓ No se requiere ajuste de dosis	Ninguna <sup>a</sup> ABC 20% ↑ <sup>a</sup> C <sub>máx</sub> 20% ↑
Pregabalina	No hay datos disponibles	Ninguna
Topiramato	Ninguna	Ninguna
Ácido valproico	Ninguna	Ninguna
Zonisamida	No hay datos disponibles	Ninguna

<sup>a</sup> de acuerdo a un estudio que implica la administración de una dosis supra terapéutica de brivaracetam de 400 mg/día

Además, los estudios in vitro mostraron que la disposición de brivaracetam no se ve afectada de forma significativa por el cannabidiol.

La relevancia clínica de la interacción con cannabidiol es incierta.

### Carbamazepina

Brivaracetam es un inhibidor moderado reversible de la epóxido hidrolasa lo que conlleva a un aumento de la concentración de carbamazepina epóxido, un metabolito activo de carbamazepina. En estudios clínicos controlados, las concentraciones plasmáticas de carbamazepina epóxido aumentaron una media del 37%, 62% y 98% con una pequeña variabilidad a dosis de brivaracetam de 50 mg/día, 100 mg/día y 200 mg/día respectivamente. No se observaron riesgos de seguridad. No hubo efecto aditivo de brivaracetam y valproato sobre el ABC de carbamazepina epóxido.

### Anticonceptivos orales

La administración concomitante de brivaracetam (100 mg/día) con anticonceptivos orales que contienen etinilestradiol (0.03 mg) y levonorgestrel (0.15 mg) no influyó en la farmacocinética de ninguna de las sustancias. Cuando brivaracetam se administró a una dosis de 400 mg/día (dos veces la dosis diaria máxima recomendada) conjuntamente con un anticonceptivo oral conteniendo etinilestradiol (0.03 mg) y levonorgestrel (0.15 mg), se observó una disminución en las áreas bajo la curva (ABCs) de los estrógenos y la progestina del 27% y 23% respectivamente, sin impacto sobre la supresión de la ovulación. No hubo cambio, en general, en los perfiles de concentración-tiempo de los marcadores endógenos estradiol, progesterona, hormona luteinizante (LH), hormona folículo estimulante (FSH) y globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG).

#### Nueva dosificación/Grupo Etario

#### Posología

El tratamiento con brivaracetam puede iniciarse tanto por administración intravenosa como por administración oral. Cuando se pasa de la administración oral a la intravenosa o viceversa, se debe mantener la dosis diaria total y la frecuencia de administración. Brivaracetam solución inyectable y para perfusión es una alternativa para pacientes en los que la administración oral no es temporalmente viable.

#### Posología en monoterapia o terapia de adición

La dosis de inicio recomendada es 50 mg dos veces al día (100 mg por día). Según la tolerabilidad individual del paciente y la respuesta terapéutica, la dosis se puede ajustar reduciéndola a 25 mg dos veces al día (50 mg por día) o hasta 100 mg dos veces al día (200mg por día).

No hay experiencia en la administración intravenosa de brivaracetam dos veces al día por un período mayor de cuatro días.

#### Dosis olvidadas

Si el paciente se olvida de tomar una o más dosis, se recomienda que tome una única dosis tan pronto como se acuerde y que tome la siguiente dosis a su hora normal por la mañana o por la noche. Esto puede evitar que la concentración plasmática de brivaracetam caiga por debajo del nivel de eficacia y que ocurran crisis repentinas.

#### Suspensión del tratamiento

Si se tiene que suspender el tratamiento con brivaracetam se recomienda hacerlo de forma gradual con reducciones de 50 mg/día semanalmente. Después de 1 semana de tratamiento con 50 mg/día, se recomienda una última semana de tratamiento con una dosis de 20 mg/día.

### Método de Administración

- Bolo intravenoso: Brivaracetam se puede administrar como un bolo intravenoso sin dilución.
- Perfusión intravenosa: Brivaracetam se puede diluir con un diluyente compatible y ser administrado como perfusión intravenosa durante 15 minutos.

Después de la administración intravenosa un sabor amargo puede ser experimentado. Este medicamento no se debe mezclar con otros medicamentos.

La inyección en bolo o la perfusión intravenosa de brivaracetam no han sido estudiadas en condiciones agudas; ej. Estado Epiléptico y por lo tanto no se recomienda para dicha condición.

### Poblaciones Especiales

Pacientes en edad avanzada (a partir de 65 años)

No se requiere ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada. La experiencia clínica en pacientes  $\geq 65$  años es escasa.

### Insuficiencia renal

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal. No se recomienda Brivaracetam en pacientes con enfermedad renal en fase terminal que son tratados con diálisis debido a la falta de datos.

### Insuficiencia hepática

Para todas las etapas de insuficiencia hepática, la dosis inicial recomendada es de 25 mg dos veces al día (50 mg/día) y la dosis máxima recomendada es de 75 mg/día (150 mg/día).

### Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de brivaracetam en menores de 16 años de edad.

**CONCEPTO:** Analizada la información allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que la indicación sustentada como monoterapia no es suficiente dado que está basada fundamentalmente en un modelo de simulación, por lo que se requieren estudios clínicos de eficacia. Así mismo, para sustentar la ampliación de grupo etario la justificación se basa en un estudio farmacocinético y extrapolaciones, así como de seguimiento de seguridad en el grupo de pacientes

entre 4 y 16 años. Por lo anterior, la Sala solicita al interesado información clínica adicional que sustente el uso como agente único en adultos y población pediátrica de 4 a 16 años.

#### 3.4.1.7. BRIVIACT® 25 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Expediente : 20149182  
Radicado : 20221255195  
Fecha : 6/12/2022  
Interesado : Laboratorios Biopas S.A.

Composición:

Cada comprimido recubierto contiene 25 mg de Brivaracetam

Forma farmacéutica: Comprimido recubierto

Indicaciones: (Del Registro)

Brivact está indicado como terapia concomitante en el tratamiento de las crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria en adultos y adolescentes a partir de 16 años de edad con epilepsia

Contraindicaciones: (Del Registro)

Hipersensibilidad al principio activo, a otros derivados de la pirrolidona o a alguno de los excipientes.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Modificación de dosificación/Grupo Etario
- Inserto versión Brivaracetam CCDSc2016-022 + CCDSc2017-005 Monot. + Ind. Ped. US PI+ CCDS v4.0 Lactancia PR296971 + PR278705 (Sobredosis) septiembre 2022allegado mediante radicado 20221255195

- IPP versión Brivaracetam CCDS2016-022 + CCDS2017-005 Monot. + Ind. Ped. US PI+ CCDS v4.0 Lactancia PR296971 + PR278705 (Sobredosis) septiembre 2022 allegada mediante radicado 20221255195

#### Nuevas indicaciones

Briviact está indicado como monoterapia y terapia de adición en el tratamiento de las crisis de inicio focales con o sin generalización secundaria en pacientes con epilepsia de 4 años de edad o mayores.

#### Nuevas precauciones y advertencias

##### Pensamientos y comportamientos suicidas

Se han reportado casos de pensamientos y comportamientos suicidas en pacientes tratados con fármacos antiepilépticos, incluyendo brivaracetam, en diversas indicaciones. Un meta-análisis de estudios clínicos aleatorizados controlados con placebo, con fármacos antiepilépticos también ha demostrado un pequeño incremento en el riesgo de pensamientos y comportamientos suicidas. El mecanismo de este riesgo no se conoce y los datos disponibles no excluyen la posibilidad de un aumento de este tipo de riesgo con brivaracetam.

Los pacientes deben ser monitoreados para detectar signos de pensamientos y comportamientos suicidas y se debe considerar el tratamiento adecuado. Los pacientes (y sus cuidadores) deberán ser advertidos para buscar ayuda médica en caso de que se presenten signos de pensamientos o comportamientos suicidas.

##### Insuficiencia hepática

Los datos clínicos sobre el uso de brivaracetam en pacientes con insuficiencia hepática preexistente son escasos. Se recomienda el ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

##### Intolerancia a la lactosa

Los comprimidos recubiertos de brivaracetam contienen lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

##### Contenido en sodio

Brivaracetam solución oral contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por mL; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

##### Nuevas de reacciones adversas

Página 392 de 727

Acta No. 14 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

## Resumen del perfil de seguridad

En todos los estudios clínicos controlados y no controlados en pacientes con epilepsia, 2,388 sujetos recibieron brivaracetam, de los cuales 1,740 fueron tratados durante  $\geq 6$  meses, 1,363 durante  $\geq 12$  meses, 923 durante  $\geq 24$  meses y 569 durante  $\geq 60$  meses (5 años).

Las reacciones adversas notificadas de forma más frecuente ( $> 10\%$ ) con el tratamiento de brivaracetam fueron: Somnolencia (14.3%) y mareo (11.0%). Fueron normalmente leves a moderadas en intensidad. Somnolencia y fatiga (8.2%) fueron notificadas con una incidencia mayor al aumentar la dosis. Los tipos de reacciones adversas notificados durante los primeros 7 días de tratamiento fueron similares a los notificados durante el periodo de tratamiento total.

La tasa de abandono debido a reacciones adversas fue 3.5%, 3.4% y 4.0% para pacientes aleatorizados a brivaracetam a dosis de 50 mg/día, 100 mg/día y 200 mg/día respectivamente, y 1.7% para pacientes aleatorizados a placebo. Las reacciones adversas que de forma más frecuente condujeron al abandono del tratamiento con brivaracetam fueron mareo (0.8%) y convulsiones (0.8%).

La seguridad de brivaracetam como monoterapia en pacientes de 16 años y mayores con crisis de inicio focal se extrapoló de los estudios controlados de brivaracetam en epilepsia como terapia de adición. Se espera que el uso de brivaracetam para la monoterapia tendría un perfil de reacciones adversas similares al de la terapia de adición.

## Tabla de reacciones adversas

En la siguiente tabla se listan las reacciones adversas que se identificaron con base en la revisión completa de la base de datos de seguridad de estudios clínicos con brivaracetam, según la frecuencia y la clasificación de órganos del sistema MedDRA.

Las frecuencias se definen de la siguiente manera: Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1,000$  a  $< 1/100$ ). Los eventos adversos se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada grupo de frecuencia.

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas en estudios clínicos
Infecciones e infestaciones	Frecuente	Gripe
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Poco frecuente	Neutropenia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuente	Disminución del apetito
Trastornos psiquiátricos	Frecuente	Depresión, ansiedad, insomnio, irritabilidad
	Poco frecuente	Ideas de suicidio, trastorno psicótico, agresividad, agitación
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuente	Mareo, somnolencia
	Frecuente	Convulsión, vértigo
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuente	Infecciones del tracto respiratorio superior, tos
Trastornos gastrointestinales	Frecuente	Náuseas, vómitos, estreñimiento
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuente	Hipersensibilidad de tipo I
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuente	Fatiga
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuente	Hipersensibilidad de tipo I

#### Descripción de algunas reacciones adversas seleccionadas

Neutropenia se ha notificado en el 0.5% (6/1,099) de los pacientes con brivaracetam y en el 0% (0/459) de los pacientes con placebo. Al inicio cuatro de estos sujetos tuvieron un recuento de neutrófilos más bajo, y experimentaron una disminución adicional en el recuento de neutrófilos tras iniciar el tratamiento con brivaracetam. Ninguno de los 6 casos de neutropenia fue grave,

requirió tratamiento específico o condujo a la suspensión de brivaracetam y ninguno tuvo infecciones asociadas.

Se han reportado ideas suicidas en el 0.3% (3/1.099) de los pacientes con brivaracetam y en el 0.7% (3/459) de los pacientes con placebo. En los estudios clínicos a corto plazo de brivaracetam en pacientes con epilepsia, no se reportaron casos de suicidio ni de intento de suicidio, sin embargo, ambos se han reportado en los estudios de extensión de etiqueta abierta. Durante el desarrollo clínico han sido reportadas reacciones sugestivas de hipersensibilidad inmediata (tipo I) en un pequeño número de pacientes con brivaracetam (9/3022).

#### Estudios de extensión de etiqueta abierta

El perfil de seguridad en los estudios de extensión de etiqueta abierta (hasta ocho años) fue similar a la observada en estudios de corto plazo controlados por placebo.

#### Pacientes pediátricos (4 años hasta menores de 16 años)

La seguridad de Briviact se evaluó en dos estudios abiertos, de seguridad y farmacocinéticos en pacientes pediátricos de 4 años y menores de 16 años. En todos los estudios de pacientes pediátricos con crisis de inicio focal, 149 pacientes de 4 años y menores de 16 años recibieron Briviact solución oral o comprimidos recubiertos, de los cuales 107 recibieron Briviact durante al menos 12 meses. Las reacciones adversas informadas en estudios clínicos de pacientes pediátricos de 4 años y menores de 16 años fueron en general similares a las observadas en pacientes adultos. La mayoría de los acontecimientos fueron de intensidad leve o moderada, no fueron graves y no condujeron a la interrupción del fármaco en estudio. Otra reacción adversa notificada en pacientes pediátricos fue hiperactividad psicomotora. Dado que estos son datos no controlados, no se puede concluir la causalidad definitiva.

#### Personas de edad avanzada

De las 130 personas de edad avanzada reclutadas en el programa de desarrollo fase 2/3 de brivaracetam (44 con epilepsia), 100 tenían entre 65 - 74 años de edad y 30 entre 75 - 84 años de edad. El perfil de seguridad en pacientes de edad avanzada fue similar al observado en pacientes adultos más jóvenes.

#### Nuevas interacciones

Los estudios de interacción únicamente se han realizado en adultos.

#### Interacciones farmacodinámicas

#### Tratamiento concomitante con levetiracetam

En los estudios clínicos, aunque los datos fueron escasos, no se observó beneficio de brivaracetam frente a placebo en pacientes que estaban tomando levetiracetam de forma concomitante. No se observaron problemas de seguridad o tolerabilidad adicionales.

#### Interacción con alcohol

En un estudio de interacción farmacocinético y farmacodinámico entre una dosis única de brivaracetam de 200 mg y una perfusión continua de etanol de 0.6 g/L en sujetos sanos, no hubo interacción farmacocinética, pero brivaracetam aproximadamente dobló el efecto del alcohol sobre la función psicomotora, la atención y la memoria. No se recomienda tomar brivaracetam con alcohol.

#### Interacciones farmacocinéticas

##### Efectos de otros agentes sobre la farmacocinética de brivaracetam

Datos in vitro sugieren que brivaracetam tiene un potencial de interacción bajo. La principal ruta de eliminación de brivaracetam es por hidrólisis independiente de CYP. Una segunda ruta de eliminación incluye hidroxilación mediada por CYP2C19.

Las concentraciones plasmáticas de brivaracetam pueden aumentar cuando se administra conjuntamente con inhibidores potentes del CYP2C19 (ej. fluconazol, fluvoxamina), pero el riesgo de una interacción mediada por el CYP2C19 clínicamente relevante se considera bajo.

#### Rifampicina

La administración concomitante con el inductor enzimático potente rifampicina (600 mg/día durante 5 días) en sujetos sanos, disminuye el área bajo la curva de concentraciones plasmáticas (ABC) de brivaracetam en un 45%. Los médicos deben considerar un ajuste de la dosis de brivaracetam en pacientes que estén empezando o terminando un tratamiento con rifampicina.

#### Medicamentos antiepilépticos inductores enzimáticos potentes

Las concentraciones plasmáticas de brivaracetam disminuyen cuando se administra conjuntamente con medicamentos antiepilépticos inductores enzimáticos potentes (carbamazepina, fenobarbital, fenitoína) pero no se requiere ajuste de dosis.

#### Otros inductores enzimáticos

Otros inductores enzimáticos potentes (como la Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*)) también pueden disminuir la exposición sistémica de brivaracetam. Por lo tanto, se debe iniciar o finalizar el tratamiento con la hierba de San Juan con precaución.

#### Efectos de brivaracetam sobre otros medicamentos

Brivaracetam a dosis de 50 o 150 mg/día no afectó el área bajo la curva (ABC) de midazolam (metabolizado por CYP3A4). El riesgo de interacciones CYP3A4 clínicamente relevantes se considera bajo.

Estudios in vitro han mostrado que brivaracetam no inhibe o inhibe muy poco las isoformas de CYP450 excepto la CYP2C19. Brivaracetam puede aumentar las concentraciones plasmáticas de los medicamentos metabolizados por CYP2C19 (ej. lansoprazol, omeprazol, diazepam). Cuando se ensayó in vitro brivaracetam no indujo el CYP1A1/2 pero indujo moderadamente el CYP3A4 y CYP2B6. No se encontró inducción del CYP3A4 in vivo (ver midazolam más arriba). La inducción del CYP2B6 no se ha investigado in vivo y brivaracetam puede reducir las concentraciones plasmáticas de medicamentos metabolizados por CYP2B6 (ej. efavirenz). In vitro, estudios de interacción para determinar los posibles efectos inhibitorios sobre los transportadores concluyeron que no hubo efectos clínicamente relevantes, excepto por OAT3. In vitro, brivaracetam inhibe OAT3 con la mitad de la concentración máxima inhibitoria 42 veces superior que la  $C_{máx}$  a la dosis clínica más alta. Brivaracetam 200 mg/día puede aumentar las concentraciones plasmáticas de los medicamentos transportados por OAT3.

#### Medicamentos antiepilépticos

Las posibles interacciones entre brivaracetam (50 mg/día a 200 mg/día) y otros medicamentos antiepilépticos se investigaron en un análisis conjunto de las concentraciones plasmáticas del medicamento de todos los estudios clínicos fase 2 - 3, en un análisis farmacocinético de la población de los estudios fase 2 - 3 controlados con placebo, y en estudios de interacción farmacológica (para los siguientes medicamentos antiepilépticos: carbamazepina, lamotrigina, fenitoína y topiramato). El efecto de las interacciones sobre las concentraciones plasmáticas se resume en la tabla 1 (aumento se indica como “↑” y disminución como “↓”, área bajo la curva de concentración plasmática frente al tiempo como “ABC” y concentración máxima observada como  $C_{máx}$ ).

Tabla 1: Interacciones farmacocinéticas entre brivaracetam y otros medicamentos antiepilépticos

Medicamentos antiepilépticos administrados de forma conjunta	Influencia de los medicamentos antiepilépticos sobre la concentración plasmática de brivaracetam	Influencia de brivaracetam sobre la concentración plasmática de los medicamentos antiepilépticos
Carbamazepina	ABC 29% ↓ C <sub>máx</sub> 13% ↓ No se requiere ajuste de dosis	Carbamazepina - Ninguna Carbamazepina-epóxido ↑ (Ver más abajo) No se requiere ajuste de dosis.
Clobazam	No hay datos disponibles	Ninguna
Clonazepam	No hay datos disponibles	Ninguna
Lacosamida	No hay datos disponibles	Ninguna
Lamotrigina	Ninguna	Ninguna
Levetiracetam	Ninguna	Ninguna
Oxcarbazepina	Ninguna	Ninguna (derivado monohidroxi, MHD)
Fenobarbital	ABC 19% ↓ No se requiere ajuste de dosis	Ninguna
Fenitoína	ABC 21% ↓ No se requiere ajuste de dosis	Ninguna <sup>a</sup> ABC 20% ↑ <sup>a</sup> C <sub>máx</sub> 20% ↑
Pregabalina	No hay datos disponibles	Ninguna
Topiramato	Ninguna	Ninguna
Ácido valproico	Ninguna	Ninguna
Zonisamida	No hay datos disponibles	Ninguna

<sup>a</sup> de acuerdo a un estudio que implica la administración de una dosis supra terapéutica de brivaracetam de 400 mg/día

Además, los estudios in vitro mostraron que la disposición de brivaracetam no se ve afectada de forma significativa por el cannabidiol.

La relevancia clínica de la interacción con cannabidiol es incierta.

### Carbamazepina

Brivaracetam es un inhibidor moderado reversible de la epóxido hidrolasa lo que conlleva a un aumento de la concentración de carbamazepina epóxido, un metabolito activo de carbamazepina. En estudios clínicos controlados, las concentraciones plasmáticas de carbamazepina epóxido aumentaron una media del 37%, 62% y 98% con una pequeña variabilidad a dosis de brivaracetam de 50 mg/día, 100 mg/día y 200 mg/día respectivamente. No se observaron riesgos de seguridad. No hubo efecto aditivo de brivaracetam y valproato sobre el ABC de carbamazepina epóxido.

### Anticonceptivos orales

La administración concomitante de brivaracetam (100 mg/día) con anticonceptivos orales que contienen etinilestradiol (0.03 mg) y levonorgestrel (0.15 mg) no influyó en la farmacocinética de ninguna de las sustancias. Cuando brivaracetam se administró a una dosis de 400 mg/día (dos veces la dosis diaria máxima recomendada) conjuntamente con un anticonceptivo oral conteniendo etinilestradiol (0.03 mg) y levonorgestrel (0.15 mg), se observó una disminución en las áreas bajo la curva (ABCs) de los estrógenos y la progestina del 27% y 23% respectivamente, sin impacto sobre la supresión de la ovulación. No hubo cambio, en general, en los perfiles de concentración-tiempo de los marcadores endógenos estradiol, progesterona, hormona luteinizante (LH), hormona folículo estimulante (FSH) y globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG).

Nueva dosificación/Grupo Etario

Posología

Información de la Dosificación

Monoterapia o Terapia de Adición

La dosis recomendada para adultos y pacientes pediátricos de 4 años en adelante se incluye en la Tabla 1. En pacientes pediátricos de 4 años y menores de 16 años, el régimen de la dosis recomendada depende del peso corporal y solo se recomienda administrarlo por vía oral. Al iniciar el tratamiento, no se requiere un aumento gradual de la dosis. La dosis debe ajustarse en función de la respuesta clínica y la tolerabilidad.

Tabla 1: Dosis recomendada para adultos y pacientes pediátricos de 4 años en adelante

Edad y Peso Corporal	Dosis Inicial	Dosis de Mantenimiento Mínima y Máxima
Adultos (16 años y mayores)	50 mg dos veces al día (100 mg al día)	25 mg a 100 mg dos veces al día (50 a 200 mg al día)
Pacientes pediátricos con un peso de 50 Kg en adelante	25 mg a 50 mg dos veces al día (50 mg a 100 mg al día)	25 mg a 100 mg dos veces al día (50 a 200 mg al día)
Pacientes pediátricos con un peso de 20 Kg y menor a 50 Kg	0.5 mg/Kg a 1 mg/Kg dos veces al día (1 mg/Kg a 2 mg/Kg al día)	0.5 mg/Kg a 2 mg/Kg dos veces al día (1 mg/Kg a 4 mg/Kg al día)

Pacientes pediátricos con un peso de 11 Kg y menor a 20 Kg	0.5 mg/Kg a 1.25 mg/Kg dos veces al día (1 mg/Kg a 2.5 mg/Kg al día)	0.5 mg/Kg a 2.5 mg/Kg dos veces al día (1 mg/Kg a 5 mg/Kg al día)
--	--	---

En pacientes pediátricos con un peso menor a 50 Kg se recomienda utilizar Briviact Solución Oral.

El uso de brivaracetam no se recomienda en menores de 4 años de edad, dado que su eficacia no se ha establecido todavía en esta población.

#### Dosis olvidadas

Si el paciente se olvida de tomar una o más dosis, se recomienda que tome una única dosis tan pronto como se acuerde y que tome la siguiente dosis a su hora normal por la mañana o por la noche. Esto puede evitar que la concentración plasmática de brivaracetam caiga por debajo del nivel de eficacia y que ocurran crisis repentinas.

#### Suspensión del tratamiento

Si se tiene que suspender el tratamiento con brivaracetam se recomienda hacerlo de forma gradual con reducciones de 50 mg/día semanalmente. Después de 1 semana de tratamiento con 50 mg/día, se recomienda una última semana de tratamiento con una dosis de 20 mg/día.

#### Método de Administración

Los comprimidos recubiertos de brivaracetam deben administrarse por vía oral, enteros, con algo de líquido y pueden tomarse con o sin alimentos. Los comprimidos recubiertos de brivaracetam no deben ser masticados ni triturados.

#### Poblaciones Especiales

##### Pacientes en edad avanzada (a partir de 65 años)

No se requiere ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada. La experiencia clínica en pacientes  $\geq 65$  años es escasa.

##### Insuficiencia renal

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal. No se recomienda Brivaracetam en pacientes con enfermedad renal en fase terminal que son tratados con diálisis debido a la falta de datos.

##### Insuficiencia hepática

Para todas las etapas de insuficiencia hepática, la dosis inicial recomendada para adultos y pacientes pediátricos que pesan 50 Kg o más es de 25 mg dos veces al día (50 mg/día) y la dosis máxima recomendada es de 75 mg dos veces al día (150 mg/día). La dosis inicial recomendada para pacientes pediátricos con insuficiencia hepática que pesen entre 11 Kg y menos de 50 Kg es de 0.5 mg/Kg dos veces al día (1 mg/Kg por día). La dosis máxima para pacientes pediátricos con insuficiencia hepática que pesan entre 20 Kg y menos de 50 Kg es 1.5 mg/Kg dos veces al día (3 mg/Kg por día). La dosis máxima para pacientes pediátricos con insuficiencia hepática que pesen entre 11 Kg y menos de 20 Kg es de 2 mg/Kg dos veces al día (4 mg/Kg por día).

**CONCEPTO:** Analizada la información allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que la indicación sustentada como monoterapia no es suficiente dado que está basada fundamentalmente en un modelo de simulación, por lo que se requieren estudios clínicos de eficacia. Así mismo, para sustentar la ampliación de grupo etario la justificación se basa en un estudio farmacocinético y extrapolaciones, así como de seguimiento de seguridad en el grupo de pacientes entre 4 y 16 años. Por lo anterior, la Sala solicita al interesado información clínica adicional que sustente el uso como agente único en adultos y población pediátrica de 4 a 16 años.

#### 3.4.1.8 BRIVIACT® 50 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Expediente : 20149183  
Radicado : 20221255198  
Fecha : 6/12/2022  
Interesado : Laboratorios Biopas S.A.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 50 mg de Brivaracetam

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: (Del Registro)

Briviact está indicado como terapia concomitante en el tratamiento de las crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria en adultos y adolescentes a partir de 16 años de edad con epilepsia

Contraindicaciones: (Del Registro)

Hipersensibilidad al principio activo, a otros derivados de la pirrolidona o a alguno de los excipientes.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Modificación de dosificación/Grupo Etario
- Inserto versión Brivaracetam CCDS2016-022 + CCDS2017-005 Monot. + Ind. Ped. US PI+ CCDS v4.0 Lactancia PR296971 + PR278705 (Sobredosis) septiembre 2022 allegado mediante radicado 20221255198
- IPP versión Brivaracetam CCDS2016-022 + CCDS2017-005 Monot. + Ind. Ped. US PI+ CCDS v4.0 Lactancia PR296971 + PR278705 (Sobredosis) septiembre 2022 allegada mediante radicado 20221255198

#### Nuevas indicaciones

Briviact está indicado como monoterapia y terapia de adición en el tratamiento de las crisis de inicio focales con o sin generalización secundaria en pacientes con epilepsia de 4 años de edad o mayores.

#### Nuevas precauciones y advertencias

#### Pensamientos y comportamientos suicidas

Se han reportado casos de pensamientos y comportamientos suicidas en pacientes tratados con fármacos antiepilépticos, incluyendo brivaracetam, en diversas indicaciones. Un meta-análisis de estudios clínicos aleatorizados controlados con placebo, con fármacos antiepilépticos también ha demostrado un pequeño incremento en el riesgo de pensamientos y comportamientos suicidas. El mecanismo de este riesgo no se conoce y los datos disponibles no excluyen la posibilidad de un aumento de este tipo de riesgo con brivaracetam.

Los pacientes deben ser monitoreados para detectar signos de pensamientos y comportamientos suicidas y se debe considerar el tratamiento adecuado. Los pacientes (y sus cuidadores) deberán ser advertidos para buscar ayuda médica en caso de que se presenten signos de pensamientos o comportamientos suicidas.

#### Insuficiencia hepática

Página 402 de 727

Acta No. 14 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Los datos clínicos sobre el uso de brivaracetam en pacientes con insuficiencia hepática preexistente son escasos. Se recomienda el ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

#### Intolerancia a la lactosa

Los comprimidos recubiertos de brivaracetam contienen lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

#### Contenido en sodio

Brivaracetam solución oral contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por mL; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

#### Nuevas de reacciones adversas

#### Resumen del perfil de seguridad

En todos los estudios clínicos controlados y no controlados en pacientes con epilepsia, 2,388 sujetos recibieron brivaracetam, de los cuales 1,740 fueron tratados durante  $\geq 6$  meses, 1,363 durante  $\geq 12$  meses, 923 durante  $\geq 24$  meses y 569 durante  $\geq 60$  meses (5 años).

Las reacciones adversas notificadas de forma más frecuente ( $> 10\%$ ) con el tratamiento de brivaracetam fueron: Somnolencia (14.3%) y mareo (11.0%). Fueron normalmente leves a moderadas en intensidad. Somnolencia y fatiga (8.2%) fueron notificadas con una incidencia mayor al aumentar la dosis. Los tipos de reacciones adversas notificados durante los primeros 7 días de tratamiento fueron similares a los notificados durante el periodo de tratamiento total.

La tasa de abandono debido a reacciones adversas fue 3.5%, 3.4% y 4.0% para pacientes aleatorizados a brivaracetam a dosis de 50 mg/día, 100 mg/día y 200 mg/día respectivamente, y 1.7% para pacientes aleatorizados a placebo. Las reacciones adversas que de forma más frecuente condujeron al abandono del tratamiento con brivaracetam fueron mareo (0.8%) y convulsiones (0.8%).

La seguridad de brivaracetam como monoterapia en pacientes de 16 años y mayores con crisis de inicio focal se extrapoló de los estudios controlados de brivaracetam en epilepsia como terapia de adición. Se espera que el uso de brivaracetam para la monoterapia tendría un perfil de reacciones adversas similares al de la terapia de adición.

#### Tabla de reacciones adversas

En la siguiente tabla se listan las reacciones adversas que se identificaron con base en la revisión completa de la base de datos de seguridad de estudios clínicos con brivaracetam, según la frecuencia y la clasificación de órganos del sistema MedDRA.

Las frecuencias se definen de la siguiente manera: Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1,000$  a  $< 1/100$ ). Los eventos adversos se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada grupo de frecuencia.

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas en estudios clínicos
Infecciones e infestaciones	Frecuente	Gripe
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Poco frecuente	Neutropenia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuente	Disminución del apetito
Trastornos psiquiátricos	Frecuente	Depresión, ansiedad, insomnio, irritabilidad
	Poco frecuente	Ideas de suicidio, trastorno psicótico, agresividad, agitación
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuente	Mareo, somnolencia
	Frecuente	Convulsión, vértigo
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuente	Infecciones del tracto respiratorio superior, tos
Trastornos gastrointestinales	Frecuente	Náuseas, vómitos, estreñimiento
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuente	Hipersensibilidad de tipo I
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuente	Fatiga
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuente	Hipersensibilidad de tipo I

## Descripción de algunas reacciones adversas seleccionadas

Neutropenia se ha notificado en el 0.5% (6/1,099) de los pacientes con brivaracetam y en el 0% (0/459) de los pacientes con placebo. Al inicio cuatro de estos sujetos tuvieron un recuento de neutrófilos más bajo, y experimentaron una disminución adicional en el recuento de neutrófilos tras iniciar el tratamiento con brivaracetam. Ninguno de los 6 casos de neutropenia fue grave, requirió tratamiento específico o condujo a la suspensión de brivaracetam y ninguno tuvo infecciones asociadas.

Se han reportado ideas suicidas en el 0.3% (3/1.099) de los pacientes con brivaracetam y en el 0.7% (3/459) de los pacientes con placebo. En los estudios clínicos a corto plazo de brivaracetam en pacientes con epilepsia, no se reportaron casos de suicidio ni de intento de suicidio, sin embargo, ambos se han reportado en los estudios de extensión de etiqueta abierta. Durante el desarrollo clínico han sido reportadas reacciones sugestivas de hipersensibilidad inmediata (tipo I) en un pequeño número de pacientes con brivaracetam (9/3022).

## Estudios de extensión de etiqueta abierta

El perfil de seguridad en los estudios de extensión de etiqueta abierta (hasta ocho años) fue similar a la observada en estudios de corto plazo controlados por placebo.

## Pacientes pediátricos (4 años hasta menores de 16 años)

La seguridad de Briviact se evaluó en dos estudios abiertos, de seguridad y farmacocinéticos en pacientes pediátricos de 4 años y menores de 16 años. En todos los estudios de pacientes pediátricos con crisis de inicio focal, 149 pacientes de 4 años y menores de 16 años recibieron Briviact solución oral o comprimidos recubiertos, de los cuales 107 recibieron Briviact durante al menos 12 meses. Las reacciones adversas informadas en estudios clínicos de pacientes pediátricos de 4 años y menores de 16 años fueron en general similares a las observadas en pacientes adultos. La mayoría de los acontecimientos fueron de intensidad leve o moderada, no fueron graves y no condujeron a la interrupción del fármaco en estudio. Otra reacción adversa notificada en pacientes pediátricos fue hiperactividad psicomotora. Dado que estos son datos no controlados, no se puede concluir la causalidad definitiva.

## Personas de edad avanzada

De las 130 personas de edad avanzada reclutadas en el programa de desarrollo fase 2/3 de brivaracetam (44 con epilepsia), 100 tenían entre 65 - 74 años de edad y 30 entre 75 - 84 años de edad. El perfil de seguridad en pacientes de edad avanzada fue similar al observado en pacientes adultos más jóvenes.

## Nuevas interacciones

Los estudios de interacción únicamente se han realizado en adultos.

Página 405 de 727

Acta No. 14 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

## Interacciones farmacodinámicas

### Tratamiento concomitante con levetiracetam

En los estudios clínicos, aunque los datos fueron escasos, no se observó beneficio de brivaracetam frente a placebo en pacientes que estaban tomando levetiracetam de forma concomitante. No se observaron problemas de seguridad o tolerabilidad adicionales.

### Interacción con alcohol

En un estudio de interacción farmacocinético y farmacodinámico entre una dosis única de brivaracetam de 200 mg y una perfusión continua de etanol de 0.6 g/L en sujetos sanos, no hubo interacción farmacocinética, pero brivaracetam aproximadamente dobló el efecto del alcohol sobre la función psicomotora, la atención y la memoria. No se recomienda tomar brivaracetam con alcohol.

## Interacciones farmacocinéticas

### Efectos de otros agentes sobre la farmacocinética de brivaracetam

Datos in vitro sugieren que brivaracetam tiene un potencial de interacción bajo. La principal ruta de eliminación de brivaracetam es por hidrólisis independiente de CYP. Una segunda ruta de eliminación incluye hidroxilación mediada por CYP2C19.

Las concentraciones plasmáticas de brivaracetam pueden aumentar cuando se administra conjuntamente con inhibidores potentes del CYP2C19 (ej. fluconazol, fluvoxamina), pero el riesgo de una interacción mediada por el CYP2C19 clínicamente relevante se considera bajo.

### Rifampicina

La administración concomitante con el inductor enzimático potente rifampicina (600 mg/día durante 5 días) en sujetos sanos, disminuye el área bajo la curva de concentraciones plasmáticas (ABC) de brivaracetam en un 45%. Los médicos deben considerar un ajuste de la dosis de brivaracetam en pacientes que estén empezando o terminando un tratamiento con rifampicina.

### Medicamentos antiepilépticos inductores enzimáticos potentes

Las concentraciones plasmáticas de brivaracetam disminuyen cuando se administra conjuntamente con medicamentos antiepilépticos inductores enzimáticos potentes (carbamazepina, fenobarbital, fenitoína) pero no se requiere ajuste de dosis.

### Otros inductores enzimáticos

Otros inductores enzimáticos potentes (como la Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*)) también pueden disminuir la exposición sistémica de brivaracetam. Por lo tanto, se debe iniciar o finalizar el tratamiento con la hierba de San Juan con precaución.

#### Efectos de brivaracetam sobre otros medicamentos

Brivaracetam a dosis de 50 o 150 mg/día no afectó el área bajo la curva (ABC) de midazolam (metabolizado por CYP3A4). El riesgo de interacciones CYP3A4 clínicamente relevantes se considera bajo.

Estudios in vitro han mostrado que brivaracetam no inhibe o inhibe muy poco las isoformas de CYP450 excepto la CYP2C19. Brivaracetam puede aumentar las concentraciones plasmáticas de los medicamentos metabolizados por CYP2C19 (ej. lansoprazol, omeprazol, diazepam). Cuando se ensayó in vitro brivaracetam no indujo el CYP1A1/2 pero indujo moderadamente el CYP3A4 y CYP2B6. No se encontró inducción del CYP3A4 in vivo (ver midazolam más arriba). La inducción del CYP2B6 no se ha investigado in vivo y brivaracetam puede reducir las concentraciones plasmáticas de medicamentos metabolizados por CYP2B6 (ej. efavirenz). In vitro, estudios de interacción para determinar los posibles efectos inhibitorios sobre los transportadores concluyeron que no hubo efectos clínicamente relevantes, excepto por OAT3. In vitro, brivaracetam inhibe OAT3 con la mitad de la concentración máxima inhibitoria 42 veces superior que la  $C_{máx}$  a la dosis clínica más alta. Brivaracetam 200 mg/día puede aumentar las concentraciones plasmáticas de los medicamentos transportados por OAT3.

#### Medicamentos antiepilépticos

Las posibles interacciones entre brivaracetam (50 mg/día a 200 mg/día) y otros medicamentos antiepilépticos se investigaron en un análisis conjunto de las concentraciones plasmáticas del medicamento de todos los estudios clínicos fase 2 - 3, en un análisis farmacocinético de la población de los estudios fase 2 - 3 controlados con placebo, y en estudios de interacción farmacológica (para los siguientes medicamentos antiepilépticos: carbamazepina, lamotrigina, fenitoína y topiramato). El efecto de las interacciones sobre las concentraciones plasmáticas se resume en la tabla 1 (aumento se indica como “↑” y disminución como “↓”, área bajo la curva de concentración plasmática frente al tiempo como “ABC” y concentración máxima observada como  $C_{máx}$ ).

Tabla 1: Interacciones farmacocinéticas entre brivaracetam y otros medicamentos antiepilépticos

Medicamentos antiepilépticos administrados de forma conjunta	Influencia de los medicamentos antiepilépticos sobre la concentración plasmática de brivaracetam	Influencia de brivaracetam sobre la concentración plasmática de los medicamentos antiepilépticos
Carbamazepina	ABC 29% ↓ C <sub>máx</sub> 13% ↓ No se requiere ajuste de dosis	Carbamazepina - Ninguna Carbamazepina-epóxido ↑ (Ver más abajo) No se requiere ajuste de dosis.
Clobazam	No hay datos disponibles	Ninguna
Clonazepam	No hay datos disponibles	Ninguna
Lacosamida	No hay datos disponibles	Ninguna
Lamotrigina	Ninguna	Ninguna
Levetiracetam	Ninguna	Ninguna
Oxcarbazepina	Ninguna	Ninguna (derivado monohidroxi, MHD)
Fenobarbital	ABC 19% ↓ No se requiere ajuste de dosis	Ninguna
Fenitoína	ABC 21% ↓ No se requiere ajuste de dosis	Ninguna <sup>a</sup> ABC 20% ↑ <sup>a</sup> C <sub>máx</sub> 20% ↑
Pregabalina	No hay datos disponibles	Ninguna
Topiramato	Ninguna	Ninguna
Ácido valproico	Ninguna	Ninguna
Zonisamida	No hay datos disponibles	Ninguna

<sup>a</sup> de acuerdo a un estudio que implica la administración de una dosis supra terapéutica de brivaracetam de 400 mg/día

Además, los estudios in vitro mostraron que la disposición de brivaracetam no se ve afectada de forma significativa por el cannabidiol.

La relevancia clínica de la interacción con cannabidiol es incierta.

### Carbamazepina

Brivaracetam es un inhibidor moderado reversible de la epóxido hidrolasa lo que conlleva a un aumento de la concentración de carbamazepina epóxido, un metabolito activo de carbamazepina. En estudios clínicos controlados, las concentraciones plasmáticas de carbamazepina epóxido aumentaron una media del 37%, 62% y 98% con una pequeña variabilidad a dosis de brivaracetam de 50 mg/día, 100 mg/día y 200 mg/día respectivamente. No se observaron riesgos de seguridad. No hubo efecto aditivo de brivaracetam y valproato sobre el ABC de carbamazepina epóxido.

### Anticonceptivos orales

La administración concomitante de brivaracetam (100 mg/día) con anticonceptivos orales que contienen etinilestradiol (0.03 mg) y levonorgestrel (0.15 mg) no influyó en la farmacocinética de ninguna de las sustancias. Cuando brivaracetam se administró a una dosis de 400 mg/día (dos veces la dosis diaria máxima recomendada) conjuntamente con un anticonceptivo oral conteniendo etinilestradiol (0.03 mg) y levonorgestrel (0.15 mg), se observó una disminución en las áreas bajo la curva (ABCs) de los estrógenos y la progestina del 27% y 23% respectivamente, sin impacto sobre la supresión de la ovulación. No hubo cambio, en general, en los perfiles de concentración-tiempo de los marcadores endógenos estradiol, progesterona, hormona luteinizante (LH), hormona folículo estimulante (FSH) y globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG).

Nueva dosificación/Grupo Etario

Posología

Información de la Dosificación

Monoterapia o Terapia de Adición

La dosis recomendada para adultos y pacientes pediátricos de 4 años en adelante se incluye en la Tabla 1. En pacientes pediátricos de 4 años y menores de 16 años, el régimen de la dosis recomendada depende del peso corporal y solo se recomienda administrarlo por vía oral. Al iniciar el tratamiento, no se requiere un aumento gradual de la dosis. La dosis debe ajustarse en función de la respuesta clínica y la tolerabilidad.

Tabla 1: Dosis recomendada para adultos y pacientes pediátricos de 4 años en adelante

Edad y Peso Corporal	Dosis Inicial	Dosis de Mantenimiento Mínima y Máxima
Adultos (16 años y mayores)	50 mg dos veces al día (100 mg al día)	25 mg a 100 mg dos veces al día (50 a 200 mg al día)
Pacientes pediátricos con un peso de 50 Kg en adelante	25 mg a 50 mg dos veces al día (50 mg a 100 mg al día)	25 mg a 100 mg dos veces al día (50 a 200 mg al día)
Pacientes pediátricos con un peso de 20 Kg y menor a 50 Kg	0.5 mg/Kg a 1 mg/Kg dos veces al día (1 mg/Kg a 2 mg/Kg al día)	0.5 mg/Kg a 2 mg/Kg dos veces al día (1 mg/Kg a 4 mg/Kg al día)

Pacientes pediátricos con un peso de 11 Kg y menor a 20 Kg	0.5 mg/Kg a 1.25 mg/Kg dos veces al día (1 mg/Kg a 2.5 mg/Kg al día)	0.5 mg/Kg a 2.5 mg/Kg dos veces al día (1 mg/Kg a 5 mg/Kg al día)
--	--	---

En pacientes pediátricos con un peso menor a 50 Kg se recomienda utilizar Briviact Solución Oral.

El uso de brivaracetam no se recomienda en menores de 4 años de edad, dado que su eficacia no se ha establecido todavía en esta población.

#### Dosis olvidadas

Si el paciente se olvida de tomar una o más dosis, se recomienda que tome una única dosis tan pronto como se acuerde y que tome la siguiente dosis a su hora normal por la mañana o por la noche. Esto puede evitar que la concentración plasmática de brivaracetam caiga por debajo del nivel de eficacia y que ocurran crisis repentinas.

#### Suspensión del tratamiento

Si se tiene que suspender el tratamiento con brivaracetam se recomienda hacerlo de forma gradual con reducciones de 50 mg/día semanalmente. Después de 1 semana de tratamiento con 50 mg/día, se recomienda una última semana de tratamiento con una dosis de 20 mg/día.

#### Método de Administración

Los comprimidos recubiertos de brivaracetam deben administrarse por vía oral, enteros, con algo de líquido y pueden tomarse con o sin alimentos. Los comprimidos recubiertos de brivaracetam no deben ser masticados ni triturados.

#### Poblaciones Especiales

##### Pacientes en edad avanzada (a partir de 65 años)

No se requiere ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada. La experiencia clínica en pacientes  $\geq 65$  años es escasa.

##### Insuficiencia renal

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal. No se recomienda Brivaracetam en pacientes con enfermedad renal en fase terminal que son tratados con diálisis debido a la falta de datos.

##### Insuficiencia hepática

Para todas las etapas de insuficiencia hepática, la dosis inicial recomendada para adultos y pacientes pediátricos que pesan 50 Kg o más es de 25 mg dos veces al día (50 mg/día) y la dosis máxima recomendada es de 75 mg dos veces al día (150 mg/día). La dosis inicial recomendada para pacientes pediátricos con insuficiencia hepática que pesen entre 11 Kg y menos de 50 Kg es de 0.5 mg/Kg dos veces al día (1 mg/Kg por día). La dosis máxima para pacientes pediátricos con insuficiencia hepática que pesan entre 20 Kg y menos de 50 Kg es 1.5 mg/Kg dos veces al día (3 mg/Kg por día). La dosis máxima para pacientes pediátricos con insuficiencia hepática que pesen entre 11 Kg y menos de 20 Kg es de 2 mg/Kg dos veces al día (4 mg/Kg por día).

**CONCEPTO:** Analizada la información allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que la indicación sustentada como monoterapia no es suficiente dado que está basada fundamentalmente en un modelo de simulación, por lo que se requieren estudios clínicos de eficacia. Así mismo, para sustentar la ampliación de grupo etario la justificación se basa en un estudio farmacocinético y extrapolaciones, así como de seguimiento de seguridad en el grupo de pacientes entre 4 y 16 años. Por lo anterior, la Sala solicita al interesado información clínica adicional que sustente el uso como agente único en adultos y población pediátrica de 4 a 16 años.

#### 3.4.1.9. BRIVIACT® 100 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Expediente : 20149185  
Radicado : 20221255200  
Fecha : 6/12/2022  
Interesado : Laboratorios Biopas S.A.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 100 mg de Brivaracetam

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: (Del Registro)

Briviact está indicado como terapia concomitante en el tratamiento de las crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria en adultos y adolescentes a partir de 16 años de edad con epilepsia

Página 411 de 727

Acta No. 14 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Contraindicaciones: (Del Registro)

Hipersensibilidad al principio activo, a otros derivados de la pirrolidona o a alguno de los excipientes.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Modificación de dosificación/Grupo Etario
- Inserto versión Brivaracetam CCDS2016-022 + CCDS2017-005 Monot. + Ind. Ped. US PI+ CCDS v4.0 Lactancia PR296971 + PR278705 (Sobredosis) septiembre 2022 allegado mediante radicado 20221255200
- IPP versión Brivaracetam CCDS2016-022 + CCDS2017-005 Monot. + Ind. Ped. US PI+ CCDS v4.0 Lactancia PR296971 + PR278705 (Sobredosis) septiembre 2022 allegada mediante radicado 20221255200

Nuevas indicaciones

Briviact está indicado como monoterapia y terapia de adición en el tratamiento de las crisis de inicio focales con o sin generalización secundaria en pacientes con epilepsia de 4 años de edad o mayores.

Nuevas precauciones y advertencias

Pensamientos y comportamientos suicidas

Se han reportado casos de pensamientos y comportamientos suicidas en pacientes tratados con fármacos antiepilépticos, incluyendo brivaracetam, en diversas indicaciones. Un meta-análisis de estudios clínicos aleatorizados controlados con placebo, con fármacos antiepilépticos también ha demostrado un pequeño incremento en el riesgo de pensamientos y comportamientos suicidas. El mecanismo de este riesgo no se conoce y los datos disponibles no excluyen la posibilidad de un aumento de este tipo de riesgo con brivaracetam.

Los pacientes deben ser monitoreados para detectar signos de pensamientos y comportamientos suicidas y se debe considerar el tratamiento adecuado. Los pacientes (y sus cuidadores) deberán ser advertidos para buscar ayuda médica en caso de que se presenten signos de pensamientos o comportamientos suicidas.

Página 412 de 727

Acta No. 14 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

### Insuficiencia hepática

Los datos clínicos sobre el uso de brivaracetam en pacientes con insuficiencia hepática preexistente son escasos. Se recomienda el ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

### Intolerancia a la lactosa

Los comprimidos recubiertos de brivaracetam contienen lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

### Contenido en sodio

Brivaracetam solución oral contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por mL; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

### Nuevas de reacciones adversas

### Resumen del perfil de seguridad

En todos los estudios clínicos controlados y no controlados en pacientes con epilepsia, 2,388 sujetos recibieron brivaracetam, de los cuales 1,740 fueron tratados durante  $\geq 6$  meses, 1,363 durante  $\geq 12$  meses, 923 durante  $\geq 24$  meses y 569 durante  $\geq 60$  meses (5 años).

Las reacciones adversas notificadas de forma más frecuente ( $> 10\%$ ) con el tratamiento de brivaracetam fueron: Somnolencia (14.3%) y mareo (11.0%). Fueron normalmente leves a moderadas en intensidad. Somnolencia y fatiga (8.2%) fueron notificadas con una incidencia mayor al aumentar la dosis. Los tipos de reacciones adversas notificados durante los primeros 7 días de tratamiento fueron similares a los notificados durante el periodo de tratamiento total.

La tasa de abandono debido a reacciones adversas fue 3.5%, 3.4% y 4.0% para pacientes aleatorizados a brivaracetam a dosis de 50 mg/día, 100 mg/día y 200 mg/día respectivamente, y 1.7% para pacientes aleatorizados a placebo. Las reacciones adversas que de forma más frecuente condujeron al abandono del tratamiento con brivaracetam fueron mareo (0.8%) y convulsiones (0.8%).

La seguridad de brivaracetam como monoterapia en pacientes de 16 años y mayores con crisis de inicio focal se extrapola de los estudios controlados de brivaracetam en epilepsia como terapia de adición. Se espera que el uso de brivaracetam para la monoterapia tendría un perfil de reacciones adversas similares al de la terapia de adición.

### Tabla de reacciones adversas

En la siguiente tabla se listan las reacciones adversas que se identificaron con base en la revisión completa de la base de datos de seguridad de estudios clínicos con brivaracetam, según la frecuencia y la clasificación de órganos del sistema MedDRA.

Las frecuencias se definen de la siguiente manera: Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1,000$  a  $< 1/100$ ). Los eventos adversos se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada grupo de frecuencia.

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas en estudios clínicos
Infecciones e infestaciones	Frecuente	Gripe
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Poco frecuente	Neutropenia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuente	Disminución del apetito
Trastornos psiquiátricos	Frecuente	Depresión, ansiedad, insomnio, irritabilidad
	Poco frecuente	Ideas de suicidio, trastorno psicótico, agresividad, agitación
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuente	Mareo, somnolencia
	Frecuente	Convulsión, vértigo
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuente	Infecciones del tracto respiratorio superior, tos
Trastornos gastrointestinales	Frecuente	Náuseas, vómitos, estreñimiento
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuente	Hipersensibilidad de tipo I
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuente	Fatiga
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuente	Hipersensibilidad de tipo I

## Descripción de algunas reacciones adversas seleccionadas

Neutropenia se ha notificado en el 0.5% (6/1,099) de los pacientes con brivaracetam y en el 0% (0/459) de los pacientes con placebo. Al inicio cuatro de estos sujetos tuvieron un recuento de neutrófilos más bajo, y experimentaron una disminución adicional en el recuento de neutrófilos tras iniciar el tratamiento con brivaracetam. Ninguno de los 6 casos de neutropenia fue grave, requirió tratamiento específico o condujo a la suspensión de brivaracetam y ninguno tuvo infecciones asociadas.

Se han reportado ideas suicidas en el 0.3% (3/1.099) de los pacientes con brivaracetam y en el 0.7% (3/459) de los pacientes con placebo. En los estudios clínicos a corto plazo de brivaracetam en pacientes con epilepsia, no se reportaron casos de suicidio ni de intento de suicidio, sin embargo, ambos se han reportado en los estudios de extensión de etiqueta abierta. Durante el desarrollo clínico han sido reportadas reacciones sugestivas de hipersensibilidad inmediata (tipo I) en un pequeño número de pacientes con brivaracetam (9/3022).

## Estudios de extensión de etiqueta abierta

El perfil de seguridad en los estudios de extensión de etiqueta abierta (hasta ocho años) fue similar a la observada en estudios de corto plazo controlados por placebo.

## Pacientes pediátricos (4 años hasta menores de 16 años)

La seguridad de Briviact se evaluó en dos estudios abiertos, de seguridad y farmacocinéticos en pacientes pediátricos de 4 años y menores de 16 años. En todos los estudios de pacientes pediátricos con crisis de inicio focal, 149 pacientes de 4 años y menores de 16 años recibieron Briviact solución oral o comprimidos recubiertos, de los cuales 107 recibieron Briviact durante al menos 12 meses. Las reacciones adversas informadas en estudios clínicos de pacientes pediátricos de 4 años y menores de 16 años fueron en general similares a las observadas en pacientes adultos. La mayoría de los acontecimientos fueron de intensidad leve o moderada, no fueron graves y no condujeron a la interrupción del fármaco en estudio. Otra reacción adversa notificada en pacientes pediátricos fue hiperactividad psicomotora. Dado que estos son datos no controlados, no se puede concluir la causalidad definitiva.

## Personas de edad avanzada

De las 130 personas de edad avanzada reclutadas en el programa de desarrollo fase 2/3 de brivaracetam (44 con epilepsia), 100 tenían entre 65 - 74 años de edad y 30 entre 75 - 84 años de edad. El perfil de seguridad en pacientes de edad avanzada fue similar al observado en pacientes adultos más jóvenes.

## Nuevas interacciones

Los estudios de interacción únicamente se han realizado en adultos.

## Interacciones farmacodinámicas

### Tratamiento concomitante con levetiracetam

En los estudios clínicos, aunque los datos fueron escasos, no se observó beneficio de brivaracetam frente a placebo en pacientes que estaban tomando levetiracetam de forma concomitante. No se observaron problemas de seguridad o tolerabilidad adicionales.

### Interacción con alcohol

En un estudio de interacción farmacocinético y farmacodinámico entre una dosis única de brivaracetam de 200 mg y una perfusión continua de etanol de 0.6 g/L en sujetos sanos, no hubo interacción farmacocinética, pero brivaracetam aproximadamente dobló el efecto del alcohol sobre la función psicomotora, la atención y la memoria. No se recomienda tomar brivaracetam con alcohol.

## Interacciones farmacocinéticas

### Efectos de otros agentes sobre la farmacocinética de brivaracetam

Datos in vitro sugieren que brivaracetam tiene un potencial de interacción bajo. La principal ruta de eliminación de brivaracetam es por hidrólisis independiente de CYP. Una segunda ruta de eliminación incluye hidroxilación mediada por CYP2C19.

Las concentraciones plasmáticas de brivaracetam pueden aumentar cuando se administra conjuntamente con inhibidores potentes del CYP2C19 (ej. fluconazol, fluvoxamina), pero el riesgo de una interacción mediada por el CYP2C19 clínicamente relevante se considera bajo.

### Rifampicina

La administración concomitante con el inductor enzimático potente rifampicina (600 mg/día durante 5 días) en sujetos sanos, disminuye el área bajo la curva de concentraciones plasmáticas (ABC) de brivaracetam en un 45%. Los médicos deben considerar un ajuste de la dosis de brivaracetam en pacientes que estén empezando o terminando un tratamiento con rifampicina.

### Medicamentos antiepilépticos inductores enzimáticos potentes

Las concentraciones plasmáticas de brivaracetam disminuyen cuando se administra conjuntamente con medicamentos antiepilépticos inductores enzimáticos potentes (carbamazepina, fenobarbital, fenitoína) pero no se requiere ajuste de dosis.

### Otros inductores enzimáticos

Otros inductores enzimáticos potentes (como la Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*)) también pueden disminuir la exposición sistémica de brivaracetam. Por lo tanto, se debe iniciar o finalizar el tratamiento con la hierba de San Juan con precaución.

#### Efectos de brivaracetam sobre otros medicamentos

Brivaracetam a dosis de 50 o 150 mg/día no afectó el área bajo la curva (ABC) de midazolam (metabolizado por CYP3A4). El riesgo de interacciones CYP3A4 clínicamente relevantes se considera bajo.

Estudios in vitro han mostrado que brivaracetam no inhibe o inhibe muy poco las isoformas de CYP450 excepto la CYP2C19. Brivaracetam puede aumentar las concentraciones plasmáticas de los medicamentos metabolizados por CYP2C19 (ej. lansoprazol, omeprazol, diazepam). Cuando se ensayó in vitro brivaracetam no indujo el CYP1A1/2 pero indujo moderadamente el CYP3A4 y CYP2B6. No se encontró inducción del CYP3A4 in vivo (ver midazolam más arriba). La inducción del CYP2B6 no se ha investigado in vivo y brivaracetam puede reducir las concentraciones plasmáticas de medicamentos metabolizados por CYP2B6 (ej. efavirenz). In vitro, estudios de interacción para determinar los posibles efectos inhibitorios sobre los transportadores concluyeron que no hubo efectos clínicamente relevantes, excepto por OAT3. In vitro, brivaracetam inhibe OAT3 con la mitad de la concentración máxima inhibitoria 42 veces superior que la  $C_{m\acute{a}x}$  a la dosis clínica más alta. Brivaracetam 200 mg/día puede aumentar las concentraciones plasmáticas de los medicamentos transportados por OAT3.

#### Medicamentos antiepilépticos

Las posibles interacciones entre brivaracetam (50 mg/día a 200 mg/día) y otros medicamentos antiepilépticos se investigaron en un análisis conjunto de las concentraciones plasmáticas del medicamento de todos los estudios clínicos fase 2 - 3, en un análisis farmacocinético de la población de los estudios fase 2 - 3 controlados con placebo, y en estudios de interacción farmacológica (para los siguientes medicamentos antiepilépticos: carbamazepina, lamotrigina, fenitoína y topiramato). El efecto de las interacciones sobre las concentraciones plasmáticas se resume en la tabla 1 (aumento se indica como “↑” y disminución como “↓”, área bajo la curva de concentración plasmática frente al tiempo como “ABC” y concentración máxima observada como  $C_{m\acute{a}x}$ ).

Tabla 1: Interacciones farmacocinéticas entre brivaracetam y otros medicamentos antiepilépticos

Medicamentos antiepilépticos administrados de forma conjunta	Influencia de los medicamentos antiepilépticos sobre la concentración plasmática de brivaracetam	Influencia de brivaracetam sobre la concentración plasmática de los medicamentos antiepilépticos
Carbamazepina	ABC 29% ↓ C <sub>máx</sub> 13% ↓ No se requiere ajuste de dosis	Carbamazepina - Ninguna Carbamazepina-epóxido ↑ (Ver más abajo) No se requiere ajuste de dosis.
Clobazam	No hay datos disponibles	Ninguna
Clonazepam	No hay datos disponibles	Ninguna
Lacosamida	No hay datos disponibles	Ninguna
Lamotrigina	Ninguna	Ninguna
Levetiracetam	Ninguna	Ninguna
Oxcarbazepina	Ninguna	Ninguna (derivado monohidroxi, MHD)
Fenobarbital	ABC 19% ↓ No se requiere ajuste de dosis	Ninguna
Fenitoína	ABC 21% ↓ No se requiere ajuste de dosis	Ninguna <sup>a</sup> ABC 20% ↑ <sup>a</sup> C <sub>máx</sub> 20% ↑
Pregabalina	No hay datos disponibles	Ninguna
Topiramato	Ninguna	Ninguna
Ácido valproico	Ninguna	Ninguna
Zonisamida	No hay datos disponibles	Ninguna

<sup>a</sup> de acuerdo a un estudio que implica la administración de una dosis supra terapéutica de brivaracetam de 400 mg/día

Además, los estudios in vitro mostraron que la disposición de brivaracetam no se ve afectada de forma significativa por el cannabidiol.

La relevancia clínica de la interacción con cannabidiol es incierta.

### Carbamazepina

Brivaracetam es un inhibidor moderado reversible de la epóxido hidrolasa lo que conlleva a un aumento de la concentración de carbamazepina epóxido, un metabolito activo de carbamazepina. En estudios clínicos controlados, las concentraciones plasmáticas de carbamazepina epóxido aumentaron una media del 37%, 62% y 98% con una pequeña variabilidad a dosis de brivaracetam de 50 mg/día, 100 mg/día y 200 mg/día respectivamente. No se observaron riesgos de seguridad. No hubo efecto aditivo de brivaracetam y valproato sobre el ABC de carbamazepina epóxido.

### Anticonceptivos orales

La administración concomitante de brivaracetam (100 mg/día) con anticonceptivos orales que contienen etinilestradiol (0.03 mg) y levonorgestrel (0.15 mg) no influyó en la farmacocinética de ninguna de las sustancias. Cuando brivaracetam se administró a una dosis de 400 mg/día (dos veces la dosis diaria máxima recomendada) conjuntamente con un anticonceptivo oral conteniendo etinilestradiol (0.03 mg) y levonorgestrel (0.15 mg), se observó una disminución en las áreas bajo la curva (ABCs) de los estrógenos y la progestina del 27% y 23% respectivamente, sin impacto sobre la supresión de la ovulación. No hubo cambio, en general, en los perfiles de concentración-tiempo de los marcadores endógenos estradiol, progesterona, hormona luteinizante (LH), hormona folículo estimulante (FSH) y globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG).

Nueva dosificación/Grupo Etario

Posología

Información de la Dosificación

Monoterapia o Terapia de Adición

La dosis recomendada para adultos y pacientes pediátricos de 4 años en adelante se incluye en la Tabla 1. En pacientes pediátricos de 4 años y menores de 16 años, el régimen de la dosis recomendada depende del peso corporal y solo se recomienda administrarlo por vía oral. Al iniciar el tratamiento, no se requiere un aumento gradual de la dosis. La dosis debe ajustarse en función de la respuesta clínica y la tolerabilidad.

Tabla 1: Dosis recomendada para adultos y pacientes pediátricos de 4 años en adelante

Edad y Peso Corporal	Dosis Inicial	Dosis de Mantenimiento Mínima y Máxima
Adultos (16 años y mayores)	50 mg dos veces al día (100 mg al día)	25 mg a 100 mg dos veces al día (50 a 200 mg al día)
Pacientes pediátricos con un peso de 50 Kg en adelante	25 mg a 50 mg dos veces al día (50 mg a 100 mg al día)	25 mg a 100 mg dos veces al día (50 a 200 mg al día)
Pacientes pediátricos con un peso de 20 Kg y menor a 50 Kg	0.5 mg/Kg a 1 mg/Kg dos veces al día (1 mg/Kg a 2 mg/Kg al día)	0.5 mg/Kg a 2 mg/Kg dos veces al día (1 mg/Kg a 4 mg/Kg al día)

Pacientes pediátricos con un peso de 11 Kg y menor a 20 Kg	0.5 mg/Kg a 1.25 mg/Kg dos veces al día (1 mg/Kg a 2.5 mg/Kg al día)	0.5 mg/Kg a 2.5 mg/Kg dos veces al día (1 mg/Kg a 5 mg/Kg al día)
--	--	---

En pacientes pediátricos con un peso menor a 50 Kg se recomienda utilizar Briviact Solución Oral.

El uso de brivaracetam no se recomienda en menores de 4 años de edad, dado que su eficacia no se ha establecido todavía en esta población.

#### Dosis olvidadas

Si el paciente se olvida de tomar una o más dosis, se recomienda que tome una única dosis tan pronto como se acuerde y que tome la siguiente dosis a su hora normal por la mañana o por la noche. Esto puede evitar que la concentración plasmática de brivaracetam caiga por debajo del nivel de eficacia y que ocurran crisis repentinas.

#### Suspensión del tratamiento

Si se tiene que suspender el tratamiento con brivaracetam se recomienda hacerlo de forma gradual con reducciones de 50 mg/día semanalmente. Después de 1 semana de tratamiento con 50 mg/día, se recomienda una última semana de tratamiento con una dosis de 20 mg/día.

#### Método de Administración

Los comprimidos recubiertos de brivaracetam deben administrarse por vía oral, enteros, con algo de líquido y pueden tomarse con o sin alimentos. Los comprimidos recubiertos de brivaracetam no deben ser masticados ni triturados.

#### Poblaciones Especiales

##### Pacientes en edad avanzada (a partir de 65 años)

No se requiere ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada. La experiencia clínica en pacientes  $\geq 65$  años es escasa.

##### Insuficiencia renal

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal. No se recomienda Brivaracetam en pacientes con enfermedad renal en fase terminal que son tratados con diálisis debido a la falta de datos.

##### Insuficiencia hepática

Para todas las etapas de insuficiencia hepática, la dosis inicial recomendada para adultos y pacientes pediátricos que pesan 50 Kg o más es de 25 mg dos veces al día (50 mg/día) y la dosis máxima recomendada es de 75 mg dos veces al día (150 mg/día). La dosis inicial recomendada para pacientes pediátricos con insuficiencia hepática que pesen entre 11 Kg y menos de 50 Kg es de 0.5 mg/Kg dos veces al día (1 mg/Kg por día). La dosis máxima para pacientes pediátricos con insuficiencia hepática que pesan entre 20 Kg y menos de 50 Kg es 1.5 mg/Kg dos veces al día (3 mg/Kg por día). La dosis máxima para pacientes pediátricos con insuficiencia hepática que pesen entre 11 Kg y menos de 20 Kg es de 2 mg/Kg dos veces al día (4 mg/Kg por día).

**CONCEPTO:** Analizada la información allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que la indicación sustentada como monoterapia no es suficiente dado que está basada fundamentalmente en un modelo de simulación, por lo que se requieren estudios clínicos de eficacia. Así mismo, para sustentar la ampliación de grupo etario la justificación se basa en un estudio farmacocinético y extrapolaciones, así como de seguimiento de seguridad en el grupo de pacientes entre 4 y 16 años. Por lo anterior, la Sala solicita al interesado información clínica adicional que sustente el uso como agente único en adultos y población pediátrica de 4 a 16 años.

#### 3.4.1.10. LYNPARZA® 100 mg

Expediente : 20142204  
Radicado : 20221264011  
Fecha : 15/12/2022  
Interesado : Astrazeneca Colombia S.A.S.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 100 mg de Olaparib

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: (Del Registro)

Cáncer de ovario

- El tratamiento de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer avanzado de ovario epitelial de alto grado, de trompa de falopio, o peritoneal primario, con mutación brca, recientemente diagnosticado, que están en respuesta (respuesta completa o respuesta parcial) a quimioterapia de primera línea basada en platino.

- El tratamiento de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer ovárico de alto grado en recaída platino-sensible con mutación brca (incluyendo trompa de falopio o primario peritoneal) quienes están respondiendo (respuesta completa o parcial) a quimioterapia basada en platino.

#### Cáncer de seno

- El tratamiento de pacientes adultas con cáncer metastásico de seno con mutación de la línea germinal brca 1/2 her2-negativo con ecog0-1 que hayan sido tratadas previamente con antraciclina y taxano.

cáncer de próstata

- El tratamiento de pacientes adultos con cáncer de próstata metastásico, resistente a castración y mutaciones en los genes de reparación de recombinación homóloga (línea germinal y/osomática) quienes han progresado después del tratamiento con agentes hormonales de nueva generación.

#### Contraindicaciones: (Del Registro)

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. lactancia durante el tratamiento y 1 mes después de la última dosis.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de precauciones y advertencias
- 
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto Versión Doc ID-005043640 v1.0 allegada mediante radicado 20221264011
- IPP Clave 4-2022 Doc ID-004917557 v2.0 allegada mediante radicado 20221264011

#### Nuevas indicaciones

#### Cáncer de ovario

Lynparza está indicado como monoterapia para:

Página 422 de 727

Acta No. 14 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- el tratamiento de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer avanzado de ovario epitelial de alto grado, de trompa de Falopio, o peritoneal primario, con mutación BRCA, recientemente diagnosticado, que están en respuesta (respuesta completa o respuesta parcial) a quimioterapia de primera línea basada en platino.

- el tratamiento de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer ovárico de alto grado en recaída platino-sensible con mutación BRCA (incluyendo trompa de Falopio o primario peritoneal) quienes están respondiendo (respuesta completa o parcial) a quimioterapia basada en platino.

Lynparza en combinación con bevacizumab está indicado para:

- el tratamiento de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer avanzado de ovario epitelial de alto grado, de trompa de Falopio, o peritoneal primario que están en respuesta (respuesta completa o respuesta parcial) a quimioterapia de primera línea basada en platino en combinación con bevacizumab.

#### Cáncer de mama

Lynparza está indicado como monoterapia para:

- El tratamiento de pacientes adultas con cáncer metastásico de mama con mutación de la línea germinal BRCA 1/2 HER2-negativo con ECOG 0-1 que hayan sido tratadas previamente con antraciclina y taxano.
- El tratamiento adyuvante de pacientes adultos con cáncer de mama temprano de alto riesgo, HER2 negativo con mutación BRCA, que hayan sido tratadas previamente con quimioterapia adyuvante o neoadyuvante.

#### Adenocarcinoma de páncreas:

Lynparza está indicado como monoterapia para:

- El tratamiento de mantenimiento del adenocarcinoma metastásico de páncreas con mutación de la línea germinal BRCA en pacientes adultos en quienes la enfermedad no ha progresado durante el tratamiento de primera línea con quimioterapia basada en platino

#### Cáncer de próstata

Lynparza está indicado como monoterapia para:

- El tratamiento de pacientes adultos con cáncer de próstata metastásico, resistente a castración y mutaciones en los genes de la vía de reparación por recombinación homóloga (línea germinal y/o somática) quienes han progresado después del tratamiento con agentes hormonales de nueva generación.

Lynparza en combinación con abiraterona y prednisona o prednisolona está indicado para:

El tratamiento de pacientes adultos con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración.

Nuevas precauciones y advertencias

Toxicidad hematológica

Se ha reportado toxicidad hematológica en pacientes tratados con Lynparza, incluyendo diagnósticos clínicos y/o hallazgos de laboratorio de anemia, neutropenia, trombocitopenia y linfopenia generalmente leve o moderada (grado 1 o 2 CTCAE). Los pacientes no deben iniciar tratamiento con Lynparza hasta que se hayan recuperado de la toxicidad hematológica causada por tratamiento anticanceroso previo (los niveles de hemoglobina, plaquetas y neutrófilo deben ser  $\leq$  grado 1 CTCAE). Se recomienda un examen inicial, seguido por monitoreo mensual de cuadro hemático completo por los primeros 12 meses de tratamiento y periódicamente después de este tiempo, monitorear para detectar cambios clínicamente significativos en cualquier parámetro durante el tratamiento.

Si una paciente desarrolla toxicidad hematológica severa o dependencia de transfusión sanguínea, se debe interrumpir el tratamiento con Lynparza e iniciar pruebas hematológicas apropiadas. Si los parámetros sanguíneos permanecen clínicamente anormales después de 4 semanas de interrupción de la dosis de Lynparza, se recomienda análisis de la médula ósea y/o análisis citogenético sanguíneo.

Síndrome mielodisplásico /Leucemia mieloide aguda

La incidencia de SMD/LMA en pacientes tratadas en estudios clínicos con monoterapia con Lynparza, incluyendo seguimiento a largo plazo, fue  $<1.5\%$  con mayor incidencia en pacientes con cáncer de ovario recidivante sensible al platino BRCAm que habían recibido al menos dos líneas previas de quimioterapia con platino y fueron seguidos durante 5 años. La mayoría de eventos tuvieron un desenlace mortal. La duración de la terapia con Lynparza en pacientes que desarrollaron SMD/LMA varió de  $<$  de 6 meses a  $>$  de 4 años. Todos los pacientes tenían factores contribuyentes potenciales para el desarrollo de SMD/LMA, habiendo recibido quimioterapia previa con agentes a base de platino. Muchas también habían recibido otros tratamientos lesivos del DNA. La mayoría de reportes fueron de portadoras de mutación de la línea germinal BRCA (gBRCAm) y algunas de los pacientes tenían una historia de más de una enfermedad maligna primaria o de displasia de médula ósea. Si se confirma SMD y/o LMA durante el tratamiento con Lynparza, se recomienda discontinuar Lynparza y ofrecer tratamiento apropiado a la paciente.

### Tromboembolismo Venoso

Se han producido eventos tromboembólicos venosos, incluida la embolia pulmonar, en pacientes tratados con Lynparza que no tenían historial clínico previo. Se observó una mayor incidencia en pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración metastásico, que también recibieron terapia de privación de andrógenos, en comparación con otras indicaciones aprobadas. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de trombosis venosa y embolia pulmonar, y tratarlos con el protocolo médicamente apropiado.

### Neumonitis

Se ha reportado neumonitis en <1.0% de pacientes tratadas con monoterapia con Lynparza en estudios clínicos. Los informes de neumonitis no tenían un patrón clínico consistente y eran desorientadores debido a varios factores predisponentes (cáncer y/o metástasis en los pulmones, enfermedad pulmonar subyacente, historia de tabaquismo, y/o quimioterapia y radioterapia previa). Cuando se ha usado Lynparza en estudios clínicos, en combinación con otros tratamientos, se han producido eventos con un desenlace mortal. Si los pacientes presentan síntomas nuevos o empeoramiento de síntomas respiratorios tales como disnea, tos y fiebre, o se observa un hallazgo radiológico anormal, se debe interrumpir el tratamiento con Lynparza e iniciar pronto una investigación. Si se confirma neumonitis, se debe descontinuar el tratamiento con Lynparza y ofrecer tratamiento apropiado a la paciente.

### Toxicidad embriofetal

Con base en su mecanismo de acción (inhibición de PARP), Lynparza podría causar daño fetal al administrarlo a una mujer embarazada. Estudios no clínicos en ratas han mostrado que olaparib causa efectos adversos sobre la supervivencia embriofetal e induce malformaciones fetales importantes a exposiciones inferiores a las esperadas a la dosis humana recomendada de 300 mg dos veces al día.

Lynparza no debe ser tomado durante el embarazo. Si la paciente queda embarazada mientras esté tomando este fármaco, debe recibir información sobre el riesgo potencial para el feto. Se debe recomendar a las mujeres en edad reproductiva que deben usar anticoncepción efectiva durante el tratamiento con Lynparza y por un mes después de recibir la última dosis de Lynparza. Se debe recomendar a los pacientes de sexo masculino y sus compañeras mujeres en edad reproductiva que deben usar anticoncepción efectiva durante el tratamiento con Lynparza y por 3 meses después de recibir la última dosis de Lynparza .

### Lactancia materna

No se ha estudiado la excreción de olaparib en la leche de animales o madres lactantes. Se debe recomendar a las madres lactantes no alimentar al seno a sus bebés durante el tratamiento con Lynparza y por un mes después de recibir la última dosis de Lynparza.

## Interacciones con otros productos medicinales

No se recomienda la coadministración de Lynparza con inhibidores potentes o moderados de CYP3A. Si se debe coadministrar un inhibidor potente o moderado de CYP3A, se debe reducir la dosis de Lynparza.

No se recomienda la coadministración de Lynparza con inductores potentes o moderados de CYP3A. En caso de que una paciente que ya esté recibiendo Lynparza requiera tratamiento con un inductor potente o moderado de CYP3A, el médico formulador debe estar consciente de que la eficacia de Lynparza se puede reducir sustancialmente.

## Nueva dosificación / grupo etario

### Posología y método de administración

El tratamiento con Lynparza debe ser iniciado y supervisado por un médico experimentado en el uso de productos medicinales anticancerosos.

Detección de las mutaciones en BRCA y otras mutaciones en el gen de la vía reparación por recombinación homóloga, HRR (Por sus siglas en inglés):

La mutación de los genes BRCA debería ser determinada por un laboratorio experimentado que emplee un método de análisis validado.

### Tratamiento de mantenimiento de cáncer de ovario avanzado recientemente diagnosticado:

Los pacientes deben tener confirmación de mutación de por lo menos un gen de susceptibilidad a cáncer de mama (BRCA) (identificada por una prueba de línea germinal o tumoral) antes iniciar tratamiento con Lynparza.

Tratamiento adyuvante del cáncer de mama temprano de alto riesgo HER2-negativo con mutación BRCA:

Los pacientes deben tener confirmación de una mutación BRCA (identificada mediante pruebas de línea germinal o tumorales) antes de iniciar el tratamiento con Lynparza.

Cáncer metastásico de mama HER2-negativo: Los pacientes deben tener confirmación de mutación de por lo menos un gen de susceptibilidad al cáncer de mama (BRCA) (identificada por una prueba de línea germinal) antes de iniciar tratamiento con Lynparza.

Tratamiento de mantenimiento después de la primera línea de tratamiento del adenocarcinoma de páncreas metastásico: Los pacientes deben tener confirmación de mutación de por lo menos un gen de susceptibilidad al cáncer de mama (BRCA) (identificada por una prueba de línea germinal) antes de iniciar tratamiento con Lynparza.

Tratamiento en monoterapia del cáncer de próstata metastásico resistente a castración con mutaciones en los genes de la vía HRR (mCRPC): Los pacientes deben tener confirmación de una mutación de los genes de la vía reparación por recombinación homóloga (HRR, por sus siglas en inglés), (bien sea usando una muestra de tejido, ctDNA obtenido de una muestra de plasma (biopsia líquida) o DNA germinal obtenido de una muestra de sangre u otra muestra no tumoral) antes de iniciar el tratamiento con Lynparza. El estatus genético del HRR debería ser determinado por un laboratorio experimentado que emplee un método de análisis validado.

#### Dosis en adultos

Lynparza está disponible como tabletas de 100 mg y 150 mg.

La dosis recomendada de Lynparza como monoterapia y en combinación con bevacizumab para el cáncer de ovario o en combinación con abiraterona y prednisona o prednisolona para el cáncer de próstata es de 300 mg (dos tabletas de 150 mg) dos veces al día, equivalente a una dosis total diaria de 600 mg. La tableta de 100 mg está disponible para reducción de la dosis.

#### Duración del tratamiento

Tratamiento de mantenimiento de cáncer de ovario avanzado recientemente diagnosticado: Los pacientes pueden continuar el tratamiento por 2 años o hasta que ocurra progresión de la enfermedad. Los pacientes con una respuesta completa (sin evidencia radiológica de enfermedad) a los 2 años deben suspender el tratamiento. Los pacientes con evidencia de enfermedad a los 2 años, quienes en opinión del médico tratante puedan obtener beneficio adicional del tratamiento continuo, pueden ser tratadas por más de 2 años.

Cáncer de ovario en recaída sensible a platino: Se recomienda continuar el tratamiento hasta que ocurra progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Tratamiento de mantenimiento de cáncer de ovario avanzado recientemente diagnosticado en combinación con bevacizumab: Los pacientes pueden continuar el tratamiento por 2 años o hasta que ocurra progresión de la enfermedad. Los pacientes con una respuesta completa (sin evidencia radiológica de enfermedad) a los 2 años deben suspender el tratamiento. Los pacientes con evidencia de enfermedad a los 2 años, quienes en opinión del médico tratante puedan obtener beneficio adicional del tratamiento continuo con Lynparza, pueden ser tratadas por más de 2 años.

Consulte la Información para prescribir de bevacizumab para obtener información sobre la dosificación recomendada.

Tratamiento adyuvante del cáncer de mama temprano de alto riesgo HER2-negativo con mutación BRCA: Se recomienda que los pacientes reciban tratamiento durante un total de 1 año o hasta la recurrencia de la enfermedad, lo que ocurra primero. Los pacientes con cáncer de

mama con receptores hormonales positivos deben continuar el tratamiento simultáneo con la terapia endocrina según las guías de tratamiento locales.

Cáncer de mama metastásico HER2-negativo: Se recomienda continuar el tratamiento hasta que ocurra progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Tratamiento de mantenimiento después de la primera línea de tratamiento del adenocarcinoma de páncreas metastásico: Se recomienda que el tratamiento continúe hasta que ocurra progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Tratamiento en monoterapia del cáncer de próstata metastásico resistente a castración con mutación en los genes HRR: Se recomienda que el tratamiento continúe hasta que ocurra progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Tratamiento del cáncer de próstata metastásico resistente a la castración en combinación con abiraterona y prednisona o prednisolona:

Se recomienda continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

#### Omisión de una dosis

Si un paciente omite una dosis de Lynparza, debe tomar su siguiente dosis normal a la hora programada.

#### Ajustes de la dosis

#### Por eventos adversos

El tratamiento puede ser interrumpido para manejar eventos adversos y se puede considerar la posibilidad de reducir la dosis.

La reducción recomendada de la dosis de Lynparza es a 250 mg (una tableta de 150 mg y una tableta de 100 mg) dos veces al día (equivalente a una dosis total diaria de 500 mg).

Si se requiere una reducción adicional de la dosis, entonces se recomienda una reducción a 200 mg (dos tabletas de 100 mg) dos veces al día (equivalente a una dosis total diaria de 400 mg).

#### Coadministración con inhibidores de CYP3A

No se recomienda el uso concomitante de inhibidores potentes o moderados de CYP3A y se debe considerar la posibilidad de administrar agentes alternativos. Si se debe coadministrar un inhibidor potente de CYP3A, la reducción recomendada de la dosis de Lynparza es a 100 mg

(una tableta de 100 mg) tomada dos veces al día (equivalente a una dosis total diaria de 200 mg). Si se debe coadministrar un inhibidor moderado de CYP3A, la reducción recomendada de la dosis de Lynparza es a 150 mg (una tableta de 150 mg) tomada dos veces al día (equivalente a una dosis total diaria de 300 mg).

#### Poblaciones especiales de pacientes

Niños y adolescentes: Lynparza no está indicado para uso en pacientes pediátricos puesto que no se ha establecido la seguridad y eficacia de Lynparza en niños y adolescentes.

Ancianos (>65 años): No se requiere ajuste de la dosis para pacientes ancianos. Los datos clínicos en pacientes de 75 años de edad y mayores son limitados.

Daño renal: Para pacientes con daño renal moderado (depuración de creatinina 31 – 50 ml/min), la dosis de Lynparza es 200 mg (dos 100 mg tabletas) dos veces al día (equivalente a una dosis total diaria de 400 mg). Lynparza no se recomienda para pacientes con daño renal severo o enfermedad renal terminal (depuración de creatinina  $\leq 30$  ml/min) considerando que no se ha estudiado la seguridad y eficacia en estos pacientes. Lynparza puede ser administrado a pacientes con daño renal leve (depuración de creatinina 51 – 80 ml/min) sin ajuste de la dosis.

Daño hepático: Lynparza puede ser administrado a pacientes con daño hepático leve o moderado (clasificación A o B de Child-Pugh) sin ajuste de la dosis. Lynparza no se recomienda para uso en pacientes con daño hepático severo (clasificación C de Child-Pugh) considerando que no se ha estudiado la seguridad y eficacia en estos pacientes.

#### Método de administración

Para uso oral. Las tabletas de Lynparza se deben deglutir enteras y no se deben masticar, triturar, disolver ni dividir. Las tabletas de Lynparza se pueden tomar con o sin alimento.”

#### Nuevas reacciones adversas

#### Resumen general de las reacciones adversas

La monoterapia con Lynparza se ha asociado a hallazgos de laboratorio y/o diagnósticos clínicos, generalmente de severidad leve o moderada (CTCAE grado 1 o 2) y que usualmente no requieren suspensión del tratamiento.

#### Lista tabulada de reacciones adversas en estudios clínicos

El perfil de seguridad se basa en datos combinados de 4098 pacientes con tumores sólidos tratados con monoterapia con Lynparza, 535 pacientes tratados con Lynparza en combinación con Bevacizumab y 469 pacientes tratados con Lynparza en combinación con abiraterona y prednisona o prednisolona en ensayos clínicos a la dosis recomendada.

Cuando Lynparza es usado en combinación con bevacizumab para el cáncer de ovario o en combinación con abiraterona y prednisona o prednisolona para el cáncer de próstata el perfil de seguridad es generalmente consistente con el perfil de las terapias individuales.

Se han identificado las siguientes reacciones adversas en estudios clínicos completados con pacientes que estaban recibiendo monoterapia con Lynparza, en los cuales se conoce la exposición de la paciente. En la Tabla 1 se encuentran las Reacciones Medicamentosas Adversas organizadas según la MedDRA System Organ Class (SOC) y luego según el término preferido de MedDRA. Dentro de cada SOC, los términos preferidos están organizados según frecuencia descendente y luego según la gravedad decreciente. Las frecuencias de ocurrencia de reacciones adversas se definen de la siguiente manera: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); infrecuentes ( $\geq 1/1,000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10,000$  to  $< 1/1000$ ); y muy raras ( $< 1/10,000$ ) incluyendo los informes aislados.

Tabla 1 Reacciones adversas reportadas en estudios clínicos

MedDRA SOC	Término de MedDRA	Descriptor CIOMS/ Frecuencia general (Todos los grados de CTCAE)	Frecuencia de CTCAE grado 3 y más alto
Neoplasmas benignos, malignos e inespecíficos (incluyendo quistes y pólipos)	Síndrome mielodisplásico /Leucemia mieloide aguda	Infrecuentes	Infrecuentes
Trastornos de la sangre y sistema linfático	Anemia <sup>a</sup>	Muy frecuentes	Muy frecuentes
	Neutropenia <sup>a</sup>	Muy frecuentes	Frecuentes
	Trombocitopenia <sup>a</sup>	Frecuentes	Frecuentes
	Leucopenia <sup>a</sup>	Muy frecuentes	Frecuentes
	Linfopenia	Frecuentes	Frecuentes

MedDRA SOC	Término de MedDRA	Descriptor CIOMS/ Frecuencia general (Todos los grados de CTCAE)	Frecuencia de CTCAE grado 3 y más alto
Trastornos del sistema inmune	Hipersensibilidad <sup>a</sup>	Infrecuentes	Raro
	Angioedema	Raro	-
Trastornos del metabolismo y nutrición	Disminución del apetito	Muy frecuentes	Infrecuentes
Trastornos del sistema nervioso	Mareo	Muy frecuentes	Infrecuentes
	Dolor de cabeza	Muy frecuentes	Infrecuentes
	Disgeusia	Muy frecuentes	-
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	Tos <sup>a</sup>	Muy frecuentes	Infrecuentes
	Disnea <sup>a</sup>	Muy frecuentes	Frecuentes

Trastornos gastrointestinales	Vómito	Muy frecuentes	Frecuentes
	Diarrea	Muy frecuentes	Infrecuentes
	Náuseas	Muy frecuentes	Frecuentes
	Dispepsia	Muy frecuentes	-
	Estomatitis <sup>a</sup>	Frecuentes	Infrecuentes
	Dolor abdominal alto	Frecuentes	Raro
Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos	Rash <sup>a</sup>	Frecuentes	Infrecuentes
	Dermatitis	Infrecuentes	Raro
	Eritema nodoso	Raro	-
Trastornos generales	Fatiga (incluyendo astenia)	Muy frecuentes	Frecuentes

MedDRA SOC	Término de MedDRA	Descriptor CIOMS/ Frecuencia general (Todos los grados de CTCAE)	Frecuencia de CTCAE grado 3 y más alto
Investigaciones	Aumento de la creatinina en sangre	Frecuentes	Raro
	Elevación del volumen corpuscular medio	Infrecuentes	-
Trastornos Vasculares	Tromboembolismo Venoso <sup>a</sup>	Frecuentes	Frecuentes

<sup>a</sup> El MSD/LMA incluye los términos preferidos de leucemia mieloide aguda, síndrome mielodisplásico y leucemia mieloide.  
Anemia incluye PTs de anemia, anemia macrocítica, eritropenia, hematocrito disminuido hemoglobina reducida, anemia normocrómica, anemia normocítica y recuento eritrocitario sanguíneo disminuido.  
Neutropenia incluye PTs de agranulocitosis, neutropenia febril, neutropenia, infección neutropénica, sepsis y recuento neutrofilico reducido.  
Leucopenia incluye PTs de leucopenia y recuento leucocitario sanguíneo disminuido.  
Trombocitopenia incluye PTs de recuento plaquetario disminuido y trombocitopenia.  
Linfopenia incluye PTs de recuento de linfocitos disminuido y linfopenia.  
Hipersensibilidad incluye PTs de hipersensibilidad e hipersensibilidad medicamentosa.  
Tos incluye PTs de tos y tos productiva.  
Disnea incluye PTs de disnea y disnea de esfuerzo.  
Disgeusia incluye PT de disgeusia y trastorno del gusto.  
Estomatitis incluye los PT de úlcera aftosa, úlcera bucal y estomatitis.  
Rash incluye PTs de eritema, rash eritematoso, rash generalizado, rash macular, rash máculo-papular, rash papular y rash pruriginoso.  
Dermatitis incluye PTs de dermatitis, dermatitis alérgica.  
Tromboembolismo venoso incluye PT de embolia, embolia pulmonar, trombosis, trombosis venosa profunda, trombosis de vena cava y trombosis venosa.

\* como se observó en el contexto posmercado.

## Descripción de reacciones adversas seleccionadas

### Síndrome mielodisplásico/Leucemia mieloide aguda

En los ensayos clínicos, en todas las indicaciones, los SMD/LMA se presentó infrecuentemente en pacientes en tratamiento y durante el seguimiento de seguridad de 30 días, y < 1,5% en cualquier momento después de iniciar olaparib, incluidos los casos solicitados activamente durante el seguimiento a largo plazo para la sobrevida global.

En pacientes con cáncer de ovario recidivante sensible al platino BRCAm que habían recibido al menos dos líneas previas de quimioterapia con platino y recibieron tratamiento durante la fase

de estudio hasta la progresión de la enfermedad (estudio SOLO2, con tratamiento con olaparib  $\geq 2$  años en el 45% de los pacientes), la incidencia de SMD/LMA fue del 8% en pacientes que recibieron olaparib y del 4% en pacientes que recibieron placebo a un seguimiento de 5 años. En el grupo olaparib, 9 de los 16 casos de SMD/LMA ocurrieron después de la interrupción del olaparib durante el seguimiento de sobrevida.

La incidencia de SMD/LMA se observó en el contexto de la sobrevida global prolongada en el brazo olaparib y el inicio tardío del SMD/LMA. El riesgo de SMD/LMA permanece  $< 1,5\%$  a los 5 años de seguimiento en el entorno de primera línea cuando se administra tratamiento de mantenimiento de olaparib después de una línea de quimioterapia con platino durante una duración de 2 años.

#### Toxicidad hematológica

La anemia y otras toxicidades hematológicas son generalmente de grado bajo (grado 1 o 2 CTCAE), aunque existen informes de eventos grado 3 CTCAE y mayores. La anemia fue la reacción adversa grado  $\geq 3$  CTCAE más frecuente informada en estudios clínicos, reportándose la primera aparición usualmente en los primeros 3 meses de tratamiento. Se ha demostrado una relación exposición-respuesta entre olaparib y reducciones en la hemoglobina. En estudios clínicos con Lynparza, la incidencia de cambios grado  $\geq 2$  CTCAE (disminuciones) desde el nivel inicial en la hemoglobina fue de 21%, de 17% en el recuento absoluto de neutrófilos, de 5% en las plaquetas, de 26% en los linfocitos y de 19% en los leucocitos (todos los % aproximados).

La incidencia de elevaciones del volumen corpuscular medio desde bajo o normal inicialmente hasta niveles por encima del límite superior normal fue de aproximadamente 51%. Los niveles parecieron regresar a lo normal después de discontinuar el tratamiento y no parecieron tener ninguna consecuencia clínica.

Se recomienda un examen inicial, seguido por monitoreo mensual de cuadro hemático completo por los primeros 12 meses de tratamiento, y periódicamente después de este tiempo, para monitorear cambios clínicamente significativos en cualquier parámetro durante el tratamiento que pueda requerir interrupción o reducción de la dosis y/o tratamiento adicional.

#### Otros hallazgos de laboratorio

En estudios clínicos con Lynparza, la incidencia de cambios grado  $\geq 2$  CTCAE (elevaciones) desde el nivel inicial en la creatinina sanguínea fue de aproximadamente 10%. Datos de un estudio doble-ciego placebo-controlado mostraron un aumento promedio hasta de 23% desde el nivel inicial que permaneció constante con el transcurso del tiempo y regresó al nivel inicial después de discontinuar el tratamiento, sin secuelas clínicas evidentes. El 90% de los pacientes tenía valores de creatinina grado 0 CTCAE en el nivel inicial y el 10% mostraba grado 1 CTCAE inicialmente.

#### Náuseas y vómito

Generalmente las náuseas fueron reportadas muy precozmente, con la primera aparición dentro del primer mes de tratamiento con Lynparza en la mayoría de los pacientes. Se reportó vómito tempranamente, con la primera aparición dentro de los primeros dos meses de tratamiento con Lynparza en la mayoría de los pacientes. Se reportó que tanto las náuseas como el vómito fueron intermitentes en la mayoría de los pacientes.

**CONCEPTO:** Revisada la información allegada la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante radicado 20221264011 se solicita aprobación de la modificación de indicaciones para olaparib (Lynparza®) tabletas recubiertas por 100 mg, para incluir la indicación: “olaparib en combinación con abiraterona y prednisona o prednisolona está indicado para: El tratamiento de pacientes adultos con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración”; adicionalmente solicita aprobación de dosificación, grupo etario, precauciones o advertencias y reacciones adversas, así como la aprobación de IPP versión Clave 4-2022 Doc ID-004917557 v2.0 e inserto versión Doc ID-005043640 v1.0 allegados mediante radicado 20221264011.

Como soporte clínico principal presenta el estudio en curso NCT03732820 (PROpel) aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo que incluye 796 pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración que fueron aleatorizados, en una proporción de 1:1, para recibir olaparib, 300 mg por vía oral dos veces al día, en combinación con abiraterona, 1000 mg por vía oral una vez al día (olaparib + abiraterona) o placebo dos veces al día, en combinación con abiraterona, 1000 mg por vía oral una vez al día (placebo + abiraterona). Los pacientes de ambos grupos también recibieron prednisona o prednisolona 5 mg por vía oral dos veces al día. Un total de 399 pacientes fueron asignados a olaparib + abiraterona; 397 fueron asignados a placebo + abiraterona.

En el segundo corte de datos planificado (DCO2; 14 de marzo de 2022, aproximadamente 41 meses después de que el primer paciente fuera aleatorizado), se realizó un análisis descriptivo de sobrevida libre de progresión radiológica (rPFS) y un análisis intermedio de la sobrevida global (SG). En el cual se reporta que 1103 pacientes, 796 de los cuales fueron aleatorizados a olaparib + abiraterona (399 pacientes) y placebo + abiraterona (397 pacientes) DCO2, la mediana de duración del seguimiento en todos los pacientes fue de 18.5 meses para el grupo de olaparib + abiraterona y de 14.2 meses para el grupo de placebo + abiraterona.

Los datos de DCO2 rPFS fueron consistentes con DCO1 (30 de julio de 2021, aproximadamente 33 meses después de que se aleatorizara el primer paciente) (HR 0.67, IC del 95%: 0.56, 0.81); observándose un beneficio de magnitud similar y una mediana de mejora de la rPFS de 8.6 meses para olaparib + abiraterona en comparación con placebo + abiraterona (24.97 frente a 16.39 meses), resultados que están en línea con lo observado en el primer análisis intermedio (DCO1). La revisión central independiente ciega (BICR) en DCO2 arrojó resultados similares (HR 0.62, IC del 95%: 0.51, 0.75).

En DCO2, los datos de sobrevida global (SG) estaban maduros en un 40.1% (319 eventos/796 pacientes), y la estimación puntual de SG HR fue de 0.83 (IC del 95%: 0.66,

1.03). No se alcanzó la mediana de SG en ninguno de los grupos de tratamiento. Es importante destacar que, en comparación con la curva de Kaplan-Meier en DCO1, la curva de Kaplan-Meier en DCO2 mostró una clara separación entre los grupos después de aproximadamente 22 meses antes de que se observara una censura extensa.

Los datos de resultados reportados por el paciente (PRO) (calidad de vida relacionada con la salud -HRQoL- y síntomas relacionados con la enfermedad) indican que olaparib en combinación con abiraterona no tuvo un impacto negativo en la HRQoL de los pacientes.

Presenta información sobre eventos adversos evaluados en el primer análisis intermedio (DCO1 30 de julio de 2021), el 97.2% de los pacientes en el grupo de olaparib + abiraterona y el 94.9% en el grupo de placebo + abiraterona tuvieron al menos 1 evento adverso (AE). Se presentaron más eventos graves (33.9% vs 27.0%), grado  $\geq 3$  (47.2% vs 38.4%), que llevaron a la interrupción del tratamiento (13,8 vs 7,8%), que llevaron a una reducción de la dosis (20,1% vs 5,6%) en el grupo de olaparib + abiraterona en comparación con los que recibieron placebo + abiraterona. En el grupo que recibió olaparib + abiraterona 16 pacientes (4.0%) tuvieron AEs que provocaron la muerte vs 17 pacientes (4.3%) en el grupo control. Los EA más comunes en el grupo que recibió olaparib más abiraterona fueron anemia (46%), fatiga/astenia (37,2%) y náuseas (28,1%).

La Sala encuentra que en la información presentada se evidencia un efecto en la variable subrogada sobrevida libre de progresión radiológica y sugiere un posible beneficio modesto en sobrevida global. Sin embargo, se trata de resultados preliminares del estudio en curso con un posible beneficio clínico que se considera no sustancial hasta la fecha, acompañado de señales de eventos adversos clínicamente importantes.

Con base en lo anterior, la Sala recomienda requerir al interesado para que presente información clínica adicional, incluyendo mayor tiempo de seguimiento del estudio NCT03732820 (PROpel), que permita confirmar el posible efecto en SG sugerido por los resultados preliminares del estudio en curso NCT03732820 (PROpel) y disminuir la incertidumbre en relación con eventos adversos, en particular los relacionados con embolismo pulmonar, síndrome mielodisplásico/leucemia mieloide aguda y neumonitis y su efecto en las evaluaciones de calidad de vida.

**La información farmacológica debe incluir únicamente las indicaciones aprobadas.**

**Se recuerda al interesado que en la respuesta al auto debe presentar inserto e IPP actualizados a la fecha de respuesta al auto y que la información registrada en el formulario de la solicitud debe ser idéntica a la de la IPP, dicha actualización debe incluir adicionalmente lo siguiente:**

**En la información para prescribir (IPP) adicionar en precauciones y advertencias lo siguiente (se recuerda al interesado que la información registrada en el formulario de la solicitud debe ser idéntica a la de la IPP):**

### **Hepatotoxicidad**

Se han notificado casos de hepatotoxicidad en pacientes tratados con olaparib. Si aparecen síntomas o signos clínicos que sugieran hepatotoxicidad, se debe realizar una evaluación clínica inmediata del paciente y una medición de las pruebas de la función hepática. En caso de sospecha de lesión hepática inducida por medicamentos, se debe interrumpir el tratamiento. En caso de lesión hepática grave inducida por medicamentos, la interrupción del tratamiento se debe considerar clínicamente apropiada.

**En la información para prescribir (IPP) adicionar en embarazo y lactancia lo siguiente (se recuerda al interesado que la información registrada en el formulario de la solicitud debe ser idéntica a la de la IPP):**

Durante la terapia y durante 6 meses después de recibir la última dosis de Lynparza, a menos que se elija la abstinencia como método anticonceptivo. Se recomiendan dos métodos anticonceptivos altamente efectivos y complementarios.

La eficacia de algunos anticonceptivos hormonales puede reducirse si se administran de forma concomitante con olaparib, ya que no se puede excluir que olaparib pueda reducir la exposición a sustratos del CYP2C9 mediante la inducción de la enzima. Por lo tanto, se debe considerar un método anticonceptivo no hormonal adicional. Para mujeres con cáncer hormonodependiente, se deben considerar dos métodos anticonceptivos no hormonales.

Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva, incluyendo efectos teratogénicos graves y efectos en la supervivencia embrionaria en la rata a exposiciones sistémicas en la madre inferiores a la alcanzada en humanos a dosis terapéuticas. No se dispone de datos del uso de olaparib en mujeres embarazadas, sin embargo, teniendo en cuenta el mecanismo de acción de olaparib, Lynparza no se debe usar durante el embarazo ni en mujeres potencialmente fértiles que no utilicen un método anticonceptivo fiable durante el tratamiento y durante 6 meses después de recibir la última dosis de Lynparza. (Ver párrafo anterior: “Mujeres en edad fértil/anticoncepción en mujeres”, para información adicional sobre los métodos anticonceptivos y las pruebas de embarazo.)

**En la información para prescribir (IPP) adicionar en eventos adversos lo siguiente (se recuerda al interesado que la información registrada en el formulario de la solicitud debe ser idéntica a la de la IPP):**

### **Eventos tromboembólicos venosos**

En hombres que recibieron olaparib más abiraterona como tratamiento de primera línea para CPRCm (estudio PROpel), la incidencia de eventos tromboembólicos venosos fue del 8% en el grupo de olaparib más abiraterona y del 3,3% en el grupo de placebo más abiraterona. La mediana de tiempo hasta el inicio en este estudio fue de 170 días (intervalo: 12 a 906 días). La mayoría de los pacientes se recuperaron del evento y pudieron continuar con olaparib con el tratamiento médico estándar.

Se excluyeron los pacientes con enfermedad cardiovascular significativa. Consulte la información del producto de abiraterona para los criterios de exclusión cardiovascular.

### **En el inserto adicional en advertencias y precauciones lo siguiente:**

sí observa coloración amarillenta de la piel o del blanco de los ojos, orina anormalmente oscura (color marrón), dolor en el lado derecho de la zona del estómago (abdomen), cansancio, sensación de menor apetito de lo habitual o náuseas y vómitos inexplicables, póngase en contacto con su médico inmediatamente, ya que esto puede indicar problemas con el hígado.

#### **3.4.1.11. LYNPARZA® 150 mg**

Expediente : 20124752  
Radicado : 20221264016  
Fecha : 15/12/2022  
Interesado : Astrazeneca Colombia S.A.S.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 150 mg de Olaparib

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: (Del Registro)

Cáncer de ovario

- El tratamiento de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer avanzado de ovario epitelial de alto grado, de trompa de falopio, o peritoneal primario, con mutación brca, recientemente

diagnosticado, que están en respuesta (respuesta completa o respuesta parcial) a quimioterapia de primera línea basada en platino.

- El tratamiento de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer ovárico de alto grado en recaída platino-sensible con mutación brca (incluyendo trompa de falopio o primario peritoneal) quienes están respondiendo (respuesta completa o parcial) a quimioterapia basada en platino.

#### Cáncer de seno

- El tratamiento de pacientes adultas con cáncer metastásico de seno con mutación de la línea germinal brca 1/2 her2-negativo con ecog0-1 que hayan sido tratadas previamente con antraciclina y taxano.

cáncer de próstata

- El tratamiento de pacientes adultos con cáncer de próstata metastásico, resistente a castración y mutaciones en los genes de reparación de recombinación homóloga (línea germinal y/osomática) quienes han progresado después del tratamiento con agentes hormonales de nueva generación.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. lactancia durante el tratamiento y 1 mes después de la última dosis.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto Versión Doc ID-005043640 v1.0 allegada mediante radicado 20221264016
- IPP Clave 4-2022 Doc ID-004917557 v2.0 allegada mediante radicado 20221264016

#### Nuevas indicaciones

##### Cáncer de ovario

Lynparza está indicado como monoterapia para:

- el tratamiento de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer avanzado de ovario epitelial de alto grado, de trompa de Falopio, o peritoneal primario, con mutación BRCA, recientemente

Página 439 de 727

Acta No. 14 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

diagnosticado, que están en respuesta (respuesta completa o respuesta parcial) a quimioterapia de primera línea basada en platino.

- el tratamiento de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer ovárico de alto grado en recaída platino-sensible con mutación BRCA (incluyendo trompa de Falopio o primario peritoneal) quienes están respondiendo (respuesta completa o parcial) a quimioterapia basada en platino.

Lynparza en combinación con bevacizumab está indicado para:

- el tratamiento de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer avanzado de ovario epitelial de alto grado, de trompa de Falopio, o peritoneal primario que están en respuesta (respuesta completa o respuesta parcial) a quimioterapia de primera línea basada en platino en combinación con bevacizumab.

#### Cáncer de mama

Lynparza está indicado como monoterapia para:

- El tratamiento de pacientes adultas con cáncer metastásico de mama con mutación de la línea germinal BRCA 1/2 HER2-negativo con ECOG 0-1 que hayan sido tratadas previamente con antraciclina y taxano.
- El tratamiento adyuvante de pacientes adultos con cáncer de mama temprano de alto riesgo, HER2 negativo con mutación BRCA, que hayan sido tratadas previamente con quimioterapia adyuvante o neoadyuvante.

#### Adenocarcinoma de páncreas:

Lynparza está indicado como monoterapia para:

- El tratamiento de mantenimiento del adenocarcinoma metastásico de páncreas con mutación de la línea germinal BRCA en pacientes adultos en quienes la enfermedad no ha progresado durante el tratamiento de primera línea con quimioterapia basada en platino

#### Cáncer de próstata

Lynparza está indicado como monoterapia para:

- El tratamiento de pacientes adultos con cáncer de próstata metastásico, resistente a castración y mutaciones en los genes de la vía de reparación por recombinación homóloga (línea germinal y/o somática) quienes han progresado después del tratamiento con agentes hormonales de nueva generación.

Lynparza en combinación con abiraterona y prednisona o prednisolona está indicado para:

El tratamiento de pacientes adultos con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración.

Nuevas precauciones y advertencias

Toxicidad hematológica

Se ha reportado toxicidad hematológica en pacientes tratados con Lynparza, incluyendo diagnósticos clínicos y/o hallazgos de laboratorio de anemia, neutropenia, trombocitopenia y linfopenia generalmente leve o moderada (grado 1 o 2 CTCAE). Los pacientes no deben iniciar tratamiento con Lynparza hasta que se hayan recuperado de la toxicidad hematológica causada por tratamiento anticanceroso previo (los niveles de hemoglobina, plaquetas y neutrófilo deben ser  $\leq$  grado 1 CTCAE). Se recomienda un examen inicial, seguido por monitoreo mensual de cuadro hemático completo por los primeros 12 meses de tratamiento y periódicamente después de este tiempo, monitorear para detectar cambios clínicamente significativos en cualquier parámetro durante el tratamiento.

Si una paciente desarrolla toxicidad hematológica severa o dependencia de transfusión sanguínea, se debe interrumpir el tratamiento con Lynparza e iniciar pruebas hematológicas apropiadas. Si los parámetros sanguíneos permanecen clínicamente anormales después de 4 semanas de interrupción de la dosis de Lynparza, se recomienda análisis de la médula ósea y/o análisis citogenético sanguíneo.

Síndrome mielodisplásico /Leucemia mieloide aguda

La incidencia de SMD/LMA en pacientes tratadas en estudios clínicos con monoterapia con Lynparza, incluyendo seguimiento a largo plazo, fue  $<1.5\%$  con mayor incidencia en pacientes con cáncer de ovario recidivante sensible al platino BRCAm que habían recibido al menos dos líneas previas de quimioterapia con platino y fueron seguidos durante 5 años. La mayoría de eventos tuvieron un desenlace mortal. La duración de la terapia con Lynparza en pacientes que desarrollaron SMD/LMA varió de  $<$  de 6 meses a  $>$  de 4 años. Todos los pacientes tenían factores contribuyentes potenciales para el desarrollo de SMD/LMA, habiendo recibido quimioterapia previa con agentes a base de platino. Muchas también habían recibido otros tratamientos lesivos del DNA. La mayoría de reportes fueron de portadoras de mutación de la línea germinal BRCA (gBRCAm) y algunas de los pacientes tenían una historia de más de una enfermedad maligna primaria o de displasia de médula ósea. Si se confirma SMD y/o LMA durante el tratamiento con Lynparza, se recomienda discontinuar Lynparza y ofrecer tratamiento apropiado a la paciente.

Tromboembolismo Venoso

Se han producido eventos tromboembólicos venosos, incluida la embolia pulmonar, en pacientes tratados con Lynparza que no tenían historial clínico previo. Se observó una mayor incidencia en pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración metastásico, que también recibieron

terapia de privación de andrógenos, en comparación con otras indicaciones aprobadas. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de trombosis venosa y embolia pulmonar, y tratarlos con el protocolo médicamente apropiado.

#### Neumonitis

Se ha reportado neumonitis en <1.0% de pacientes tratadas con monoterapia con Lynparza en estudios clínicos. Los informes de neumonitis no tenían un patrón clínico consistente y eran desorientadores debido a varios factores predisponentes (cáncer y/o metástasis en los pulmones, enfermedad pulmonar subyacente, historia de tabaquismo, y/o quimioterapia y radioterapia previa). Cuando se ha usado Lynparza en estudios clínicos, en combinación con otros tratamientos, se han producido eventos con un desenlace mortal. Si los pacientes presentan síntomas nuevos o empeoramiento de síntomas respiratorios tales como disnea, tos y fiebre, o se observa un hallazgo radiológico anormal, se debe interrumpir el tratamiento con Lynparza e iniciar pronto una investigación. Si se confirma neumonitis, se debe discontinuar el tratamiento con Lynparza y ofrecer tratamiento apropiado a la paciente.

#### Toxicidad embriofetal

Con base en su mecanismo de acción (inhibición de PARP), Lynparza podría causar daño fetal al administrarlo a una mujer embarazada. Estudios no clínicos en ratas han mostrado que olaparib causa efectos adversos sobre la supervivencia embriofetal e induce malformaciones fetales importantes a exposiciones inferiores a las esperadas a la dosis humana recomendada de 300 mg dos veces al día.

Lynparza no debe ser tomado durante el embarazo. Si la paciente queda embarazada mientras esté tomando este fármaco, debe recibir información sobre el riesgo potencial para el feto. Se debe recomendar a las mujeres en edad reproductiva que deben usar anticoncepción efectiva durante el tratamiento con Lynparza y por un mes después de recibir la última dosis de Lynparza. Se debe recomendar a los pacientes de sexo masculino y sus compañeras mujeres en edad reproductiva que deben usar anticoncepción efectiva durante el tratamiento con Lynparza y por 3 meses después de recibir la última dosis de Lynparza .

#### Lactancia materna

No se ha estudiado la excreción de olaparib en la leche de animales o madres lactantes. Se debe recomendar a las madres lactantes no alimentar al seno a sus bebés durante el tratamiento con Lynparza y por un mes después de recibir la última dosis de Lynparza.

#### Interacciones con otros productos medicinales

No se recomienda la coadministración de Lynparza con inhibidores potentes o moderados de CYP3A . Si se debe coadministrar un inhibidor potente o moderado de CYP3A, se debe reducir la dosis de Lynparza .

No se recomienda la coadministración de Lynparza con inductores potentes o moderados de CYP3A. En caso de que una paciente que ya esté recibiendo Lynparza requiera tratamiento con un inductor potente o moderado de CYP3A, el médico formulador debe estar consciente de que la eficacia de Lynparza se puede reducir sustancialmente

Nueva dosificación / grupo etario

Posología y método de administración

El tratamiento con Lynparza debe ser iniciado y supervisado por un médico experimentado en el uso de productos medicinales anticancerosos.

Detección de las mutaciones en BRCA y otras mutaciones en el gen de la vía reparación por recombinación homóloga, HRR (Por sus siglas en inglés):

La mutación de los genes BRCA debería ser determinada por un laboratorio experimentado que emplee un método de análisis validado.

Tratamiento de mantenimiento de cáncer de ovario avanzado recientemente diagnosticado:

Los pacientes deben tener confirmación de mutación de por lo menos un gen de susceptibilidad a cáncer de mama (BRCA) (identificada por una prueba de línea germinal o tumoral) antes iniciar tratamiento con Lynparza.

Tratamiento adyuvante del cáncer de mama temprano de alto riesgo HER2-negativo con mutación BRCA:

Los pacientes deben tener confirmación de una mutación BRCA (identificada mediante pruebas de línea germinal o tumorales) antes de iniciar el tratamiento con Lynparza.

Cáncer metastásico de mama HER2-negativo: Los pacientes deben tener confirmación de mutación de por lo menos un gen de susceptibilidad al cáncer de mama (BRCA) (identificada por una prueba de línea germinal) antes de iniciar tratamiento con Lynparza.

Tratamiento de mantenimiento después de la primera línea de tratamiento del adenocarcinoma de páncreas metastásico: Los pacientes deben tener confirmación de mutación de por lo menos un gen de susceptibilidad al cáncer de mama (BRCA) (identificada por una prueba de línea germinal) antes de iniciar tratamiento con Lynparza.

Tratamiento en monoterapia del cáncer de próstata metastásico resistente a castración con mutaciones en los genes de la vía HRR (mCRPC): Los pacientes deben tener confirmación de una mutación de los genes de la vía reparación por recombinación homóloga (HRR, por sus siglas en inglés), (bien sea usando una muestra de tejido, ctDNA obtenido de una muestra de

Página 443 de 727

Acta No. 14 de 2023 SEMNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

plasma (biopsia líquida) o DNA germinal obtenido de una muestra de sangre u otra muestra no tumoral) antes de iniciar el tratamiento con Lynparza. El estatus genético del HRR debería ser determinado por un laboratorio experimentado que emplee un método de análisis validado.

#### Dosis en adultos

Lynparza está disponible como tabletas de 100 mg y 150 mg.

La dosis recomendada de Lynparza como monoterapia y en combinación con bevacizumab para el cáncer de ovario o en combinación con abiraterona y prednisona o prednisolona para el cáncer de próstata es de 300 mg (dos tabletas de 150 mg) dos veces al día, equivalente a una dosis total diaria de 600 mg. La tableta de 100 mg está disponible para reducción de la dosis.

#### Duración del tratamiento

Tratamiento de mantenimiento de cáncer de ovario avanzado recientemente diagnosticado: Los pacientes pueden continuar el tratamiento por 2 años o hasta que ocurra progresión de la enfermedad. Los pacientes con una respuesta completa (sin evidencia radiológica de enfermedad) a los 2 años deben suspender el tratamiento. Los pacientes con evidencia de enfermedad a los 2 años, quienes en opinión del médico tratante puedan obtener beneficio adicional del tratamiento continuo, pueden ser tratadas por más de 2 años.

Cáncer de ovario en recaída sensible a platino: Se recomienda continuar el tratamiento hasta que ocurra progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Tratamiento de mantenimiento de cáncer de ovario avanzado recientemente diagnosticado en combinación con bevacizumab: Los pacientes pueden continuar el tratamiento por 2 años o hasta que ocurra progresión de la enfermedad. Los pacientes con una respuesta completa (sin evidencia radiológica de enfermedad) a los 2 años deben suspender el tratamiento. Los pacientes con evidencia de enfermedad a los 2 años, quienes en opinión del médico tratante puedan obtener beneficio adicional del tratamiento continuo con Lynparza, pueden ser tratadas por más de 2 años.

Consulte la Información para prescribir de bevacizumab para obtener información sobre la dosificación recomendada.

Tratamiento adyuvante del cáncer de mama temprano de alto riesgo HER2-negativo con mutación BRCA: Se recomienda que los pacientes reciban tratamiento durante un total de 1 año o hasta la recurrencia de la enfermedad, lo que ocurra primero. Los pacientes con cáncer de mama con receptores hormonales positivos deben continuar el tratamiento simultáneo con la terapia endocrina según las guías de tratamiento locales.

Cáncer de mama metastásico HER2-negativo: Se recomienda continuar el tratamiento hasta que ocurra progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Tratamiento de mantenimiento después de la primera línea de tratamiento del adenocarcinoma de páncreas metastásico: Se recomienda que el tratamiento continúe hasta que ocurra progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Tratamiento en monoterapia del cáncer de próstata metastásico resistente a castración con mutación en los genes HRR: Se recomienda que el tratamiento continúe hasta que ocurra progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Tratamiento del cáncer de próstata metastásico resistente a la castración en combinación con abiraterona y prednisona o prednisolona:

Se recomienda continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Omisión de una dosis

Si un paciente omite una dosis de Lynparza, debe tomar su siguiente dosis normal a la hora programada.

Ajustes de la dosis

Por eventos adversos

El tratamiento puede ser interrumpido para manejar eventos adversos y se puede considerar la posibilidad de reducir la dosis.

La reducción recomendada de la dosis de Lynparza es a 250 mg (una tableta de 150 mg y una tableta de 100 mg) dos veces al día (equivalente a una dosis total diaria de 500 mg).

Si se requiere una reducción adicional de la dosis, entonces se recomienda una reducción a 200 mg (dos tabletas de 100 mg) dos veces al día (equivalente a una dosis total diaria de 400 mg).

Coadministración con inhibidores de CYP3A

No se recomienda el uso concomitante de inhibidores potentes o moderados de CYP3A y se debe considerar la posibilidad de administrar agentes alternativos. Si se debe coadministrar un inhibidor potente de CYP3A, la reducción recomendada de la dosis de Lynparza es a 100 mg (una tableta de 100 mg) tomada dos veces al día (equivalente a una dosis total diaria de 200 mg). Si se debe coadministrar un inhibidor moderado de CYP3A, la reducción recomendada de la dosis de Lynparza es a 150 mg (una tableta de 150 mg) tomada dos veces al día (equivalente a una dosis total diaria de 300 mg).

## Poblaciones especiales de pacientes

Niños y adolescentes: Lynparza no está indicado para uso en pacientes pediátricos puesto que no se ha establecido la seguridad y eficacia de Lynparza en niños y adolescentes.

Ancianos (>65 años): No se requiere ajuste de la dosis para pacientes ancianos. Los datos clínicos en pacientes de 75 años de edad y mayores son limitados.

Daño renal: Para pacientes con daño renal moderado (depuración de creatinina 31 – 50 ml/min), la dosis de Lynparza es 200 mg (dos 100 mg tabletas) dos veces al día (equivalente a una dosis total diaria de 400 mg). Lynparza no se recomienda para pacientes con daño renal severo o enfermedad renal terminal (depuración de creatinina  $\leq 30$  ml/min) considerando que no se ha estudiado la seguridad y eficacia en estos pacientes. Lynparza puede ser administrado a pacientes con daño renal leve (depuración de creatinina 51 – 80 ml/min) sin ajuste de la dosis.

Daño hepático: Lynparza puede ser administrado a pacientes con daño hepático leve o moderado (clasificación A o B de Child-Pugh) sin ajuste de la dosis. Lynparza no se recomienda para uso en pacientes con daño hepático severo (clasificación C de Child-Pugh) considerando que no se ha estudiado la seguridad y eficacia en estos pacientes.

## Método de administración

Para uso oral. Las tabletas de Lynparza se deben deglutir enteras y no se deben masticar, triturar, disolver ni dividir. Las tabletas de Lynparza se pueden tomar con o sin alimento.”

## Nuevas reacciones adversas

### Resumen general de las reacciones adversas

La monoterapia con Lynparza se ha asociado a hallazgos de laboratorio y/o diagnósticos clínicos, generalmente de severidad leve o moderada (CTCAE grado 1 o 2) y que usualmente no requieren suspensión del tratamiento.

### Lista tabulada de reacciones adversas en estudios clínicos

El perfil de seguridad se basa en datos combinados de 4098 pacientes con tumores sólidos tratados con monoterapia con Lynparza, 535 pacientes tratados con Lynparza en combinación con Bevacizumab y 469 pacientes tratados con Lynparza en combinación con abiraterona y prednisona o prednisolona en ensayos clínicos a la dosis recomendada.

Cuando Lynparza es usado en combinación con bevacizumab para el cáncer de ovario o en combinación con abiraterona y prednisona o prednisolona para el cáncer de próstata el perfil de seguridad es generalmente consistente con el perfil de las terapias individuales.

Se han identificado las siguientes reacciones adversas en estudios clínicos completados con pacientes que estaban recibiendo monoterapia con Lynparza, en los cuales se conoce la exposición de la paciente. En la Tabla 1 se encuentran las Reacciones Medicamentosas Adversas organizadas según la MedDRA System Organ Class (SOC) y luego según el término preferido de MedDRA. Dentro de cada SOC, los términos preferidos están organizados según frecuencia descendente y luego según la gravedad decreciente. Las frecuencias de ocurrencia de reacciones adversas se definen de la siguiente manera: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); infrecuentes ( $\geq 1/1,000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10,000$  to  $< 1/1000$ ); y muy raras ( $< 1/10,000$ ) incluyendo los informes aislados.

Tabla 1 Reacciones adversas reportadas en estudios clínicos

MedDRA SOC	Término de MedDRA	Descriptor CIOMS/ Frecuencia general (Todos los grados de CTCAE)	Frecuencia de CTCAE grado 3 y más alto
Neoplasmas benignos, malignos e inespecíficos (incluyendo quistes y pólipos)	Síndrome mielodisplásico /Leucemia mieloide aguda	Infrecuentes	Infrecuentes
Trastornos de la sangre y sistema linfático	Anemia <sup>a</sup>	Muy frecuentes	Muy frecuentes
	Neutropenia <sup>a</sup>	Muy frecuentes	Frecuentes
	Trombocitopenia <sup>a</sup>	Frecuentes	Frecuentes
	Leucopenia <sup>a</sup>	Muy frecuentes	Frecuentes
	Linfopenia	Frecuentes	Frecuentes

MedDRA SOC	Término de MedDRA	Descriptor CIOMS/ Frecuencia general (Todos los grados de CTCAE)	Frecuencia de CTCAE grado 3 y más alto
Trastornos del sistema inmune	Hipersensibilidad <sup>a</sup>	Infrecuentes	Raro
	Angioedema	Raro	-
Trastornos del metabolismo y nutrición	Disminución del apetito	Muy frecuentes	Infrecuentes
Trastornos del sistema nervioso	Mareo	Muy frecuentes	Infrecuentes
	Dolor de cabeza	Muy frecuentes	Infrecuentes
	Disgeusia	Muy frecuentes	-
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	Tos <sup>a</sup>	Muy frecuentes	Infrecuentes
	Disnea <sup>a</sup>	Muy frecuentes	Frecuentes

Trastornos gastrointestinales	Vómito	Muy frecuentes	Frecuentes
	Diarrea	Muy frecuentes	Infrecuentes
	Náuseas	Muy frecuentes	Frecuentes
	Dispepsia	Muy frecuentes	-
	Estomatitis <sup>a</sup>	Frecuentes	Infrecuentes
	Dolor abdominal alto	Frecuentes	Raro
Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos	Rash <sup>a</sup>	Frecuentes	Infrecuentes
	Dermatitis	Infrecuentes	Raro
	Eritema nodoso	Raro	-
Trastornos generales	Fatiga (incluyendo astenia)	Muy frecuentes	Frecuentes

MedDRA SOC	Término de MedDRA	Descriptor CIOMS/ Frecuencia general (Todos los grados de CTCAE)	Frecuencia de CTCAE grado 3 y más alto
Investigaciones	Aumento de la creatinina en sangre	Frecuentes	Raro
	Elevación del volumen corpuscular medio	Infrecuentes	-
Trastornos Vasculares	Tromboembolismo Venoso <sup>a</sup>	Frecuentes	Frecuentes

<sup>a</sup> El MSD/LMA incluye los términos preferidos de leucemia mieloide aguda, síndrome mielodisplásico y leucemia mieloide.  
Anemia incluye PTs de anemia, anemia macrocítica, eritropenia, hematocrito disminuido hemoglobina reducida, anemia normocrómica, anemia normocítica y recuento eritrocitario sanguíneo disminuido.  
Neutropenia incluye PTs de agranulocitosis, neutropenia febril, neutropenia, infección neutropénica, sepsis y recuento neutrofilico reducido.  
Leucopenia incluye PTs de leucopenia y recuento leucocitario sanguíneo disminuido.  
Trombocitopenia incluye PTs de recuento plaquetario disminuido y trombocitopenia.  
Linfopenia incluye PTs de recuento de linfocitos disminuido y linfopenia.  
Hipersensibilidad incluye PTs de hipersensibilidad e hipersensibilidad medicamentosa.  
Tos incluye PTs de tos y tos productiva.  
Disnea incluye PTs de disnea y disnea de esfuerzo.  
Disgeusia incluye PT de disgeusia y trastorno del gusto.  
Estomatitis incluye los PT de úlcera aftosa, úlcera bucal y estomatitis.  
Rash incluye PTs de eritema, rash eritematoso, rash generalizado, rash macular, rash máculo-papular, rash papular y rash pruriginoso.  
Dermatitis incluye PTs de dermatitis, dermatitis alérgica.  
Tromboembolismo venoso incluye PT de embolia, embolia pulmonar, trombosis, trombosis venosa profunda, trombosis de vena cava y trombosis venosa.

\* como se observó en el contexto posmercado.

## Descripción de reacciones adversas seleccionadas

### Síndrome mielodisplásico/Leucemia mieloide aguda

En los ensayos clínicos, en todas las indicaciones, los SMD/LMA se presentó infrecuentemente en pacientes en tratamiento y durante el seguimiento de seguridad de 30 días, y < 1,5% en cualquier momento después de iniciar olaparib, incluidos los casos solicitados activamente durante el seguimiento a largo plazo para la sobrevida global.

En pacientes con cáncer de ovario recidivante sensible al platino BRCAm que habían recibido al menos dos líneas previas de quimioterapia con platino y recibieron tratamiento durante la fase

de estudio hasta la progresión de la enfermedad (estudio SOLO2, con tratamiento con olaparib  $\geq 2$  años en el 45% de los pacientes), la incidencia de SMD/LMA fue del 8% en pacientes que recibieron olaparib y del 4% en pacientes que recibieron placebo a un seguimiento de 5 años. En el grupo olaparib, 9 de los 16 casos de SMD/LMA ocurrieron después de la interrupción del olaparib durante el seguimiento de sobrevida.

La incidencia de SMD/LMA se observó en el contexto de la sobrevida global prolongada en el brazo olaparib y el inicio tardío del SMD/LMA. El riesgo de SMD/LMA permanece  $< 1,5\%$  a los 5 años de seguimiento en el entorno de primera línea cuando se administra tratamiento de mantenimiento de olaparib después de una línea de quimioterapia con platino durante una duración de 2 años.

#### Toxicidad hematológica

La anemia y otras toxicidades hematológicas son generalmente de grado bajo (grado 1 o 2 CTCAE), aunque existen informes de eventos grado 3 CTCAE y mayores. La anemia fue la reacción adversa grado  $\geq 3$  CTCAE más frecuente informada en estudios clínicos, reportándose la primera aparición usualmente en los primeros 3 meses de tratamiento. Se ha demostrado una relación exposición-respuesta entre olaparib y reducciones en la hemoglobina. En estudios clínicos con Lynparza, la incidencia de cambios grado  $\geq 2$  CTCAE (disminuciones) desde el nivel inicial en la hemoglobina fue de 21%, de 17% en el recuento absoluto de neutrófilos, de 5% en las plaquetas, de 26% en los linfocitos y de 19% en los leucocitos (todos los % aproximados).

La incidencia de elevaciones del volumen corpuscular medio desde bajo o normal inicialmente hasta niveles por encima del límite superior normal fue de aproximadamente 51%. Los niveles parecieron regresar a lo normal después de discontinuar el tratamiento y no parecieron tener ninguna consecuencia clínica.

Se recomienda un examen inicial, seguido por monitoreo mensual de cuadro hemático completo por los primeros 12 meses de tratamiento, y periódicamente después de este tiempo, para monitorear cambios clínicamente significativos en cualquier parámetro durante el tratamiento que pueda requerir interrupción o reducción de la dosis y/o tratamiento adicional.

#### Otros hallazgos de laboratorio

En estudios clínicos con Lynparza, la incidencia de cambios grado  $\geq 2$  CTCAE (elevaciones) desde el nivel inicial en la creatinina sanguínea fue de aproximadamente 10%. Datos de un estudio doble-ciego placebo-controlado mostraron un aumento promedio hasta de 23% desde el nivel inicial que permaneció constante con el trascurso del tiempo y regresó al nivel inicial después de discontinuar el tratamiento, sin secuelas clínicas evidentes. El 90% de los pacientes tenía valores de creatinina grado 0 CTCAE en el nivel inicial y el 10% mostraba grado 1 CTCAE inicialmente.

#### Náuseas y vómito

Generalmente las náuseas fueron reportadas muy precozmente, con la primera aparición dentro del primer mes de tratamiento con Lynparza en la mayoría de los pacientes. Se reportó vómito tempranamente, con la primera aparición dentro de los primeros dos meses de tratamiento con Lynparza en la mayoría de los pacientes. Se reportó que tanto las náuseas como el vómito fueron intermitentes en la mayoría de los pacientes.

**CONCEPTO:** Revisada la información allegada la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante radicado 20221264016 se solicita aprobación de la modificación de indicaciones para olaparib (Lynparza®) tabletas recubiertas por 150 mg, para incluir la indicación: “olaparib en combinación con abiraterona y prednisona o prednisolona está indicado para: El tratamiento de pacientes adultos con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración”; adicionalmente solicita aprobación de dosificación, grupo etario, precauciones o advertencias y reacciones adversas, así como la aprobación de IPP versión Clave 4-2022 Doc ID-004917557 v2.0 e inserto versión Doc ID-005043640 v1.0 allegados mediante radicado 20221264016.

Como soporte clínico principal presenta el estudio en curso NCT03732820 (PROpel) aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo que incluye 796 pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración que fueron aleatorizados, en una proporción de 1:1, para recibir olaparib, 300 mg por vía oral dos veces al día, en combinación con abiraterona, 1000 mg por vía oral una vez al día (olaparib + abiraterona) o placebo dos veces al día, en combinación con abiraterona, 1000 mg por vía oral una vez al día (placebo + abiraterona). Los pacientes de ambos grupos también recibieron prednisona o prednisolona 5 mg por vía oral dos veces al día. Un total de 399 pacientes fueron asignados a olaparib + abiraterona; 397 fueron asignados a placebo + abiraterona.

En el segundo corte de datos planificado (DCO2; 14 de marzo de 2022, aproximadamente 41 meses después de que el primer paciente fuera aleatorizado), se realizó un análisis descriptivo de sobrevida libre de progresión radiológica (rPFS) y un análisis intermedio de la sobrevida global (SG). En el cual se reporta que 1103 pacientes, 796 de los cuales fueron aleatorizados a olaparib + abiraterona (399 pacientes) y placebo + abiraterona (397 pacientes) DCO2, la mediana de duración del seguimiento en todos los pacientes fue de 18.5 meses para el grupo de olaparib + abiraterona y de 14.2 meses para el grupo de placebo + abiraterona.

Los datos de DCO2 rPFS fueron consistentes con DCO1 (30 de julio de 2021, aproximadamente 33 meses después de que se aleatorizara el primer paciente) (HR 0.67, IC del 95%: 0.56, 0.81); observándose un beneficio de magnitud similar y una mediana de mejora de la rPFS de 8.6 meses para olaparib + abiraterona en comparación con placebo + abiraterona (24.97 frente a 16.39 meses), resultados que están en línea con lo observado en el primer análisis intermedio (DCO1). La revisión central independiente ciega (BICR) en DCO2 arrojó resultados similares (HR 0.62, IC del 95%: 0.51, 0.75).

En DCO2, los datos de sobrevida global (SG) estaban maduros en un 40.1% (319 eventos/796 pacientes), y la estimación puntual de SG HR fue de 0.83 (IC del 95%: 0.66,

1.03). No se alcanzó la mediana de SG en ninguno de los grupos de tratamiento. Es importante destacar que, en comparación con la curva de Kaplan-Meier en DCO1, la curva de Kaplan-Meier en DCO2 mostró una clara separación entre los grupos después de aproximadamente 22 meses antes de que se observara una censura extensa.

Los datos de resultados reportados por el paciente (PRO) (calidad de vida relacionada con la salud -HRQoL- y síntomas relacionados con la enfermedad) indican que olaparib en combinación con abiraterona no tuvo un impacto negativo en la HRQoL de los pacientes.

Presenta información sobre eventos adversos evaluados en el primer análisis intermedio (DCO1 30 de julio de 2021), el 97.2% de los pacientes en el grupo de olaparib + abiraterona y el 94.9% en el grupo de placebo + abiraterona tuvieron al menos 1 evento adverso (AE). Se presentaron más eventos graves (33.9% vs 27.0%), grado  $\geq 3$  (47.2% vs 38.4%), que llevaron a la interrupción del tratamiento (13,8 vs 7,8%), que llevaron a una reducción de la dosis (20,1% vs 5,6%) en el grupo de olaparib + abiraterona en comparación con los que recibieron placebo + abiraterona. En el grupo que recibió olaparib + abiraterona 16 pacientes (4.0%) tuvieron AEs que provocaron la muerte vs 17 pacientes (4.3%) en el grupo control. Los EA más comunes en el grupo que recibió olaparib más abiraterona fueron anemia (46%), fatiga/astenia (37,2%) y náuseas (28,1%).

La Sala encuentra que en la información presentada se evidencia un efecto en la variable subrogada sobrevida libre de progresión radiológica y sugiere un posible beneficio modesto en sobrevida global. Sin embargo, se trata de resultados preliminares del estudio en curso con un posible beneficio clínico que se considera no sustancial hasta la fecha, acompañado de señales de eventos adversos clínicamente importantes.

Con base en lo anterior, la Sala recomienda requerir al interesado para que presente información clínica adicional, incluyendo mayor tiempo de seguimiento del estudio NCT03732820 (PROpel), que permita confirmar el posible efecto en SG sugerido por los resultados preliminares del estudio en curso NCT03732820 (PROpel) y disminuir la incertidumbre en relación con eventos adversos, en particular los relacionados con embolismo pulmonar, síndrome mielodisplásico/leucemia mieloide aguda y neumonitis y su efecto en las evaluaciones de calidad de vida.

**La información farmacológica debe incluir únicamente las indicaciones aprobadas.**

**Se recuerda al interesado que en la respuesta al auto debe presentar inserto e IPP actualizados a la fecha de respuesta al auto y que la información registrada en el formulario de la solicitud debe ser idéntica a la de la IPP, dicha actualización debe incluir adicionalmente lo siguiente:**

**En la información para prescribir (IPP) adicionar en precauciones y advertencias lo siguiente (se recuerda al interesado que la información registrada en el formulario de la solicitud debe ser idéntica a la de la IPP):**

### **Hepatotoxicidad**

Se han notificado casos de hepatotoxicidad en pacientes tratados con olaparib. Si aparecen síntomas o signos clínicos que sugieran hepatotoxicidad, se debe realizar una evaluación clínica inmediata del paciente y una medición de las pruebas de la función hepática. En caso de sospecha de lesión hepática inducida por medicamentos, se debe interrumpir el tratamiento. En caso de lesión hepática grave inducida por medicamentos, la interrupción del tratamiento se debe considerar clínicamente apropiada.

**En la información para prescribir (IPP) adicionar en embarazo y lactancia lo siguiente (se recuerda al interesado que la información registrada en el formulario de la solicitud debe ser idéntica a la de la IPP):**

Durante la terapia y durante 6 meses después de recibir la última dosis de Lynparza, a menos que se elija la abstinencia como método anticonceptivo. Se recomiendan dos métodos anticonceptivos altamente efectivos y complementarios.

La eficacia de algunos anticonceptivos hormonales puede reducirse si se administran de forma concomitante con olaparib, ya que no se puede excluir que olaparib pueda reducir la exposición a sustratos del CYP2C9 mediante la inducción de la enzima. Por lo tanto, se debe considerar un método anticonceptivo no hormonal adicional. Para mujeres con cáncer hormonodependiente, se deben considerar dos métodos anticonceptivos no hormonales.

Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva, incluyendo efectos teratogénicos graves y efectos en la supervivencia embrionaria en la rata a exposiciones sistémicas en la madre inferiores a la alcanzada en humanos a dosis terapéuticas. No se dispone de datos del uso de olaparib en mujeres embarazadas, sin embargo, teniendo en cuenta el mecanismo de acción de olaparib, Lynparza no se debe usar durante el embarazo ni en mujeres potencialmente fértiles que no utilicen un método anticonceptivo fiable durante el tratamiento y durante 6 meses después de recibir la última dosis de Lynparza. (Ver párrafo anterior: “Mujeres en edad fértil/anticoncepción en mujeres”, para información adicional sobre los métodos anticonceptivos y las pruebas de embarazo.)

**En la información para prescribir (IPP) adicionar en eventos adversos lo siguiente (se recuerda al interesado que la información registrada en el formulario de la solicitud debe ser idéntica a la de la IPP):**

### ***Eventos tromboembólicos venosos***

En hombres que recibieron olaparib más abiraterona como tratamiento de primera línea para CPRCm (estudio PROpel), la incidencia de eventos tromboembólicos venosos fue del 8% en el grupo de olaparib más abiraterona y del 3,3% en el grupo de placebo más abiraterona. La mediana de tiempo hasta el inicio en este estudio fue de 170 días (intervalo: 12 a 906 días). La mayoría de los pacientes se recuperaron del evento y pudieron continuar con olaparib con el tratamiento médico estándar.

Se excluyeron los pacientes con enfermedad cardiovascular significativa. Consulte la información del producto de abiraterona para los criterios de exclusión cardiovascular.

**En el inserto adicionar en advertencias y precauciones lo siguiente:**

sí observa coloración amarillenta de la piel o del blanco de los ojos, orina anormalmente oscura (color marrón), dolor en el lado derecho de la zona del estómago (abdomen), cansancio, sensación de menor apetito de lo habitual o náuseas y vómitos inexplicables, póngase en contacto con su médico inmediatamente, ya que esto puede indicar problemas con el hígado.

**3.4.1.12. FORXIGA® 10 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Expediente : 20067183  
Radicado : 20221265400  
Fecha : 16/12/2022  
Interesado : Astrazeneca Colombia S.A.S.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 12,3mg de Dapagliflozina propanodiol monohidrato equivalente a 10 mg de Dapagliflozina

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: (Del Registro)

Diabetes mellitus tipo 2

FORXIGA® está indicado como:

Omonoterapia: FORXIGA® Está indicado para pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en monoterapia en quienes no pueden utilizar metformina.

Página 455 de 727

Acta No. 14 de 2023 SEMNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

adición al tratamiento con otros fármacos: forxiga® está indicado para pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en terapia combinada con otros medicamentos hipoglicemiantes, incluyendo insulina, cuando éstos junto con la dieta y el ejercicio no proveen adecuado control glicémico.

Para los resultados de los estudios con respecto a la combinación de terapias, efectos en el control glucémico, acontecimientos cardiovasculares y renales, así como las poblaciones estudiadas.

#### Falla cardíaca

Forxiga® (Dapagliflozina) está indicado en pacientes adultos como tratamiento complementario a la terapia estándar para el tratamiento de la falla cardíaca sintomática con fracción de eyección reducida de menos del 40%, que vengan siendo controlados con terapia de base y con niveles plasmáticos elevados de péptido natriurético.

#### Enfermedad renal crónica

Forxiga® está indicado como terapia de adición en pacientes adultos con enfermedad renal crónica con diabetes mellitus tipo 2 y/o enfermedad cardiovascular.

#### Contraindicaciones: (Del Registro)

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Inserto versión Doc ID-005032974 v1.0 allegado mediante radicado 20221265400
- IPP Clave 1-2022 Doc ID-004009449 v5.0 allegado mediante radicado 20221265400

#### Nuevas indicaciones

#### Diabetes mellitus tipo 2

FORXIGA® (dapagliflozina) está indicado como:

- Monoterapia: FORXIGA® (dapagliflozina) está indicado para pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en monoterapia en quienes no pueden utilizar metformina.
- Adición al tratamiento con otros fármacos: FORXIGA® (dapagliflozina) está indicado para pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en terapia combinada con otros medicamentos hipoglucemiantes, incluyendo insulina, cuando éstos junto con la dieta y el ejercicio no proveen adecuado control glicémico.

#### Falla cardíaca

FORXIGA® (dapagliflozina) está indicado en pacientes adultos como tratamiento complementario a la terapia estándar para el tratamiento de la falla cardíaca sintomática, que vengán siendo controlados con terapia de base y con niveles plasmáticos elevados de péptido natriurético.

#### Enfermedad renal crónica

FORXIGA® está indicado en pacientes adultos como tratamiento de la enfermedad renal crónica.

#### Nuevas contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

#### Nuevas precauciones y advertencias

#### Insuficiencia renal

Debido a la experiencia limitada, no se recomienda iniciar el tratamiento con dapagliflozina en pacientes con TFG < 25 mL/min.

La eficacia hipoglucemiante de dapagliflozina depende de la función renal, y esta se reduce en pacientes con TFG < 45 mL/min y probablemente sea inexistente en pacientes con insuficiencia renal grave.

En un estudio en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con insuficiencia renal moderada (TFG < 60 mL/min), una mayor proporción de pacientes tratados con dapagliflozina presentaron reacciones adversas de aumento en la creatinina, fósforo, hormona paratiroidea (PTH) e hipotensión, en comparación con placebo.

#### Insuficiencia hepática

Existe experiencia limitada en estudios clínicos con pacientes con insuficiencia hepática. La exposición a dapagliflozina aumenta en pacientes con insuficiencia hepática grave.

#### Uso en pacientes en riesgo de depleción del volumen y/o hipotensión

Página 457 de 727

Acta No. 14 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Debido a su mecanismo de acción, dapagliflozina aumenta la diuresis que puede dar lugar a un ligero descenso de la presión arterial observado en los estudios clínicos. Puede ser más pronunciada en pacientes con concentraciones muy altas de glucosa en sangre.

Se debe tener precaución en pacientes para los que una caída de la presión arterial inducida por la dapagliflozina pudiera suponer un riesgo, tales como pacientes con tratamiento antihipertensivo con antecedentes de hipotensión o pacientes de edad avanzada.

En caso de enfermedades intercurrentes que puedan conducir a una depleción del volumen (por ejemplo, enfermedades gastrointestinales), se recomienda una estrecha monitorización del estado del volumen (por ejemplo, exploración física, medición de la tensión arterial, pruebas analíticas incluyendo hematocrito) y de los electrolitos. Se recomienda la interrupción temporal del tratamiento con dapagliflozina en pacientes que desarrollen depleción del volumen hasta que ésta se corrija.

#### Cetoacidosis diabética

Los inhibidores del cotransportador de sodio glucosa 2 (SGLT2) se deben usar con precaución en pacientes con riesgo aumentado de CAD. Los pacientes que pueden tener mayor riesgo de CAD incluyen pacientes con una baja reserva funcional de las células beta (por ej., pacientes con diabetes tipo 1, pacientes con diabetes tipo 2 con péptido-C disminuido o diabetes autoinmune latente del adulto (LADA) o pacientes con antecedentes de pancreatitis), pacientes con cuadros que conducen a una ingesta restringida de alimentos o deshidratación grave, pacientes para los cuales las dosis de insulina estén reducidas y pacientes con requerimientos aumentados de insulina debido a enfermedad médica aguda, cirugía o alcoholismo.

El riesgo de cetoacidosis diabética se debe considerar en el caso de síntomas inespecíficos tales como náuseas, vómitos, anorexia, dolor abdominal, sed excesiva, dificultad respiratoria, confusión, fatiga o somnolencia inusuales. Si estos síntomas aparecen, se debe evaluar de forma inmediata a los pacientes para valorar si se trata de una cetoacidosis, independientemente de los niveles de glucosa en sangre.

Antes de iniciar dapagliflozina, se deben considerar los factores en la historia clínica del paciente que predispongan a la cetoacidosis.

Se debe de interrumpir el tratamiento en pacientes que están hospitalizados por un procedimiento quirúrgico mayor o enfermedades agudas graves. Se recomienda controlar las cetonas en estos pacientes. Se prefiere la determinación de los niveles de cuerpos cetónicos en sangre a la determinación en orina. El tratamiento con dapagliflozina se puede reanudar cuando los valores de cuerpos cetónicos sean normales y el estado del paciente se haya estabilizado.

Se han notificado casos raros de CAD, incluyendo casos mortales y potencialmente mortales, en pacientes tratados con inhibidores del SGLT2, incluida dapagliflozina. En varios casos, la

presentación del cuadro clínico fue atípico con ascenso moderado de los niveles de glucosa en sangre, por debajo de 14 mmol/l (250 mg/dl).

En pacientes en los que se sospeche o diagnostique CAD, se debe interrumpir el tratamiento con dapagliflozina de inmediato.

No se recomienda reiniciar el tratamiento con el inhibidor del SGLT2 en pacientes que experimenten CAD durante el tratamiento con un inhibidor del SGLT2, a menos que se identifique otro factor bien definido que lo desencadenara y se haya resuelto.

#### Fascitis necrosante del perineo (gangrena de Fournier)

Se han notificado casos poscomercialización de fascitis necrosante del perineo (también conocida como gangrena de Fournier) en pacientes de ambos sexos tratados con inhibidores del SGLT2. Se trata de un acontecimiento raro pero grave y potencialmente mortal que requiere intervención quirúrgica urgente y tratamiento antibiótico.

Se indicará a los pacientes que acudan al médico si presentan una combinación de síntomas como dolor, dolor a la palpación, eritema o inflamación en la región genital o perineal, con fiebre o malestar general. Tenga en cuenta que la infección urogenital o el absceso perineal pueden preceder a la fascitis necrosante. Si se sospecha gangrena de Fournier, se debe interrumpir FORXIGA® e instaurar un tratamiento inmediato (incluidos antibióticos y desbridamiento quirúrgico).

#### Infecciones del tracto urinario

La excreción urinaria de glucosa puede asociarse a un aumento del riesgo de infecciones del tracto urinario; por eso se considerará la interrupción temporal de dapagliflozina durante el tratamiento de la pielonefritis o la urosepsis.

#### Edad avanzada ( $\geq 65$ años)

Los pacientes de edad avanzada pueden presentar mayor riesgo de depleción del volumen y es más probable que sean tratados con diuréticos.

Es más probable que los pacientes de edad avanzada presenten una función renal alterada, y/o estén en tratamiento con medicamentos antihipertensivos que puedan provocar cambios en la función renal tales como inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) y antagonistas del receptor tipo 1 de la angiotensina II (ARA). Se aplican las mismas recomendaciones para la función renal en pacientes de edad avanzada, que para los demás pacientes.

#### Insuficiencia cardíaca

Existe experiencia limitada con dapagliflozina en la clase IV de la NYHA.

### Enfermedad renal crónica

No hay experiencia con dapagliflozina en el tratamiento de enfermedad renal crónica en pacientes sin diabetes que no presentan albuminuria. Los pacientes con albuminuria podrían beneficiarse más del tratamiento con dapagliflozina.

### Amputación de miembros inferiores

Se ha observado un aumento de casos de amputación de miembros inferiores (principalmente del dedo del pie) en ensayos clínicos a largo plazo en la diabetes mellitus tipo 2 con inhibidores SGLT2. Se desconoce si esto constituye un efecto de clase. Es importante aconsejar a los pacientes con diabetes acerca del cuidado rutinario preventivo del pie.

### Análisis de orina

Debido a su mecanismo de acción, los pacientes que estén tomando FORXIGA®, presentaran resultados positivos para la glucosa en orina.

### Lactosa

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

### Nuevas reacciones adversas

#### Resumen del perfil de seguridad

#### Diabetes mellitus tipo 2

En los estudios clínicos en diabetes tipo 2, más de 15.000 pacientes han sido tratados con dapagliflozina.

La evaluación primaria de seguridad y tolerabilidad se llevó a cabo en un análisis conjunto pre-especificado de 13 estudios a corto plazo (hasta 24 semanas) controlados con placebo, con 2.360 sujetos tratados con dapagliflozina 10 mg y 2.295 tratados con placebo.

En el estudio de resultados cardiovasculares de dapagliflozina en diabetes mellitus tipo 2 (estudio DECLARE), 8.574 pacientes recibieron dapagliflozina 10 mg y 8.569 recibieron placebo durante un tiempo medio de exposición de 48 meses. En total, hubo 30.623 pacientes-año de exposición a dapagliflozina.

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia a través de los estudios clínicos fueron las infecciones genitales.

## Falla cardíaca

En el estudio de resultados cardiovasculares de dapagliflozina en pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida (estudio DAPA-HF), se trató a 2.368 pacientes con dapagliflozina 10 mg y a 2.368 pacientes con placebo durante una mediana de tiempo de exposición de 18 meses. La población de pacientes incluía pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y sin diabetes, y pacientes con TFG<sub>e</sub>  $\geq 30$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>. En el estudio de resultados cardiovasculares de dapagliflozina en pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección del ventrículo izquierdo  $> 40$  % (DELIVER), 3126 pacientes fueron tratados con dapagliflozina 10 mg y 3127 pacientes con placebo durante una mediana de tiempo de exposición de 27 meses. La población de pacientes incluía pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y sin diabetes, y pacientes con TFG<sub>e</sub>  $\geq 25$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>.

El perfil de seguridad general de dapagliflozina en los pacientes con insuficiencia cardíaca fue consistente con el perfil de seguridad conocido de dapagliflozina.

## Enfermedad renal crónica

En el estudio de resultados renales de dapagliflozina en pacientes con enfermedad renal crónica (DAPA-CKD), se trató a 2.149 pacientes con dapagliflozina 10 mg y a 2.149 pacientes con placebo durante una mediana de tiempo de exposición de 27 meses. La población de pacientes incluía pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y sin diabetes, con TFG<sub>e</sub>  $\geq 25$  a  $\leq 75$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, y albuminuria (cociente de albúmina/creatinina en orina [CACo]  $\geq 200$  y  $\leq 5.000$  mg/g). El tratamiento se continuaba si la TFG<sub>e</sub> disminuía a niveles por debajo de 25 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>.

El perfil de seguridad general de dapagliflozina en pacientes con enfermedad renal crónica fue consistente con el perfil de seguridad conocido de dapagliflozina.

## Tabla de reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas en los estudios clínicos controlados con placebo y en la experiencia poscomercialización. Ninguna ha resultado estar relacionada con la dosis. Las reacciones adversas enumeradas a continuación se clasifican según la frecuencia y clasificación por órganos y sistemas (SOC). Las categorías de frecuencia se definen como: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 1. Reacciones adversas en estudios clínicos controlados con placebo<sup>a</sup> y experiencia poscomercialización

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes *	Poco frecuentes *	Raros	Muy raros	
<i>Infecciones e infestaciones</i>		Vulvovaginitis, balanitis e infecciones genitales relacionadas <sup>a,b,c</sup> Infección del tracto urinario <sup>a,b,d</sup>	Infección por hongos <sup>**</sup>		Fascitis necrosante del perineo (gangrena de Fournier) <sup>b,i</sup>	
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>	Hipoglucemia (cuando se usa con SU o insulina) <sup>b</sup>		Depleción del volumen <sup>b,e</sup> Sed <sup>**</sup>	Cetoacidosis diabética (cuando se emplea en diabetes mellitus tipo 2) <sup>b,i,k</sup>		
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>		Mareos				

<i>Trastornos gastrointestinales</i>			Estreñimiento** Sequedad de boca**			
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>		Erupción <sup>j</sup>			Angioedema	
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>		Dolor de espalda*				
<i>Trastornos renales y urinarios</i>		Disuria Poliuria <sup>*,f</sup>	Nicturia**			
<i>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</i>			Prurito vulvovaginal** Prurito genital**			

<i>Exploraciones complementarias</i>		Aumento del hematocrito <sup>c</sup> Disminución del aclaramiento renal de creatinina durante el tratamiento inicial <sup>b</sup> Dislipidemia <sup>d</sup>	Aumento de la creatinina sanguínea durante el tratamiento inicial <sup>**</sup> , <sup>b</sup> Aumento de la urea sanguínea <sup>**</sup> Disminución de peso <sup>**</sup>			
--------------------------------------	--	---	---	--	--	--

<sup>a</sup> La tabla muestra los datos de 24 semanas (corto plazo) independientemente del tratamiento de rescate glucémico.

<sup>b</sup> Ver información adicional a continuación en la subsección correspondiente.

<sup>c</sup> Vulvovaginitis, balanitis e infecciones genitales relacionadas incluyen, por ejemplo, los términos preferentes predefinidos: infección micótica vulvovaginal, infección vaginal, balanitis, infección fúngica genital, candidiasis vulvovaginal, vulvovaginitis, balanitis por *Candida*, candidiasis genital, infección genital, infección genital masculina, infección del pene, vulvitis, vaginitis bacteriana y absceso vulvar.

<sup>d</sup> Infección del tracto urinario incluye los siguientes términos preferentes, listados en orden de frecuencia notificada: infección del tracto urinario, cistitis, infección del tracto urinario por *Escherichia*, infección del tracto genitourinario, pielonefritis, trigonitis, uretritis, infección renal y prostatitis.

- <sup>e</sup> La depleción del volumen incluye, por ejemplo, los términos preferentes predefinidos: deshidratación, hipovolemia, hipotensión.
- <sup>f</sup> La poliuria incluye los siguientes términos preferentes: polaquiuria, poliuria, aumento de la diuresis.
- <sup>g</sup> La variación media del hematocrito respecto del valor inicial fue del 2,30% con dapagliflozina 10 mg frente al -0,33% con placebo. Los valores de hematocrito >55% fueron notificados en el 1,3% de los sujetos tratados con dapagliflozina 10 mg frente al 0,4% de los sujetos con placebo.
- <sup>h</sup> El porcentaje medio de cambio desde el valor inicial para dapagliflozina 10 mg frente a placebo, respectivamente, fue de: colesterol total 2,5% frente a 0,0%; colesterol HDL 6,0% frente a 2,7%; colesterol LDL 2,9% frente a -1,0%; triglicéridos -2,7% frente a -0,7%.
- <sup>i</sup> Ver sección 4.4
- <sup>j</sup> La reacción adversa fue identificada durante la vigilancia poscomercialización. Erupción incluye los siguientes términos preferentes, listados en orden de frecuencia en los estudios clínicos: erupción, erupción generalizada, erupción prurítica, erupción macular, erupción maculo-papular, erupción pustular, erupción vesicular y erupción eritematosa. En estudios clínicos controlados con activo o con placebo (dapagliflozina, N=5936, Control total, N=3403), la frecuencia de la erupción fue similar en dapagliflozina (1,4%) y en el control total (1,4%), respectivamente.
- <sup>k</sup> Notificada en el estudio de resultados cardiovasculares en pacientes con diabetes tipo 2 (DECLARE). La frecuencia se basa en el promedio anual.
- <sup>\*</sup> Notificadas en  $\geq 2\%$  de los sujetos y  $\geq 1\%$  más y al menos 3 sujetos más tratados con dapagliflozina 10 mg en comparación con placebo.
- <sup>\*\*</sup> Notificadas por el investigador como posiblemente relacionadas, probablemente relacionadas o relacionadas con el tratamiento del ensayo y notificadas en  $\geq 0,2\%$  de los sujetos y un  $\geq 0,1\%$  más veces y en al menos 3 sujetos más tratados con dapagliflozina 10 mg en comparación con placebo.

## Descripción de reacciones adversas seleccionadas

### Vulvovaginitis, balanitis e infecciones genitales relacionadas

En el conjunto de los 13 estudios de seguridad, se notificó vulvovaginitis, balanitis e infecciones genitales relacionadas en el 5,5% y 0,6% de los sujetos que recibieron dapagliflozina 10 mg y placebo, respectivamente. La mayoría de las infecciones fueron de leves a moderadas, y los sujetos respondieron a un ciclo inicial de tratamiento convencional y rara vez ocasionaron la interrupción del tratamiento con dapagliflozina. Estas infecciones fueron más frecuentes en mujeres (8,4% y 1,2% para dapagliflozina y placebo, respectivamente) y los sujetos con antecedentes presentaban mayor probabilidad de infección recurrente.

En el estudio de resultados cardiovasculares con dapagliflozina, el número de pacientes con acontecimientos adversos graves de infecciones genitales fue bajo y equilibrado: 2 pacientes en cada uno de los grupos de dapagliflozina y placebo.

En el estudio DAPA-HF, ningún paciente informó de acontecimientos adversos graves por infecciones genitales en el grupo de dapagliflozina y uno en el grupo de placebo. Hubo 7 (0,3%) pacientes con acontecimientos adversos que dieron lugar a interrupciones por

Página 465 de 727

infecciones genitales en el grupo de dapagliflozina y ninguno en el grupo de placebo. En el estudio DELIVER, un paciente (< 0,1 %) en cada grupo de tratamiento notificó un acontecimiento adverso grave de infecciones genitales. Hubo 3 (0,1 %) pacientes con acontecimientos adversos que llevaron a interrupciones debido a infección genital en el grupo de dapagliflozina y ninguno en el grupo de placebo.

En el estudio DAPA-CKD, hubo 3 (0,1%) pacientes con acontecimientos adversos graves por infecciones genitales en el grupo de dapagliflozina y ninguno en el grupo de placebo. Hubo 3 (0,1%) pacientes con acontecimientos adversos que dieron lugar a la interrupción debido a infecciones genitales en el grupo de dapagliflozina y ninguno en el grupo de placebo. Los acontecimientos adversos graves de infecciones genitales o acontecimientos adversos que dieron lugar a la interrupción debido a infecciones genitales no se notificaron para ningún paciente sin diabetes.

#### Fascitis necrosante del perineo (gangrena de Fournier)

Se han notificado casos poscomercialización de gangrena de Fournier en pacientes tratados con inhibidores SGLT2, incluyendo dapagliflozina.

En el estudio de resultados cardiovasculares con dapagliflozina de 17.160 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y una mediana de tiempo de exposición de 48 meses, se reportaron un total de 6 casos de gangrena de Fournier, uno en el grupo tratado con dapagliflozina y 5 en el grupo con placebo.

Todos los pacientes con gangrena de Fournier eran de sexo masculino, obesos con diabetes mellitus tipo 2. Para todos los 6 casos, no se presentaron eventos de infecciones genitales o del tracto urinario al mismo tiempo o en cualquier momento antes de haber desarrollado el evento de gangrena de Fournier.

#### Hipoglucemia

La frecuencia de hipoglucemia dependió del tipo de tratamiento de base utilizado en los estudios clínicos en la diabetes mellitus.

Para estudios de dapagliflozina en monoterapia, de adición a metformina o de adición a sitagliptina (con o sin metformina), la frecuencia de episodios menores de hipoglucemia fue similar (< 5%) entre los grupos de tratamiento, incluido el grupo placebo hasta las 102 semanas de tratamiento. En todos los estudios, los acontecimientos mayores de hipoglucemia fueron poco frecuentes y comparables entre los grupos tratados con dapagliflozina o placebo. Los estudios con tratamientos de adición a sulfonilurea y de adición a insulina presentaron mayor incidencia de hipoglucemia.

En un estudio de adición a glimepirida, en las semanas 24 y 48, se notificaron episodios menores de hipoglucemia más frecuentemente en el grupo tratado con dapagliflozina 10 mg más

glimepirida (6,0% y 7,9%, respectivamente) que en el grupo de placebo más glimepirida (2,1% y 2,1%, respectivamente).

En un estudio de adición a insulina se notificaron episodios de hipoglucemia grave en el 0,5% y 1,0% de los sujetos tratados con dapagliflozina 10 mg más insulina en las semanas 24 y 104, respectivamente, y en el 0,5% de los sujetos de grupos tratados con placebo más insulina en las semanas 24 y 104. En las semanas 24 y 104, se notificaron episodios de hipoglucemia leve, respectivamente, en el 40,3% y 53,1% de los sujetos que recibieron dapagliflozina 10 mg más insulina y en el 34,0% y 41,6% de los sujetos que recibieron placebo más insulina.

En un estudio de adición a metformina y una sulfonilurea, de hasta 24 semanas, no se notificaron episodios de hipoglucemia grave. Se notificaron episodios menores de hipoglucemia en el 12,8% de los sujetos que recibieron dapagliflozina 10 mg más metformina y una sulfonilurea y en el 3,7% de los que recibieron placebo más metformina y una sulfonilurea.

En el estudio de resultados cardiovasculares con dapagliflozina, no se observó un aumento del riesgo de hipoglucemia grave con la terapia de dapagliflozina en comparación con placebo. Se notificaron acontecimientos graves de hipoglucemia en 58 (0,7%) pacientes tratados con dapagliflozina y en 83 (1,0%) pacientes tratados con placebo.

En el estudio DAPA-HF se notificaron acontecimientos graves de hipoglucemia en 4 (0,2%) pacientes de ambos grupos de tratamiento, dapagliflozina y placebo. En el estudio DELIVER, se informaron eventos importantes de hipoglucemia en 6 (0,2 %) pacientes en el grupo de dapagliflozina y 7 (0,2 %) en el grupo de placebo. Solo se observaron eventos importantes de hipoglucemia en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

En el estudio DAPA-CKD, los acontecimientos graves de hipoglucemia fueron notificados en 14 (0,7%) pacientes en el grupo de dapagliflozina y 28 (1,3%) pacientes en el grupo de placebo, y observados solo en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

#### Depleción del volumen

En el conjunto de los 13 estudios de seguridad, se notificaron reacciones indicativas de depleción del volumen (incluyendo notificaciones de deshidratación, hipovolemia o hipotensión) en el 1,1% y 0,7%, de los sujetos tratados con dapagliflozina 10 mg, y placebo, respectivamente; las reacciones graves se dieron en < 0,2% de los sujetos, repartidos de forma equilibrada entre dapagliflozina 10 mg y placebo.

En el estudio de resultados cardiovasculares con dapagliflozina, el número de pacientes con acontecimientos indicativos de depleción del volumen fue equilibrado entre los grupos de tratamiento: 213 (2,5%) y 207 (2,4%) en los grupos de dapagliflozina y placebo, respectivamente. Se notificaron acontecimientos adversos graves en 81 (0,9%) y 70 (0,8%) en los grupos de dapagliflozina y placebo, respectivamente. Los acontecimientos fueron generalmente equilibrados entre los grupos de tratamiento a través de los subgrupos de edad, uso de diurético,

presión arterial e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA)/antagonistas de los receptores tipo 1 de angiotensina II (ARAI). En pacientes con valores iniciales de TFGe < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, hubo 19 casos de reacciones adversas graves de depleción del volumen en el grupo de dapagliflozina y 13 casos en el grupo placebo.

En el estudio DAPA-HF, el número de pacientes con acontecimientos que sugerían una depleción del volumen fue de 170 (7,2%) en el grupo de dapagliflozina y de 153 (6,5%) en el grupo placebo. Hubo menos pacientes con acontecimientos graves de síntomas que sugerían una depleción del volumen en el grupo de dapagliflozina (23 1,0%) en comparación con el grupo placebo (38 [1,6%]). Los resultados fueron similares independientemente de la presencia basal de diabetes y de la TFGe inicial. En el estudio DELIVER, el número de pacientes con acontecimientos graves de síntomas sugestivos de depleción de volumen fue de 35 (1,1 %) en el grupo de dapagliflozina y 31 (1,0 %) en el grupo de placebo.

En el estudio DAPA-CKD, el número de pacientes con acontecimientos que sugerían depleción de volumen fue de 120 (5,6%) en el grupo de dapagliflozina y 84 (3,9%) en el grupo placebo. Hubo 16 (0,7%) pacientes con acontecimientos graves de síntomas que sugerían depleción de volumen en el grupo de dapagliflozina y 15 (0,7%) pacientes en el grupo de placebo.

#### Cetoacidosis diabética en diabetes mellitus tipo 2

En el estudio de resultados cardiovasculares con dapagliflozina, con un tiempo de exposición media de 48 meses, los acontecimientos de CAD se notificaron en 27 pacientes en el grupo de dapagliflozina 10 mg y 12 pacientes en el grupo placebo. Los acontecimientos ocurrieron distribuidos de forma uniforme durante el periodo del estudio. De los 27 pacientes con acontecimientos de CAD en el grupo de dapagliflozina, 22 tomaban insulina como tratamiento concomitante al mismo tiempo que el acontecimiento. Los factores desencadenantes de CAD fueron los esperados en una población de diabetes mellitus tipo 2.

En el estudio DAPA-HF, se notificaron acontecimientos de CAD en 3 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en el grupo de dapagliflozina y ninguno en el grupo placebo. En el estudio DELIVER, se informaron eventos de CAD en 2 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en el grupo de dapagliflozina y ninguno en el grupo de placebo.

En el estudio DAPA-CKD, no se notificaron acontecimientos de CAD en ningún paciente en el grupo de dapagliflozina y en 2 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en el grupo de placebo.

#### Infecciones del tracto urinario

En el conjunto de los 13 estudios de seguridad, las infecciones del tracto urinario se notificaron más frecuentemente con dapagliflozina 10 mg en comparación con placebo (4,7% frente al 3,5%, respectivamente; ver sección 4.4). La mayoría de las infecciones fueron de leve a moderadas, y los sujetos respondieron a un ciclo inicial de tratamiento convencional y rara vez ocasionaron la interrupción del tratamiento con dapagliflozina. Estas infecciones fueron más frecuentes en mujeres y los sujetos con antecedentes presentaban mayor probabilidad de infección recurrente.

En el estudio de resultados cardiovasculares con dapagliflozina, los acontecimientos graves de infecciones del tracto urinario se notificaron de forma menos frecuente para dapagliflozina 10 mg en comparación con placebo, 79 (0,9%) acontecimientos frente a 109 (1,3%) acontecimientos, respectivamente.

En el estudio DAPA-HF, el número de pacientes con acontecimientos adversos graves de infecciones del tracto urinario fue de 14 (0,6%) en el grupo de dapagliflozina y 17 (0,7%) en el grupo placebo. Hubo 5 (0,2%) pacientes con acontecimientos adversos que dieron lugar a interrupciones por infecciones del tracto urinario en cada uno de los grupos, dapagliflozina y placebo. En el estudio DELIVER, el número de pacientes con acontecimientos adversos graves de infecciones del tracto urinario fue de 41 (1,3 %) en el grupo de dapagliflozina y 37 (1,2 %) en el grupo de placebo. Hubo 13 (0,4 %) pacientes con acontecimientos adversos que llevaron a discontinuaciones debido a infecciones del tracto urinario en el grupo de dapagliflozina y 9 (0,3 %) en el grupo de placebo.

En el estudio DAPA-CKD, el número de pacientes con acontecimientos adversos graves de infecciones del tracto urinario fue de 29 (1,3%) en el grupo de dapagliflozina y 18 (0,8%) en el grupo placebo. Hubo 8 (0,4%) pacientes con acontecimientos adversos que dieron lugar a interrupciones por infecciones del tracto urinario en el grupo de dapagliflozina y 3 (0,1%) en el grupo placebo. El número de pacientes sin diabetes que notificó acontecimientos adversos graves de infecciones del tracto urinario o acontecimientos adversos que dieron lugar a interrupciones por infecciones del tracto urinario fue similar entre los grupos de tratamiento (6 [0,9%] frente a 4 [0,6%] para los acontecimientos adversos graves y 1 [0,1%] frente a 0 para acontecimientos adversos que dieron lugar a la interrupción en los grupos de dapagliflozina y placebo, respectivamente).

#### Aumento de creatinina

Las reacciones adversas relacionadas con el aumento de creatinina se agruparon (p. ej. descenso del aclaramiento de creatinina renal, insuficiencia renal, incremento de la creatinina sérica y descenso de la tasa de filtración glomerular). En el conjunto de los 13 estudios de seguridad, esta agrupación de reacciones se notificó en el 3,2% y el 1,8% de los pacientes que recibieron dapagliflozina 10 mg y placebo, respectivamente. En pacientes con función renal normal o insuficiencia renal leve (valor inicial de TFGe  $\geq 60$  mL/min/1,73m<sup>2</sup>) esta agrupación de reacciones se notificó en el 1,3% y el 0,8% de los pacientes que recibieron dapagliflozina 10 mg y placebo, respectivamente. Estas reacciones fueron más comunes en pacientes con un valor inicial de TFGe  $\geq 30$  y  $< 60$  mL/min/1,73m<sup>2</sup> (18,5% dapagliflozina 10 mg frente a 9,3% con placebo).

Una evaluación adicional de los pacientes que presentaban acontecimientos adversos relacionados con el riñón mostró que la mayoría presentaba cambios en la creatinina sérica de  $\leq 44$  micromoles/L ( $\leq 0,5$  mg/dL) desde el valor inicial. Los aumentos en creatinina fueron

generalmente transitorios durante el tratamiento continuado o reversible después de la interrupción del tratamiento.

En el estudio DECLARE, incluyendo pacientes de edad avanzada y pacientes con insuficiencia renal (TFGe menor de 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), la TFGe disminuyó a lo largo del tiempo en ambos grupos de tratamiento. En el primer año, la TFGe media fue ligeramente inferior, y a los 4 años, la TFGe media fue ligeramente superior en el grupo de dapagliflozina en comparación con el grupo placebo.

En los estudios DAPA-HF y DELIVER, la TFGe disminuyó con el tiempo tanto en el grupo de dapagliflozina como en el grupo placebo. En DAPA-HF, la disminución inicial de la TFGe media fue de -4,3 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> en el grupo de dapagliflozina y de -1,1 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> en el grupo placebo. A los 20 meses, el cambio desde el valor inicial en la TFGe fue similar entre los grupos de tratamiento: -5,3 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> para dapagliflozina y -4,5 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> para placebo. En DELIVER, la disminución de la TFGe media al mes fue de -3,7 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> en el grupo de dapagliflozina y de -0,4 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> en el grupo de placebo. A los 24 meses, el cambio desde el valor inicial en la TFGe fue similar entre los grupos de tratamiento: - 4,2 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> en el grupo de dapagliflozina y -3,2 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> en el grupo de placebo.

En el estudio DAPA-CKD, la TFGe disminuyó con el tiempo tanto en el grupo de dapagliflozina como en el grupo placebo. La disminución inicial (día 14) de la TFGe media fue de -4,0 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> en el grupo de dapagliflozina y de -0,8 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> en el grupo placebo. A los 28 meses, el cambio desde el valor inicial en la TFGe fue similar entre los grupos de tratamiento: -7,4 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> para dapagliflozina y -8,6 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> para placebo.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

La notificación de sospechas de reacciones adversas después de la autorización del medicamento es importante. Permite la monitorización continua del equilibrio riesgo/beneficio del medicamento.

#### Nuevas interacciones

#### Interacciones farmacodinámicas

#### Diuréticos

La dapagliflozina puede aumentar el efecto diurético de las tiazidas y diuréticos del asa y puede aumentar el riesgo de deshidratación e hipotensión.

#### Insulina y secretagogos de la insulina

La insulina y los secretagogos de la insulina, como las sulfonilureas, provocan hipoglucemia. Por lo tanto, puede necesitarse una dosis menor de insulina o de un secretagogo de la insulina para disminuir el riesgo de hipoglucemia cuando se usan en combinación con dapagliflozina en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

## Interacciones farmacocinéticas

El metabolismo de dapagliflozina se produce principalmente vía glucuronoconjugación mediada por la UDP glucuronosiltransferasa 1A9 (UGT1A9).

En estudios in vitro, la dapagliflozina no fue inhibidor del citocromo P450 (CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, ni inductor de CYP1A2, CYP2B6 o CYP3A4. Por consiguiente, no se espera que la dapagliflozina altere el aclaramiento metabólico de los fármacos que se administren simultáneamente y que sean metabolizados por estas enzimas.

## Efecto de otros medicamentos sobre dapagliflozina

En los estudios de interacción realizados en sujetos sanos, usando principalmente un diseño de dosis única, sugieren que la farmacocinética de la dapagliflozina no se ve alterada por la metformina, pioglitazona, sitagliptina, glimepirida, voglibosa, hidroclorotiazida, bumetanida, valsartán o simvastatina.

Tras la coadministración de dapagliflozina con rifampicina (un inductor de varios transportadores activos y enzimas metabolizadoras), se observó una disminución del 22% en la exposición sistémica (AUC) a dapagliflozina, pero sin ningún efecto clínicamente significativo sobre la excreción urinaria de glucosa de 24 horas. No se recomienda ningún ajuste de dosis. No se espera ningún efecto clínicamente significativo con otros inductores (por ejemplo, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital).

Después de la coadministración de dapagliflozina con ácido mefenámico (un inhibidor del UGT1A9), se observó un aumento del 55% en la exposición sistémica a dapagliflozina, pero sin ningún efecto clínicamente significativo sobre la excreción urinaria de glucosa de 24 horas. No se recomienda ningún ajuste de dosis.

## Efecto de la dapagliflozina sobre otros medicamentos

La dapagliflozina puede aumentar la excreción renal de litio y los niveles de litio en sangre pueden disminuir. La concentración sérica de litio debe controlarse con más frecuencia después del inicio de dapagliflozina y los cambios de dosis. Remita al paciente al médico que le recetó litio para controlar la concentración sérica de litio.

Los estudios de interacción realizados en sujetos sanos, usando principalmente un diseño de dosis única, sugieren que la dapagliflozina no alteró la farmacocinética de metformina, pioglitazona, sitagliptina, glimepirida, hidroclorotiazida, bumetanida, valsartán, digoxina (sustrato de P-gp) o warfarina (S-warfarina, un sustrato de la CYP2C9), ni los efectos anticoagulantes de la warfarina medidos por el INR. La combinación de una dosis única de dapagliflozina 20 mg y

simvastatina (un sustrato de CYP3A4) resultó en un aumento del 19% del AUC de la simvastatina y un 31% del AUC del ácido de simvastatina. El aumento en las exposiciones a simvastatina y ácido de simvastatina no se consideran clínicamente relevantes.

#### Ensayo de interferencia con 1,5-anhidroglucitol (1,5-AG)

No se recomienda la monitorización del control glucémico con el ensayo de 1,5-AG, ya que las medidas del 1,5-AG no son fiables en la evaluación del control glucémico de pacientes que toman inhibidores de la SGLT2. Se aconseja el uso de métodos alternativos para monitorizar el control glucémico.

#### Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado solo en adultos.

#### Nueva dosificación / grupo etario

#### Posología y forma de administración

#### Posología

#### Diabetes mellitus tipo 2

La dosis recomendada es de 10 mg de dapagliflozina una vez al día.

Cuando la dapagliflozina se usa en combinación con insulina o un secretagogo de la insulina, como una sulfonilurea, puede considerarse una dosis menor de insulina o del secretagogo de la insulina para disminuir el riesgo de hipoglucemia.

#### Falla cardíaca

La dosis recomendada es de 10 mg de dapagliflozina una vez al día.

#### Enfermedad renal crónica

La dosis recomendada es de 10 mg de dapagliflozina una vez al día.

#### Poblaciones especiales

#### Insuficiencia renal

No está indicado ningún ajuste de dosis basado en la función renal.

Debido a la experiencia limitada, no se recomienda iniciar el tratamiento con dapagliflozina en pacientes con TFG < 25 mL/min.

En pacientes con diabetes mellitus tipo 2, la eficacia hipoglucemiante de dapagliflozina se reduce cuando la tasa de filtración glomerular (TFG) es < 45 mL/min y probablemente sea inexistente en pacientes con insuficiencia renal grave. Por lo tanto, si la TFG cae por debajo de 45 mL/min, se debe considerar un tratamiento adicional para disminuir la glucosa en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 si se necesita un control glucémico mayor.

#### Insuficiencia hepática

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

#### Edad avanzada (≥ 65 años)

No se recomienda ningún ajuste de dosis en función de la edad.

#### Población pediátrica (Pacientes niños y adolescentes)

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de dapagliflozina en niños y adolescentes (pacientes entre 0 y 18 años). No hay datos disponibles.

#### Método de administración

FORXIGA® puede tomarse por vía oral una vez al día, a cualquier hora del día, con o sin alimentos. Los comprimidos deben tragarse enteros.

**CONCEPTO:** Revisada la información allegada la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20221265400 se solicita aprobación de la modificación de indicaciones para el medicamento dapagliflozina (FORXIGA®) 10 mg comprimidos recubiertos, para incluir "... pacientes adultos como tratamiento complementario a la terapia estándar para el tratamiento de la falla cardíaca sintomática, que vengán siendo controlados con terapia de base y con niveles plasmáticos elevados de péptido natriurético", modificación que retira la restricción uso solo para pacientes con fracción de eyección reducida de menos del 40% y en lo relacionado con la indicación en diabetes incluye el siguiente texto "los resultados de los estudios con respecto a la combinación de terapias, los efectos en el control glucémico y acontecimientos cardiovasculares y renales". Adicionalmente, solicita modificaciones correspondientes en posología, contraindicaciones, precauciones o advertencias, reacciones adversas e interacciones, así como la aprobación de IPP versión clave 1-2022 Doc ID- 004009449 v5.0 e inserto versión Doc ID-005032974 v1.0. allegados mediante radicado 20221265400.

Como Soporte clínico principal presenta el estudio clínico fase III NCT03619213 (DELIVER), multicéntrico, de grupos paralelos, basado en eventos, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en 6.263 pacientes (44% mujeres) con falla cardíaca (FC) y fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) > 40%. Cuyo objetivo primario fue evaluar el efecto de los comprimidos de dapagliflozina 10 mg frente a placebo, administrados una vez al día, en la reducción de la variable compuesta: muerte cardiovascular (CV) o de un evento de FC (definido como hospitalización por FC o visitas a urgencia por FC), para el cual se encontró una frecuencia de 512/3131 en el grupo dapagliflozina vs 610/3132 en el grupo placebo, riesgo relativo 0.82 (IC 95% 0.73, 0.92), no se encontraron diferencias en mortalidad cardiovascular (IC 95% 0.74, 1.05) o por todas las causas (IC 95% 0.83, 1.07). En relación con el efecto en calidad de vida se encontró cambio desde el inicio a los 8 meses en la puntuación total de los síntomas del Cuestionario de Cardiomiopatía de Kansas City (KCCQ) 1273/3131 vs 1276/3132. La mediana de duración en el estudio hasta la fecha de censura para análisis primario fue de 28,0 meses, la duración media de la exposición fue similar: 26.9 meses en el grupo de dapagliflozina y 27.0 meses en el grupo de placebo. Para el subgrupo de pacientes con FEVI menor de 60%, el riesgo de la variable principal fue de 381/2200 en el grupo que recibió dapagliflozina vs 440/2172 entre los que recibieron placebo RR 0.83 (IC 95% 0.73, 0.95).

Durante el tratamiento, la proporción de pacientes con eventos adversos serios (EAS) estuvo equilibrada entre los grupos de tratamiento: 43.5% y 45.5% en el grupo de dapagliflozina y placebo, respectivamente. Las proporciones de pacientes con eventos adversos que llevaron a la interrupción del producto en investigación fueron bajas y equilibradas entre los grupos de tratamiento: 5.8% de los pacientes en cada grupo de tratamiento.

La Sala considera que los resultados del estudio NCT03619213 (DELIVER) sugieren un efecto modesto en una variable compuesta, el estudio incluyó pacientes con falla cardíaca con antecedentes de haber tenido fracción de eyección menor de 40% y otros sin este antecedente. Lo anterior dificulta delimitar claramente el grupo de pacientes que se puede beneficiar; por tanto, la Sala solicita al interesado que:

1. Explique por qué en el estudio NCT03619213 (DELIVER) se permitió el ingreso de pacientes con antecedente fracción de eyección menor o igual al 40%, dado que esto podría haber llevado a una sobreestimación del efecto en pacientes hacia quienes va dirigida la indicación solicitada: con falla cardíaca con fracción de eyección preservada. Esto teniendo en cuenta que se alcanza significancia estadística en el desenlace compuesto, mientras que cuando se examina en forma individualizada en desenlaces como hospitalización e ingreso a urgencias, no se alcanza el nivel de significancia; es decir, que el efecto global del producto en los desenlaces fijados es modesto.

2. Allegue análisis comparativos entre el producto de la referencia y el brazo placebo sobre el cambio en los niveles de péptidos natriuréticos (BNP, NT-proBNP) y el cambio y los valores de presiones auriculares, como parámetros de función miocárdica en pacientes

con falla cardíaca con fracción de eyección preservada, del estudio NCT03619213 (DELIVER).

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe incluir en el ítem de advertencias y precauciones:

En los estudios en diabetes mellitus tipo 1 con dapagliflozina, la CAD fue notificada con frecuencia categoría “frecuente”. Dapagliflozina no se debe usar para el tratamiento de pacientes con diabetes tipo 1.

#### Miocardiopatía infiltrativa

No se ha estudiado en pacientes con miocardiopatía infiltrativa.

#### Enfermedad renal crónica

No hay experiencia con dapagliflozina en el tratamiento de enfermedad renal crónica en pacientes sin diabetes que no presentan albuminuria. Los pacientes con albuminuria podrían beneficiarse más del tratamiento con dapagliflozina.

### 3.4.2. Medicamentos biológicos

#### 3.4.2.1. OPDIVO® 40 mg/4 mL

Expediente : 20108161  
Radicado : 20211200695 / 20221240343  
Fecha : 22/11/2022  
Interesado : Bristol Myers Squibb de Colombia S.A.

Composición:

Cada vial (4ml) contiene 40 mg de Nivolumab

Forma farmacéutica: Solución para infusión

Indicaciones: (Del Registro)

Cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas:

Nivolumab está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) que muestra progresión durante o después de la quimioterapia basada en platino. Previo a recibir Nivolumab los pacientes con

Página 475 de 727

Acta No. 14 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

mutaciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber presentado progresión de la enfermedad con una terapia aprobada para estas mutaciones.

Melanoma irresecable o metastásico:

Nivolumab como monoterapia o en combinación con ipilimumab está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma avanzado (irresecable o metastásico) en adultos.

Tratamiento adyuvante del melanoma:

Nivolumab está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma estadio IIIB/IIIC y IV con alto riesgo de recurrencia, que han sido sometidos a resección completa.

Carcinoma avanzado de células renales:

Nivolumab está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma avanzado de células renales (RCC, por sus siglas en inglés) que han recibido terapia anti angiogénica previa.

Nivolumab en combinación con ipilimumab, está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma avanzado de células renales (RCC, por sus siglas en inglés) con riesgo intermedio o alto que no han recibido tratamiento previo.

Carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (SCCHN):

Nivolumab está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (SCCHN, por sus siglas en inglés) recurrente o metastásico que han sufrido progresión de la enfermedad durante o luego de una terapia basada en platino.

Cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico o recurrente:

Nivolumab en combinación con ipilimumab y 2 ciclos de quimioterapia con doblete de platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) metastásico o recurrente, sin aberraciones tumorales genómicas EGFR o ALK.

Adenocarcinoma gástrico, de la unión gastroesofágica o esofágico

Nivolumab en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidina y platino, está indicado para el tratamiento de primera línea del adenocarcinoma gástrico, de la unión gastroesofágica o esofágico, avanzado o metastásico en pacientes adultos cuyos tumores son HER2 negativo y expresan PD-L1 con un CPS  $\geq$  5 (CPS, siglas en inglés de Puntuación Combinada Positiva).

Contraindicaciones: (Del Registro)

Opdivotm (nivolumab) está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad previamente demostrada a nivolumab o a cualquier componente del producto.

Solicitud: El interesado presenta la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2022007649 emitido mediante Acta No. 07 de 2022 SEMINNMB numeral 3.4.2.2. con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación
- Modificación de reacciones adversas

Nuevas indicaciones

Cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas

OPDIVO® está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) que muestra progresión durante o después de la quimioterapia basada en platino. Previo a recibir OPDIVO® los pacientes con mutaciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber presentado progresión de la enfermedad con una terapia aprobada para estas mutaciones.

Melanoma irresecable o metastásico

OPDIVO® como monoterapia o en combinación con ipilimumab está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma avanzado (irresecable o metastásico) en adultos.

Tratamiento adyuvante del melanoma

OPDIVO® está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma estadio IIIB/IIIC y IV con alto riesgo de recurrencia, que han sido sometidos a resección completa.

Carcinoma avanzado de células renales

OPDIVO® está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma avanzado de células renales (RCC, por sus siglas en inglés) que han recibido terapia anti-angiogénica previa. OPDIVO® en combinación con ipilimumab, está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma avanzado de células renales (RCC, por sus siglas en inglés) con riesgo intermedio o alto que no han recibido tratamiento previo.

Carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (SCCHN)

OPDIVO® está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (SCCHN, por sus siglas en inglés) recurrente o metastásico que han sufrido progresión de la enfermedad durante o luego de una terapia basada en platino.

Cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico o recurrente  
OPDIVO® en combinación con ipilimumab y 2 ciclos de quimioterapia con doblete de platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) metastásico o recurrente, sin aberraciones tumorales genómicas EGFR o ALK

Tratamiento adyuvante del cáncer de esófago o de la unión gastroesofágica

OPDIVO® (nivolumab) en monoterapia está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con cáncer de esófago o de la unión gastroesofágica con enfermedad patológica residual tras quimiorradioterapia neoadyuvante previa

Nueva dosificación

Dosis recomendada de OPDIVO® para el tratamiento adyuvante del cáncer de esófago o de la unión gastroesofágica

240 mg de nivolumab administrados como infusión intravenosa durante 30 minutos cada 2 semanas durante las primeras 16 semanas, seguido de 480 mg cada 4 semanas durante 30 minutos. Nivolumab en monoterapia se administra hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o hasta un máximo de 2 años.

Nuevas reacciones adversas

Nuevas reacciones adversas asociadas a la indicación propuesta:

Se presentaron reacciones adversas que incluyeron diarrea, náuseas, dolor abdominal, vómitos, disfagia, dispepsia, constipación, fatiga, tos, disnea, erupción cutánea, prurito, disminución de peso, dolor musculoesquelético, artralgia, disminución del apetito e hipotiroidismo.

Se presentaron anomalías hematológicas y bioquímicas de laboratorio que incluyeron linfopenia, anemia, neutropenia, aumento de aspartato transaminasa, aumento de fosfatasa alcalina, aumento de albúmina, aumento de alanina transaminasa, aumento de amilasa, hiponatremia, hiperpotasemia, hipopotasemia y aumento de transaminasas

**CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante radicados 20211200695 / 20221240343 el interesado presenta**

Página 478 de 727

Acta No. 14 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

respuesta al Auto No. 2022007649 emitido mediante Acta No. 07 de 2022 SEMINNMB numeral 3.4.2.2., con el fin de continuar con el proceso de aprobación de modificación de indicaciones, dosificación y reacciones adversas para nivolumab en la indicación nivolumab (OPDIVO®) en monoterapia está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con cáncer de esófago o de la unión gastroesofágica con enfermedad patológica residual tras quimiorradioterapia neoadyuvante previa.”

El requerimiento se orientó a solicitar explicación de las razones para cambiar sobrevida global (SG) como desenlace coprimario a secundario, presentar datos de SG, datos más maduros de sobrevida libre de enfermedad (SLE), explicar diferencias en SLE entre el grupo placebo del estudio CHECKMATE-577 (10.4 meses) con las reportadas en estudio de “mundo real” en pacientes que no recibieron terapia adyuvante con nivolumab (19.7 meses) y explicar no efecto en calidad de vida a pesar de mayor frecuencia de reacciones adversas.

El interesado argumenta que la razón para cambiar sobrevida global como desenlace coprimario a secundario en el estudio CHECKMATE-577, fue que el ingreso de pacientes en el estudio fue mucho más lento que las proyecciones iniciales y que los resultados del estudio CROSS LT encontraron que la SG y SLE son mucho más largas que las asumidas originalmente en el estudio.

Señala que estudio con datos de “mundo real” realizado en Holanda encontró que pacientes con características similares a los incluidos en CHECKMATE-577, quienes no recibieron nivolumab en terapia adyuvante, presentaron SLE superior a la del grupo placebo en el estudio; y que las diferencias en SLE entre quienes no recibieron nivolumab en el estudio y en “mundo real” pueden ser debidas a prácticas de tratamiento en Holanda y/o al monitoreo más frecuente que se realizó en el estudio CHECKMATE-577.

Informa de metaanálisis reciente, cuyas conclusiones sugieren fuerte correlación de SLE con SG en pacientes con cáncer de esófago o de la unión gastroesofágica con enfermedad patológica residual tras quimiorradioterapia neoadyuvante previa.

Adicional al primer análisis interino (3 de julio de 2020), con mediana de seguimiento de 24.4 meses y madurez de 49,6%, presenta análisis ad hoc (febrero 2021), datos no publicados, que sugieren que la tendencia en los efectos se mantiene.

Con respecto a las evaluaciones de calidad de vida señala que el análisis fue exploratorio, ya que, en la condición de partida de los pacientes y el momento de tratamiento, se espera que esta no se afecte por los tratamientos y que los resultados de eventos adversos están dentro de lo conocido y manejable para nivolumab y no parece que afecten negativamente las evaluaciones de calidad de vida.

Con base en lo anterior la Sala recomienda aprobar la solicitud del interesado así:

#### **Indicaciones:**

**Nivolumab (Opdivo®) está indicado en:**

#### **Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas (NSCLC):**

- Tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) que muestra progresión durante o después de la quimioterapia basada en platino. Previo a recibir Nivolumab los pacientes con mutaciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber presentado progresión de la enfermedad con una terapia aprobada para estas mutaciones.
- En combinación con ipilimumab y 2 ciclos de quimioterapia con doblete de platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) metastásico o recurrente, sin aberraciones tumorales genómicas EGFR o ALK.

#### **Melanoma:**

- Como monoterapia o en combinación con ipilimumab está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma avanzado (irreseccable o metastásico) en adultos.
- Tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma estadio IIIB/IIIC y IV con alto riesgo de recurrencia, que han sido sometidos a resección completa.

#### **Carcinoma de células renales (RCC):**

- Tratamiento de pacientes con carcinoma avanzado de células renales (RCC, por sus siglas en inglés) que han recibido terapia anti-angiogénica previa.
- En combinación con ipilimumab, está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma avanzado de células renales (RCC, por sus siglas en inglés) con riesgo intermedio o alto que no han recibido tratamiento previo.
- En combinación con cabozantinib, está indicado para el tratamiento en primera línea de pacientes con carcinoma de células renales avanzado (RCC, por sus siglas en inglés).

#### **Cáncer de Cabeza y Cuello (HNSCC):**

- Tratamiento de pacientes con carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (HNSCC, por sus siglas en inglés) recurrente o metastásico que han sufrido progresión de la enfermedad durante o luego de una terapia basada en platino.

#### **Carcinoma de células escamosas de esófago (CCEE):**

- En combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidina y platino está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con carcinoma de células escamosas de esófago irreseccable avanzado, recurrente o metastásico con expresión de PD-L1 en células tumorales  $\geq 1\%$ .

#### **Cáncer de esófago o de la unión gastroesofágica:**

- En combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidina y platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de la unión gastroesofágica o esofágico, avanzado o metastásico en pacientes adultos cuyos tumores son HER2 negativo y expresan PD-L1 con un CPS  $\geq 5$  (CPS, siglas en inglés de Puntuación Combinada Positiva).
- En monoterapia está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con cáncer de esófago o de la unión gastroesofágica con enfermedad patológica residual tras quimiorradioterapia neoadyuvante previa.

#### Adenocarcinoma gástrico:

- En combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidina y platino, está indicado para el tratamiento de primera línea del adenocarcinoma gástrico avanzado o metastásico en pacientes adultos cuyos tumores son HER2 negativo y expresan PD-L1 con un CPS  $\geq 5$  (CPS, siglas en inglés de Puntuación Combinada Positiva).

#### Nueva dosificación

Dosis recomendada de OPDIVO® para el tratamiento adyuvante del cáncer de esófago o de la unión gastroesofágica

240 mg de nivolumab administrados como infusión intravenosa durante 30 minutos cada 2 semanas durante las primeras 16 semanas, seguido de 480 mg cada 4 semanas durante 30 minutos. Nivolumab en monoterapia se administra hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o hasta un máximo de 2 años.

#### Nuevas reacciones adversas

Nuevas reacciones adversas asociadas a la indicación propuesta:

Se presentaron reacciones adversas que incluyeron diarrea, náuseas, dolor abdominal, vómitos, disfagia, dispepsia, constipación, fatiga, tos, disnea, erupción cutánea, prurito, disminución de peso, dolor musculoesquelético, artralgia, disminución del apetito e hipotiroidismo.

Se presentaron anomalías hematológicas y bioquímicas de laboratorio que incluyeron linfopenia, anemia, neutropenia, aumento de aspartato transaminasa, aumento de fosfatasa alcalina, aumento de albúmina, aumento de alanina transaminasa, aumento de amilasa, hiponatremia, hiperpotasemia, hipopotasemia y aumento de transaminasas

La Sala considera que el inserto y la IPP, deben ajustarse al presente concepto de acuerdo al numeral 6. Lineamientos para la elaboración y armonización de insertos/IPP de la “GUIA PARA LA PRESENTACIÓN DE MODIFICACIONES AL REGISTRO SANITARIO PARA LA DIRECCIÓN DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS”- Código: ASS-

Página 481 de 727

Acta No. 14 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

**RSA-GU044 y deben ser enviados para ser evaluados por la Sala mediante el trámite correspondiente.**

### **3.4.2.2. CRYSVITA® SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN 30 MG/ML**

Expediente : 20177279  
Radicado : 20211196433 / 20221240057  
Fecha : 22/11/2022  
Interesado : Ultragenyx Colombia S.A.S.

Composición:

Cada mL contiene 30 mg de Burosumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Crysvita® está indicado para el tratamiento de la hipofosfatemia ligada al cromosoma X (X-linked hypophosphataemia, XLH) en pacientes adultos y pediátricos de 1 año de edad o más.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Crysvita® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a este fármaco o a cualquier ingrediente en la formulación, incluido cualquier excipiente. Para obtener una lista completa, consulte formas farmacéuticas, concentraciones y composición.

No use Crysvita® con fosfato oral y análogos de la vitamina D activa.

No inicie el tratamiento con Crysvita® si el fósforo sérico se encuentra entre o por encima del rango normal para la edad.

Crysvita® está contraindicada en pacientes con deterioro grave de la función renal o enfermedad renal terminal debido a que estas afecciones se asocian con metabolismo mineral anormal.

**Solicitud:** El interesado presenta la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2022006183 emitido mediante Acta No. 05 de 2022 SEMINNMB numeral 3.4.2.2. con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Modificación de indicaciones

- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de dosificación
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto versión Versión 3, de septiembre de 2021
- Información para Prescribir versión Versión 3, de septiembre de 2021

#### Nuevas indicaciones

##### Hipofosfatemia ligada a X

CRYSVITA está indicado para el tratamiento de la hipofosfatemia ligada al cromosoma X (X-linked hypophosphataemia, XLH) en pacientes adultos y pediátricos de 6 meses de edad y mayores.

##### Osteomalacia inducida por Tumor

CRYSVITA está indicado para el tratamiento de hipofosfatemia relacionada a FGF23 en osteomalacia inducida por tumor (Tumour-Induced Osteomalacia, TIO) asociada con tumores mesenquimales fosfaturicos que no pueden ser resecaados o tratados de forma localizada.

#### Nuevas contraindicaciones

- CRYSVITA está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a este fármaco o a cualquier ingrediente en la formulación, incluido cualquier excipiente.
- No use CRYSVITA con fosfato oral y análogos de la vitamina D activa.
- No inicie el tratamiento con CRYSVITA si el fósforo sérico se encuentra entre o por encima del rango normal para la edad.
- CRYSVITA está contraindicada en pacientes con deterioro grave de la función renal o enfermedad renal terminal debido a que estas afecciones se asocian con metabolismo mineral anormal.

#### Nueva dosificación y grupo etario

##### Posología y forma de administración

Descontinúe el fosfato oral y los análogos de la vitamina D, 1 semana antes del inicio del tratamiento.

El reemplazo o suplemento con formas inactivas de vitamina D puede ser continuado de acuerdo con las guías locales. La concentración de fósforo sérico en ayunas debe ser inferior al rango de referencia para la edad antes del inicio del tratamiento.

El tratamiento debe ser administrado por un proveedor de salud.

Posología

Hipofosfatemia ligada a cromosoma X

Pacientes pediátricos con XLH

Niños de 6 meses a 1 año de edad

Para pacientes con peso menor a 10kg, el régimen posológico de inicio recomendado es de 1 mg/kg de peso corporal, redondeado a los 1 mg más cercanos administrados cada 2 semanas.

Niños > 1 año

Para pacientes con peso de 10kg o más, el régimen posológico de inicio recomendado es de 0,8 mg/kg de peso corporal, redondeado a los 10 mg más cercanos administrados cada 2 semanas. La dosis inicial mínima es de 10 mg hasta una dosis máxima de 90 mg. Todas las dosis deben ser redondeadas a los 10 mg más cercanos.

Mida el fósforo sérico en ayunas cada 4 semanas durante los primeros 3 meses de tratamiento y, posteriormente, según sea adecuado. Si el fósforo sérico es superior al límite inferior del rango de referencia para la edad, continúe el tratamiento con la misma dosis. Siga el cronograma de ajuste de la dosis que se muestra a continuación para mantener el fósforo sérico dentro del rango de referencia para la edad.

Aumento de la dosis

Si el fósforo sérico es inferior al rango de referencia para la edad, la dosis se podrá aumentar en forma escalonada hasta aproximadamente 2,0 mg/kg, redondeando a los 10 mg más cercanos, administrados cada 2 semanas (dosis máxima de 90 mg). Reevalúe el nivel de fósforo sérico 4 semanas después del ajuste de la dosis. No ajuste la dosis de burosumab con más de una vez cada 4 semanas.

Disminución de la dosis

Si el fósforo sérico es superior al rango de referencia para la edad, suspenda la siguiente dosis y reevalúe el nivel de fósforo sérico a las 4 semanas. El paciente debe tener un fósforo sérico por debajo del rango de referencia para la edad para reiniciar burosumab. Una vez que el fósforo sérico esté por debajo del rango de referencia para la edad, se podrá reiniciar el tratamiento en la mitad de la dosis previa administrada hasta un máximo de 40 mg cada 2 semanas. Reevalúe el nivel de fósforo sérico 4 semanas después de ajustar la dosis. Si el nivel está por debajo del rango de referencia para la edad, la dosis puede ser reiniciada en 0,8 mg/kg cada 2 semanas.

Pacientes adultos con XLH

El régimen posológico recomendado en adultos es de 1 mg/kg de peso corporal redondeado a los 10 mg más cercanos hasta una dosis máxima de 90 mg administrados cada 4 semanas.

Después del inicio del tratamiento con burosumab, mida el fósforo sérico en ayunas mensualmente, medido 2 semanas después de la dosis, durante los primeros 3 meses de tratamiento y, posteriormente, según sea adecuado. Si el fósforo sérico se encuentra dentro del rango normal, continúe con la misma dosis.

#### Disminución de la dosis

Si el fósforo sérico es superior al rango normal, suspenda la siguiente dosis y reevalúe el nivel de fósforo sérico en 4 semanas. El paciente debe tener un fósforo sérico por debajo del rango normal para la edad para poder reiniciar burosumab. Una vez que el fósforo sérico esté por debajo del rango normal, se podrá reiniciar el tratamiento con la mitad de la dosis inicial que se usó previamente hasta una dosis máxima de 40 mg cada 4 semanas. Reevalúe el fósforo sérico 2 semanas después de cualquier cambio de dosis.

#### Osteomalacia inducida por Tumor

#### Pacientes pediátricos con TIO

El régimen posológico de inicio recomendado es de 0,4 mg/kg de peso corporal, redondeado a los 10 mg más cercanos administrados cada 2 semanas.

Después del inicio del tratamiento con burosumab, mida el fósforo sérico en ayunas mensualmente, medido 2 semanas después de la dosis, durante los primeros 3 meses de tratamiento y, posteriormente, según sea adecuado. Si el fósforo sérico se encuentra dentro del rango normal, continúe con la misma dosis.

#### Aumento de la dosis

Si el fósforo sérico es inferior al rango de referencia para la edad, la dosis se podrá aumentar a discreción del médico. La dosis puede ser aumentada en incrementos de 0,2 mg/kg hasta 2 mg/kg. La dosis máxima no debe exceder 180 mg.

#### Disminución de la dosis

Si el fósforo sérico es superior al rango de referencia para la edad, suspenda la siguiente dosis y reevalúe el nivel de fósforo sérico a las 4 semanas. El paciente debe tener un fósforo sérico por debajo del rango de referencia para la edad para reiniciar burosumab. Una vez que el fósforo sérico esté por debajo del rango de referencia para la edad, se podrá reiniciar el tratamiento con la mitad de la dosis previa administrada hasta un máximo de 180 mg cada 2 semanas. Después de una disminución en la dosis, reevalúe el nivel de fósforo sérico 4 semanas después de ajustar

la dosis. Si el nivel está por debajo del rango de referencia para la edad después del reinicio de la dosis, la dosis puede ser ajustada.

#### Pacientes adultos con TIO

El régimen posológico recomendado en adultos es de 0,3 mg/kg de peso corporal redondeado a los 10 mg más cercanos administrados cada 4 semanas.

Después del inicio del tratamiento con burosumab, mida el fósforo sérico en ayunas mensualmente, medido 2 semanas después de la dosis, durante los primeros 3 meses de tratamiento y, posteriormente, según sea adecuado. Si el fósforo sérico se encuentra dentro del rango normal, continúe con la misma dosis.

#### Aumento de la dosis

Si el fósforo sérico es inferior al rango de referencia para la edad, la dosis se podrá aumentar a discreción del médico. La dosis puede ser aumentada en incrementos de 0,2 mg/kg hasta 2 mg/kg.

#### Disminución de la dosis

Si el fósforo sérico es superior al rango de referencia para la edad, suspenda la siguiente dosis y reevalúe el nivel de fósforo sérico a las 4 semanas. El paciente debe tener un fósforo sérico por debajo del rango de referencia para la edad para reiniciar burosumab. Una vez que el fósforo sérico esté por debajo del rango de referencia para la edad, se podrá reiniciar el tratamiento con la mitad de la dosis previa administrada cada 2 semanas. Después de una disminución en la dosis, reevalúe el nivel de fósforo sérico 2 semanas después de ajustar la dosis. Si el nivel está por debajo del rango de referencia para la edad después del reinicio de la dosis, la dosis puede ser ajustada.

#### Dosis omitida o dosis retrasada – todos los pacientes

Reanude burosumab lo antes posible a la dosis prescrita. Para evitar omitir dosis, el tratamiento puede ser administrado 3 días antes o después del día de administración programado.

#### Poblaciones especiales

##### Población pediátrica

No se ha establecido la eficacia y seguridad de burosumab en pacientes pediátricos con XLH de menos de 1 año de edad y en pacientes pediátricos con TIO.

##### Población geriátrica

No se puede llegar a ninguna conclusión con respecto a las diferencias en seguridad o eficacia entre los pacientes mayores de 65 años y los menores de 65 años.

#### Falla renal

Burosumab no ha sido estudiado en pacientes con falla renal. Burosumab no se debe administrar a pacientes con enfermedad renal severa o terminal.

#### Nuevas precauciones o advertencias

#### Advertencias especiales y precauciones de uso

#### Hiperfosfatemia:

Los aumentos del fósforo sérico por encima del límite superior de lo normal se pueden asociar con aumento del riesgo de nefrocalcinosis. Posiblemente sea necesario interrumpir y/o reducir la dosis según los niveles de fósforo sérico del paciente.

#### Reacciones en el lugar de la inyección

La administración puede producir reacciones en el lugar de la inyección. Interrumpa la administración si se producen reacciones graves en el lugar de la inyección.

#### Hipersensibilidad:

Interrumpa burosumab si ocurren reacciones de hipersensibilidad serias.

#### Nuevas reacciones adversas

Las reacciones adversas se presentan por sistema de clasificación de órganos y categorías de frecuencia, definidas mediante la siguiente convención: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

#### Hipofosfatemia ligada a X

#### Reacciones adversas en pacientes pediátricos con XLH > 1 año de edad

Las reacciones adversas al medicamento más frecuentes ( $> 10\%$ ) notificadas en pacientes pediátricos  $\geq 1$  año de edad durante los ensayos clínicos fueron reacciones en el lugar de la inyección (56%), tos (56%), dolor de cabeza (50%), pirexia (43%), dolor en las extremidades (40%), vómitos (39%), abscesos dentales (35%), disminución de vitamina D (32%), diarrea

(25%), erupción cutánea (24%), náuseas (15%), estreñimiento (11 %), caries dental (11%) y mialgia (11%).

En la Tabla 1 se presenta un resumen de las reacciones adversas observadas en pediatría en los ensayos clínicos de burosumab y los reportes post-comercialización.

<u>MedDRA Sistema Órgano Clase</u>	<u>Categoría de frecuencia</u>	<u>Reacción adversa</u>
<u>Infecciones e infestaciones</u>	<u>Muy frecuentes</u>	<u>Absceso dental<sup>1</sup></u>
<u>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</u>	<u>Muy frecuentes</u>	<u>Tos<sup>2</sup></u>
<u>Trastornos del sistema nervioso</u>	<u>Muy frecuentes</u>	<u>Cefalea</u>
	<u>Frecuentes</u>	<u>Mareo<sup>3</sup></u>

<u>Trastornos gastrointestinales</u>	<u>Muy frecuentes</u>	<u>Vómitos</u> <u>Náuseas</u> <u>Diarrea</u> <u>Estreñimiento</u> <u>Caries dental</u>
<u>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</u>	<u>Muy frecuentes</u>	<u>Erupción cutánea<sup>4</sup></u>
<u>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo</u>	<u>Muy frecuentes</u>	<u>Mialgia</u>
	<u>Muy frecuentes</u>	<u>Dolor en las extremidades</u>
<u>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</u>	<u>Muy frecuentes</u>	<u>Reacción en la zona de inyección<sup>5</sup></u> <u>Pirexia</u>
<u>Exploraciones complementarias</u>	<u>Muy frecuentes</u>	<u>Disminución de la vitamina D<sup>6</sup></u>
	<u>Desconocido</u>	<u>Incremento en el fósforo sérico<sup>7</sup></u>

1Absceso dental incluye: absceso dental, infección dental y dolor dental.

2Tos incluye: tos y tos productiva.

3Mareo incluye: mareo y mareo por esfuerzo.

4Erupción incluye: erupción, erupción eritematosa, erupción generalizada, erupción prurítica, erupción maculopapular y erupción pustulosa.

5Reacción en la zona de inyección incluye: reacción en la zona de inyección, eritema en la zona de inyección, prurito en la zona de inyección, hinchazón en la zona de inyección, dolor en la zona de inyección, erupción en la zona de inyección, moratón en la zona de inyección, cambio de color en la zona de inyección, molestia en la zona de inyección, hematoma en la zona de inyección, hemorragia en la zona de inyección, induración en la zona de inyección, mácula en la zona de inyección y urticaria en la zona de inyección.

6Disminución de la vitamina D incluye: deficiencia de vitamina D, disminución de 25-hidroxicolecalciferol en la sangre y disminución de la vitamina D.

7 incremento en el fósforo sérico incluye; Incremento en el fosforo sérico e hiperfosfatemia.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas en niños con XLH > 1 año de edad

Reacciones en el lugar de la inyección

Aproximadamente el 56% de los pacientes tuvieron una reacción local en el lugar de la inyección. Las reacciones en el lugar de la inyección fueron, generalmente, de gravedad leve, ocurrieron en el plazo de 1 día de administrada la inyección, duraron aproximadamente de 1 a 3 días, no requirieron tratamiento y se resolvieron en casi todos los casos.

Reacciones de hipersensibilidad

Los posibles eventos de hipersensibilidad más frecuentes fueron erupción cutánea (18%). Los eventos fueron de leve a moderado en severidad.

Reacciones Adversas en Pacientes Adultos con XLH

Las reacciones adversas más comunes notificadas en pacientes adultos durante los ensayos clínicos fueron dolor de espalda (23%), dolor de cabeza (21%), infección dental (19%), síndrome de piernas inquietas (13%), espasmos musculares (12%), disminución de vitamina D (15%) y mareos (11%).

Un resumen de las reacciones adversas observadas con burosumab en adultos durante los estudios clínicos son presentados en la Tabla 2.

Tabla 2: Reacciones Adversas informadas en pacientes Adultos con XLH

<u>MedDRA Sistema Órgano Clase</u>	<u>Categoría de frecuencia</u>	<u>Reacción adversa</u>
<u>Infecciones e infestaciones</u>	<u>Muy frecuentes</u>	<u>Infección dental<sup>1</sup></u>
<u>Trastornos del sistema nervioso</u>	<u>Muy frecuentes</u>	<u>Cefalea<sup>2</sup></u>
	<u>Muy frecuentes</u>	<u>Mareo<sup>3</sup></u>
	<u>Muy frecuentes</u>	<u>Síndrome de piernas inquietas</u>
<u>Trastornos gastrointestinales</u>	<u>Muy frecuentes</u>	<u>Estreñimiento</u>
<u>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo</u>	<u>Muy frecuentes</u>	<u>Dolor de espalda</u> <u>Espasmos musculares</u>
<u>Exploraciones complementarias</u>	<u>Muy frecuentes</u>	<u>Disminución de la vitamina D<sup>3</sup></u>
	<u>Frecuentes</u>	<u>Incremento en el fósforo sérico<sup>4</sup></u>

<sup>1</sup>Infección dental incluye: absceso dental e infección dental.

<sup>2</sup>Cefaleas incluye: cefalea y molestia en la cabeza.

<sup>3</sup>Disminución de vitamina D incluye: deficiencia de vitamina D, disminución de 25-hidroxicolecalciferol en sangre y disminución de vitamina D.

<sup>4</sup>Aumento de fósforo en sangre incluye: aumento de fósforo en sangre e hiperfosfatemia.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas en adultos con XLH

#### Reacciones en el lugar de inyección

La frecuencia de reacciones en el lugar de la inyección fue el 12% en ambos grupos de tratamiento placebo y burosumab (urticaria en la zona de inyección, eritema, erupción cutánea, moretones, prurito y hematoma). Las reacciones en la zona de inyección fueron por lo general de intensidad leve, aparecieron en el plazo de 1 día tras la administración del medicamento, duraron aproximadamente entre 1 y 3 días, no requirieron tratamiento y remitieron en casi todos los casos.

#### Reacciones de hipersensibilidad

La ocurrencia de reacciones potenciales de hipersensibilidad fue similar en los grupos tratados con placebo y con burosumab. Los eventos fueron leves o moderados en severidad.

#### Hiperfosfatemia

En el período doble ciego del Estudio UX023-CL303, 9 de 134 (7%) de los pacientes del grupo de tratamiento con burosumab experimentaron hiperfosfatemia que cumplió con los criterios especificados en el protocolo para reducción de la dosis. La hiperfosfatemia se manejó con reducción de la dosis.

#### Síndrome de piernas inquietas

Aproximadamente el 12% del grupo de tratamiento con burosumab y el 8% en el grupo placebo presentó empeoramiento del síndrome de piernas inquietas (Restless Leg Syndrome, RLS, por sus siglas en inglés) basal o aparición de nueva RLS de gravedad leve a moderada.

#### Inmunogenicidad

##### Pacientes con XLH

En general, la presencia de anticuerpos anti-medicamento (ADA, anti-drug antibodies, por sus siglas en inglés) a burosumab fue <10% en pacientes adultos y pediátricos  $\geq$  de 1 año con XLH a quienes se administró burosumab. La ocurrencia de ADA neutralizantes fue del 3.2% y los ADA neutralizantes solo fueron encontrados en pacientes pediátricos. Ningún evento adverso,

Página 492 de 727

Acta No. 14 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

pérdida en la eficacia o cambios en el perfil de farmacocinética estuvo asociado a estos hallazgos.

Reacciones Adversas reportadas en pacientes adultos con Osteomalacia Inducida por Tumor

Las reacciones adversas al medicamento más frecuentes (>10%) notificadas en pacientes adultos con TIO durante los estudios clínicos (UX023T-CL201 y KRN23-002; N total= 27) fueron absceso dental (19%), espasmos musculares (19%), reacción en el lugar de la inyección (15%), mareos (15%), estreñimiento (15%), erupción cutánea (15%) y cefalea (11%).

Un resumen de las reacciones adversas observadas con burosum durante los estudios clínicos se presentan en la Tabla 3.

Tabla 3: Reacciones adversas informadas en pacientes adultos con Osteomalacia inducida por Tumor (UX023T-CL201 y KRN23-002 [N= 27])

<u>MedDRA Sistema Órgano Clase</u>	<u>Categoría de frecuencia</u>	<u>Reacción adversa</u>
<u>Infecciones e infestaciones</u>	<u>Muy frecuentes</u>	<u>Absceso dental<sup>1</sup></u>
<u>Trastornos del sistema nervioso</u>	<u>Muy frecuentes</u>	<u>Cefalea</u>
	<u>Muy frecuentes</u> <u>Frecuentes</u>	<u>Mareo</u> <u>Síndrome de piernas inquietas</u>
<u>Trastornos gastrointestinales</u>	<u>Muy frecuentes</u>	<u>Estreñimiento</u>
<u>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</u>	<u>Muy frecuentes</u>	<u>Erupción cutánea<sup>2</sup></u>
<u>Trastornos musculoesquelético s y del tejido conectivo</u>	<u>Muy frecuentes</u>	<u>Espasmos musculares</u>

<u>Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración</u>	<u>Muy frecuentes</u>	<u>Reacción en el lugar de inyección</u>
<u>Exploraciones complementarias</u>	<u>Frecuentes</u>	<u>Disminución de la vitamina D<sup>3</sup></u>
	<u>Frecuentes</u>	<u>Incremento en el fósforo sérico<sup>4</sup></u>

<sup>1</sup>Infección dental incluye: absceso dental e infección dental.

<sup>2</sup>Erupción cutánea incluye: erupción cutánea y erupción papular.

<sup>3</sup>Disminución de vitamina D incluye: deficiencia de vitamina D, disminución de 25-hidroxicolecalciferol en sangre y disminución de vitamina D.

<sup>4</sup> Aumento de fósforo en sangre incluye: aumento de fósforo en sangre e hiperfosfatemia.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas en adultos con Osteomalacia Inducida por Tumor

Reacciones en la zona de inyección

La frecuencia de reacciones en el lugar de la inyección fue el 15% (en el lugar de inyección, dolor en el lugar de inyección e inflamación en el lugar de inyección). Las reacciones en la zona de inyección fueron por lo general de intensidad leve, no requirieron tratamiento y se resolvieron en todos los casos.

Reacciones de hipersensibilidad

La ocurrencia de reacciones de hipersensibilidad (erupción cutánea, erupción farmacológica e hipersensibilidad) fue del 22%. Los eventos fueron leves o moderados en severidad.

Hiperfosfatemia

En resumen, el 7% de los pacientes experimentaron hiperfosfatemia, la cual se manejó con reducción de la dosis.

Inmunogenicidad

La incidencia de los pacientes que dieron positivo en la prueba de anticuerpos antifármacos (ADA) frente a burosumab en los estudios clínicos en adultos con TIO fue del 7%. Ninguno de estos pacientes desarrolló ADA neutralizantes. Ningún evento adverso, pérdida de eficacia o cambios en el perfil farmacocinético de burosumab fueron asociados con estos hallazgos.

Nuevas interacciones

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han llevado a cabo estudios de interacción farmacocinética con burosumab.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se dispone de datos sobre el uso de burosumab en mujeres embarazadas para informar si el fármaco está asociado a riesgos de desenlaces adversos para el desarrollo. Se deben monitorear los niveles de fósforo sérico durante todo el embarazo.

Lactancia

Se debe considerar el uso de burosumab durante la lactancia, sopesando los beneficios y riesgos de su administración.

**CONCEPTO: La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora, remite al interesado al concepto emitido en el Acta No. 12 de 2023 SEMNNIMB, numeral 3.4.2.4.**

### **3.4.2.3. CRYSVITA® SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN 20 MG/ML**

Expediente : 20177276  
Radicado : 20211196424 / 20221241228  
Fecha : 23/11/2022  
Interesado : Ultragenyx Colombia S.A.S.

Composición:

Cada mL contiene 20 mg de Burosumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Crysvita® está indicado para el tratamiento de la hipofosfatemia ligada al cromosoma X (X-linked hypophosphataemia, XLH) en pacientes adultos y pediátricos de 1 año de edad o más.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Crysvita® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a este fármaco o a cualquier ingrediente en la formulación, incluido cualquier excipiente. Para obtener una lista completa, consulte formas farmacéuticas, concentraciones y composición.

No use Crysvita® con fosfato oral y análogos de la vitamina d activa.

No inicie el tratamiento con Crysvita® si el fósforo sérico se encuentra entre o por encima del rango normal para la edad.

Crysvita® está contraindicada en pacientes con deterioro grave de la función renal o enfermedad renal terminal debido a que estas afecciones se asocian con metabolismo mineral anormal.

**Solicitud:** El interesado presenta la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2022006182 emitido mediante Acta No. 05 de 2022 SEMINNMB numeral 3.4.2.2. con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Modificación de indicaciones
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de dosificación
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto versión Versión 3, de septiembre de 2021
- Información para Prescribir versión Versión 3, de septiembre de 2021

Nuevas indicaciones

Hipofosfatemia ligada a X

CRYSVITA está indicado para el tratamiento de la hipofosfatemia ligada al cromosoma X (X-linked hypophosphataemia, XLH) en pacientes adultos y pediátricos de 6 meses de edad y mayores.

Página 497 de 727

Acta No. 14 de 2023 SEMNNMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

## Osteomalacia inducida por Tumor

CRYSVITA está indicado para el tratamiento de hipofosfatemia relacionada a FGF23 en osteomalacia inducida por tumor (Tumour-Induced Osteomalacia, TIO) asociada con tumores mesenquimales fosfaturicos que no pueden ser resecados o tratados de forma localizada.

## Nuevas contraindicaciones

- CRYSVITA está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a este fármaco o a cualquier ingrediente en la formulación, incluido cualquier excipiente.
- No use CRYSVITA con fosfato oral y análogos de la vitamina D activa.
- No inicie el tratamiento con CRYSVITA si el fósforo sérico se encuentra entre o por encima del rango normal para la edad.
- CRYSVITA está contraindicada en pacientes con deterioro grave de la función renal o enfermedad renal terminal debido a que estas afecciones se asocian con metabolismo mineral anormal.

## Nueva dosificación y grupo etario

### Posología y forma de administración

Descontinúe el fosfato oral y los análogos de la vitamina D, 1 semana antes del inicio del tratamiento.

El reemplazo o suplemento con formas inactivas de vitamina D puede ser continuado de acuerdo con las guías locales. La concentración de fósforo sérico en ayunas debe ser inferior al rango de referencia para la edad antes del inicio del tratamiento.

El tratamiento debe ser administrado por un proveedor de salud.

### Posología

#### Hipofosfatemia ligada a cromosoma X

#### Pacientes pediátricos con XLH

#### Niños de 6 meses a 1 año de edad

Para pacientes con peso menor a 10kg, el régimen posológico de inicio recomendado es de 1 mg/kg de peso corporal, redondeado a los 1 mg más cercanos administrados cada 2 semanas.

#### Niños > 1 año

Para pacientes con peso de 10kg o más, el régimen posológico de inicio recomendado es de 0,8 mg/kg de peso corporal, redondeado a los 10 mg más cercanos administrados cada 2 semanas. La dosis inicial mínima es de 10 mg hasta una dosis máxima de 90 mg. Todas las dosis deben ser redondeadas a los 10 mg más cercanos.

Mida el fósforo sérico en ayunas cada 4 semanas durante los primeros 3 meses de tratamiento y, posteriormente, según sea adecuado. Si el fósforo sérico es superior al límite inferior del rango de referencia para la edad, continúe el tratamiento con la misma dosis. Siga el cronograma de ajuste de la dosis que se muestra a continuación para mantener el fósforo sérico dentro del rango de referencia para la edad.

#### Aumento de la dosis

Si el fósforo sérico es inferior al rango de referencia para la edad, la dosis se podrá aumentar en forma escalonada hasta aproximadamente 2,0 mg/kg, redondeando a los 10 mg más cercanos, administrados cada 2 semanas (dosis máxima de 90 mg). Reevalúe el nivel de fósforo sérico 4 semanas después del ajuste de la dosis. No ajuste la dosis de burosumab con más de una vez cada 4 semanas.

#### Disminución de la dosis

Si el fósforo sérico es superior al rango de referencia para la edad, suspenda la siguiente dosis y reevalúe el nivel de fósforo sérico a las 4 semanas. El paciente debe tener un fósforo sérico por debajo del rango de referencia para la edad para reiniciar burosumab. Una vez que el fósforo sérico esté por debajo del rango de referencia para la edad, se podrá reiniciar el tratamiento en la mitad de la dosis previa administrada hasta un máximo de 40 mg cada 2 semanas. Reevalúe el nivel de fósforo sérico 4 semanas después de ajustar la dosis. Si el nivel está por debajo del rango de referencia para la edad, la dosis puede ser reiniciada en 0,8 mg/kg cada 2 semanas.

#### Pacientes adultos con XLH

El régimen posológico recomendado en adultos es de 1 mg/kg de peso corporal redondeado a los 10 mg más cercanos hasta una dosis máxima de 90 mg administrados cada 4 semanas.

Después del inicio del tratamiento con burosumab, mida el fósforo sérico en ayunas mensualmente, medido 2 semanas después de la dosis, durante los primeros 3 meses de tratamiento y, posteriormente, según sea adecuado. Si el fósforo sérico se encuentra dentro del rango normal, continúe con la misma dosis.

#### Disminución de la dosis

Si el fósforo sérico es superior al rango normal, suspenda la siguiente dosis y reevalúe el nivel de fósforo sérico en 4 semanas. El paciente debe tener un fósforo sérico por debajo del rango normal para la edad para poder reiniciar burosumab. Una vez que el fósforo sérico esté por debajo del rango normal, se podrá reiniciar el tratamiento con la mitad de la dosis inicial que se

usó previamente hasta una dosis máxima de 40 mg cada 4 semanas. Reevalúe el fósforo sérico 2 semanas después de cualquier cambio de dosis.

#### Osteomalacia inducida por Tumor

##### Pacientes pediátricos con TIO

El régimen posológico de inicio recomendado es de 0,4 mg/kg de peso corporal, redondeado a los 10 mg más cercanos administrados cada 2 semanas.

Después del inicio del tratamiento con burosumab, mida el fósforo sérico en ayunas mensualmente, medido 2 semanas después de la dosis, durante los primeros 3 meses de tratamiento y, posteriormente, según sea adecuado. Si el fósforo sérico se encuentra dentro del rango normal, continúe con la misma dosis.

##### Aumento de la dosis

Si el fósforo sérico es inferior al rango de referencia para la edad, la dosis se podrá aumentar a discreción del médico. La dosis puede ser aumentada en incrementos de 0,2 mg/kg hasta 2 mg/kg. La dosis máxima no debe exceder 180 mg.

##### Disminución de la dosis

Si el fósforo sérico es superior al rango de referencia para la edad, suspenda la siguiente dosis y reevalúe el nivel de fósforo sérico a las 4 semanas. El paciente debe tener un fósforo sérico por debajo del rango de referencia para la edad para reiniciar burosumab. Una vez que el fósforo sérico esté por debajo del rango de referencia para la edad, se podrá reiniciar el tratamiento con la mitad de la dosis previa administrada hasta un máximo de 180 mg cada 2 semanas. Después de una disminución en la dosis, reevalúe el nivel de fósforo sérico 4 semanas después de ajustar la dosis. Si el nivel está por debajo del rango de referencia para la edad después del reinicio de la dosis, la dosis puede ser ajustada.

##### Pacientes adultos con TIO

El régimen posológico recomendado en adultos es de 0,3 mg/kg de peso corporal redondeado a los 10 mg más cercanos administrados cada 4 semanas.

Después del inicio del tratamiento con burosumab, mida el fósforo sérico en ayunas mensualmente, medido 2 semanas después de la dosis, durante los primeros 3 meses de tratamiento y, posteriormente, según sea adecuado. Si el fósforo sérico se encuentra dentro del rango normal, continúe con la misma dosis.

##### Aumento de la dosis

Si el fósforo sérico es inferior al rango de referencia para la edad, la dosis se podrá aumentar a discreción del médico. La dosis puede ser aumentada en incrementos de 0,2 mg/kg hasta 2 mg/kg.

#### Disminución de la dosis

Si el fósforo sérico es superior al rango de referencia para la edad, suspenda la siguiente dosis y reevalúe el nivel de fósforo sérico a las 4 semanas. El paciente debe tener un fósforo sérico por debajo del rango de referencia para la edad para reiniciar burosumab. Una vez que el fósforo sérico esté por debajo del rango de referencia para la edad, se podrá reiniciar el tratamiento con la mitad de la dosis previa administrada cada 2 semanas. Después de una disminución en la dosis, reevalúe el nivel de fósforo sérico 2 semanas después de ajustar la dosis. Si el nivel está por debajo del rango de referencia para la edad después del reinicio de la dosis, la dosis puede ser ajustada.

Dosis omitida o dosis retrasada – todos los pacientes

Reanude burosumab lo antes posible a la dosis prescrita. Para evitar omitir dosis, el tratamiento puede ser administrado 3 días antes o después del día de administración programado.

#### Poblaciones especiales

##### Población pediátrica

No se ha establecido la eficacia y seguridad de burosumab en pacientes pediátricos con XLH de menos de 1 año de edad y en pacientes pediátricos con TIO.

##### Población geriátrica

No se puede llegar a ninguna conclusión con respecto a las diferencias en seguridad o eficacia entre los pacientes mayores de 65 años y los menores de 65 años.

##### Falla renal

Burosumab no ha sido estudiado en pacientes con falla renal. Burosumab no se debe administrar a pacientes con enfermedad renal severa o terminal.

##### Nuevas precauciones o advertencias

##### Advertencias especiales y precauciones de uso

##### Hiperfosfatemia:

Los aumentos del fósforo sérico por encima del límite superior de lo normal se pueden asociar con aumento del riesgo de nefrocalcinosis. Posiblemente sea necesario interrumpir y/o reducir la dosis según los niveles de fósforo sérico del paciente.

#### Reacciones en el lugar de la inyección

La administración puede producir reacciones en el lugar de la inyección. Interrumpa la administración si se producen reacciones graves en el lugar de la inyección.

#### Hipersensibilidad:

Interrumpa burosumab si ocurren reacciones de hipersensibilidad serias.

#### Nuevas reacciones adversas

Las reacciones adversas se presentan por sistema de clasificación de órganos y categorías de frecuencia, definidas mediante la siguiente convención: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

#### Hipofosfatemia ligada a X

##### Reacciones adversas en pacientes pediátricos con XLH > 1 año de edad

Las reacciones adversas al medicamento más frecuentes ( $> 10\%$ ) notificadas en pacientes pediátricos  $\geq 1$  año de edad durante los ensayos clínicos fueron reacciones en el lugar de la inyección (56%), tos (56%), dolor de cabeza (50%), pirexia (43%), dolor en las extremidades (40%), vómitos (39%), abscesos dentales (35%), disminución de vitamina D (32%), diarrea (25%), erupción cutánea (24%), náuseas (15%), estreñimiento (11 %), caries dental (11%) y mialgia (11%).

En la Tabla 1 se presenta un resumen de las reacciones adversas observadas en pediatría en los ensayos clínicos de burosumab y los reportes post-comercialización.

<u>MedDRA Sistema Órgano Clase</u>	<u>Categoría de frecuencia</u>	<u>Reacción adversa</u>
<u>Infecciones e infestaciones</u>	<u>Muy frecuentes</u>	<u>Absceso dental<sup>1</sup></u>
<u>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</u>	<u>Muy frecuentes</u>	<u>Tos<sup>2</sup></u>
<u>Trastornos del sistema nervioso</u>	<u>Muy frecuentes</u>	<u>Cefalea</u>
	<u>Frecuentes</u>	<u>Mareo<sup>3</sup></u>

<u>Trastornos gastrointestinales</u>	<u>Muy frecuentes</u>	<u>Vómitos</u> <u>Náuseas</u> <u>Diarrea</u> <u>Estreñimiento</u> <u>Caries dental</u>
<u>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</u>	<u>Muy frecuentes</u>	<u>Erupción cutánea<sup>4</sup></u>
<u>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo</u>	<u>Muy frecuentes</u>	<u>Mialgia</u>
	<u>Muy frecuentes</u>	<u>Dolor en las extremidades</u>
<u>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</u>	<u>Muy frecuentes</u>	<u>Reacción en la zona de inyección<sup>5</sup></u> <u>Pirexia</u>
<u>Exploraciones complementarias</u>	<u>Muy frecuentes</u>	<u>Disminución de la vitamina D<sup>6</sup></u>
	<u>Desconocido</u>	<u>Incremento en el fósforo sérico<sup>7</sup></u>

1Absceso dental incluye: absceso dental, infección dental y dolor dental.

2Tos incluye: tos y tos productiva.

3Mareo incluye: mareo y mareo por esfuerzo.

4Erupción incluye: erupción, erupción eritematosa, erupción generalizada, erupción prurítica, erupción maculopapular y erupción pustulosa.

5Reacción en la zona de inyección incluye: reacción en la zona de inyección, eritema en la zona de inyección, prurito en la zona de inyección, hinchazón en la zona de inyección, dolor en la zona de inyección, erupción en la zona de inyección, moratón en la zona de inyección, cambio de color en la zona de inyección, molestia en la zona de inyección, hematoma en la zona de inyección, hemorragia en la zona de inyección, induración en la zona de inyección, mácula en la zona de inyección y urticaria en la zona de inyección.

6Disminución de la vitamina D incluye: deficiencia de vitamina D, disminución de 25-hidroxicolecalciferol en la sangre y disminución de la vitamina D.

7 incremento en el fósforo sérico incluye; Incremento en el fosforo sérico e hiperfosfatemia.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas en niños con XLH > 1 año de edad

Reacciones en el lugar de la inyección

Aproximadamente el 56% de los pacientes tuvieron una reacción local en el lugar de la inyección. Las reacciones en el lugar de la inyección fueron, generalmente, de gravedad leve, ocurrieron en el plazo de 1 día de administrada la inyección, duraron aproximadamente de 1 a 3 días, no requirieron tratamiento y se resolvieron en casi todos los casos.

Reacciones de hipersensibilidad

Los posibles eventos de hipersensibilidad más frecuentes fueron erupción cutánea (18%). Los eventos fueron de leve a moderado en severidad.

Reacciones Adversas en Pacientes Adultos con XLH

Las reacciones adversas más comunes notificadas en pacientes adultos durante los ensayos clínicos fueron dolor de espalda (23%), dolor de cabeza (21%), infección dental (19%), síndrome de piernas inquietas (13%), espasmos musculares (12%), disminución de vitamina D (15%) y mareos (11%).

Un resumen de las reacciones adversas observadas con burosumab en adultos durante los estudios clínicos son presentados en la Tabla 2.

Tabla 2: Reacciones Adversas informadas en pacientes Adultos con XLH

<u>MedDRA Sistema Órgano Clase</u>	<u>Categoría de frecuencia</u>	<u>Reacción adversa</u>
<u>Infecciones e infestaciones</u>	<u>Muy frecuentes</u>	<u>Infección dental<sup>1</sup></u>
<u>Trastornos del sistema nervioso</u>	<u>Muy frecuentes</u>	<u>Cefalea<sup>2</sup></u>
	<u>Muy frecuentes</u>	<u>Mareo<sup>3</sup></u>
	<u>Muy frecuentes</u>	<u>Síndrome de piernas inquietas</u>
<u>Trastornos gastrointestinales</u>	<u>Muy frecuentes</u>	<u>Estreñimiento</u>
<u>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo</u>	<u>Muy frecuentes</u>	<u>Dolor de espalda</u> <u>Espasmos musculares</u>
<u>Exploraciones complementarias</u>	<u>Muy frecuentes</u>	<u>Disminución de la vitamina D<sup>3</sup></u>
	<u>Frecuentes</u>	<u>Incremento en el fósforo sérico<sup>4</sup></u>

<sup>1</sup>Infección dental incluye: absceso dental e infección dental.

<sup>2</sup>Cefaleas incluye: cefalea y molestia en la cabeza.

<sup>3</sup>Disminución de vitamina D incluye: deficiencia de vitamina D, disminución de 25-hidroxicolecalciferol en sangre y disminución de vitamina D.

<sup>4</sup>Aumento de fósforo en sangre incluye: aumento de fósforo en sangre e hiperfosfatemia.

## Descripción de reacciones adversas seleccionadas en adultos con XLH

### Reacciones en el lugar de inyección

La frecuencia de reacciones en el lugar de la inyección fue el 12% en ambos grupos de tratamiento placebo y burosumab (urticaria en la zona de inyección, eritema, erupción cutánea, moretones, prurito y hematoma). Las reacciones en la zona de inyección fueron por lo general de intensidad leve, aparecieron en el plazo de 1 día tras la administración del medicamento, duraron aproximadamente entre 1 y 3 días, no requirieron tratamiento y remitieron en casi todos los casos.

### Reacciones de hipersensibilidad

La ocurrencia de reacciones potenciales de hipersensibilidad fue similar en los grupos tratados con placebo y con burosumab. Los eventos fueron leves o moderados en severidad.

### Hiperfosfatemia

En el período doble ciego del Estudio UX023-CL303, 9 de 134 (7%) de los pacientes del grupo de tratamiento con burosumab experimentaron hiperfosfatemia que cumplió con los criterios especificados en el protocolo para reducción de la dosis. La hiperfosfatemia se manejó con reducción de la dosis.

### Síndrome de piernas inquietas

Aproximadamente el 12% del grupo de tratamiento con burosumab y el 8% en el grupo placebo presentó empeoramiento del síndrome de piernas inquietas (Restless Leg Syndrome, RLS, por sus siglas en inglés) basal o aparición de nueva RLS de gravedad leve a moderada.

### Inmunogenicidad

#### Pacientes con XLH

En general, la presencia de anticuerpos anti-medicamento (ADA, anti-drug antibodies, por sus siglas en inglés) a burosumab fue <10% en pacientes adultos y pediátricos  $\geq$  de 1 año con XLH a quienes se administró burosumab. La ocurrencia de ADA neutralizantes fue del 3.2% y los ADA neutralizantes solo fueron encontrados en pacientes pediátricos. Ningún evento adverso,

pérdida en la eficacia o cambios en el perfil de farmacocinética estuvo asociado a estos hallazgos.

Reacciones Adversas reportadas en pacientes adultos con Osteomalacia Inducida por Tumor

Las reacciones adversas al medicamento más frecuentes (>10%) notificadas en pacientes adultos con TIO durante los estudios clínicos (UX023T-CL201 y KRN23-002; N total= 27) fueron absceso dental (19%), espasmos musculares (19%), reacción en el lugar de la inyección (15%), mareos (15%), estreñimiento (15%), erupción cutánea (15%) y cefalea (11%).

Un resumen de las reacciones adversas observadas con burosum durante los estudios clínicos se presentan en la Tabla 3.

Tabla 3: Reacciones adversas informadas en pacientes adultos con Osteomalacia inducida por Tumor (UX023T-CL201 y KRN23-002 [N= 27])

<u>MedDRA Sistema Órgano Clase</u>	<u>Categoría de frecuencia</u>	<u>Reacción adversa</u>
<u>Infecciones e infestaciones</u>	<u>Muy frecuentes</u>	<u>Absceso dental<sup>1</sup></u>
<u>Trastornos del sistema nervioso</u>	<u>Muy frecuentes</u>	<u>Cefalea</u>
	<u>Muy frecuentes</u> <u>Frecuentes</u>	<u>Mareo</u> <u>Síndrome de piernas inquietas</u>
<u>Trastornos gastrointestinales</u>	<u>Muy frecuentes</u>	<u>Estreñimiento</u>
<u>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</u>	<u>Muy frecuentes</u>	<u>Erupción cutánea<sup>2</sup></u>
<u>Trastornos musculoesquelético s y del tejido conectivo</u>	<u>Muy frecuentes</u>	<u>Espasmos musculares</u>

<u>Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración</u>	<u>Muy frecuentes</u>	<u>Reacción en el lugar de inyección</u>
<u>Exploraciones complementarias</u>	<u>Frecuentes</u>	<u>Disminución de la vitamina D<sup>3</sup></u>
	<u>Frecuentes</u>	<u>Incremento en el fósforo sérico<sup>4</sup></u>

<sup>1</sup>Infección dental incluye: absceso dental e infección dental.

<sup>2</sup>Erupción cutánea incluye: erupción cutánea y erupción papular.

<sup>3</sup>Disminución de vitamina D incluye: deficiencia de vitamina D, disminución de 25-hidroxicolecalciferol en sangre y disminución de vitamina D.

<sup>4</sup> Aumento de fósforo en sangre incluye: aumento de fósforo en sangre e hiperfosfatemia.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas en adultos con Osteomalacia Inducida por Tumor

Reacciones en la zona de inyección

La frecuencia de reacciones en el lugar de la inyección fue el 15% (en el lugar de inyección, dolor en el lugar de inyección e inflamación en el lugar de inyección). Las reacciones en la zona de inyección fueron por lo general de intensidad leve, no requirieron tratamiento y se resolvieron en todos los casos.

Reacciones de hipersensibilidad

La ocurrencia de reacciones de hipersensibilidad (erupción cutánea, erupción farmacológica e hipersensibilidad) fue del 22%. Los eventos fueron leves o moderados en severidad.

Hiperfosfatemia

En resumen, el 7% de los pacientes experimentaron hiperfosfatemia, la cual se manejó con reducción de la dosis.

Inmunogenicidad

La incidencia de los pacientes que dieron positivo en la prueba de anticuerpos antifármacos (ADA) frente a burosumab en los estudios clínicos en adultos con TIO fue del 7%. Ninguno de estos pacientes desarrolló ADA neutralizantes. Ningún evento adverso, pérdida de eficacia o cambios en el perfil farmacocinético de burosumab fueron asociados con estos hallazgos.

Nuevas interacciones

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han llevado a cabo estudios de interacción farmacocinética con burosumab.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se dispone de datos sobre el uso de burosumab en mujeres embarazadas para informar si el fármaco está asociado a riesgos de desenlaces adversos para el desarrollo. Se deben monitorear los niveles de fósforo sérico durante todo el embarazo.

Lactancia

Se debe considerar el uso de burosumab durante la lactancia, sopesando los beneficios y riesgos de su administración.

**CONCEPTO: La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora, remite al interesado al concepto emitido en el Acta No. 12 de 2023 SEMNNIMB, numeral 3.4.2.4.**

#### **3.4.2.4. TETRAXIM ®**

Expediente : 19933276  
Radicado : 20221253770  
Fecha : 5/12/2022  
Interesado : Sanofi-Aventis de Colombia S.A.

Composición:

Cada 0,5mL de suspensión contiene 30 IU de Toxoide difteria modificado, 40 IU de Toxoide tetánico purificado, 25 µg de Toxoide pertusico purificado adsorbido, 25 µg de Hemaglutinina

filamentosa purificada adsorbida, 40 U de Virus de poliomielitis inactivado tipo 1, 8 U de Virus de poliomielitis inactivado tipo 2, 32 U de Virus de poliomielitis inactivado tipo 3.

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Esta vacuna está indicada para la prevención conjunta de la difteria, el tétano, la tos ferina y la poliomielitis:

- Como primovacunación en los lactantes a partir de los dos meses de edad,
- Como dosis de refuerzo, un año después de la primovacunación durante el segundo año de vida
- Como refuerzo entre los 5 y los 13 años de edad, siguiendo las recomendaciones oficiales.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Hipersensibilidad a:

- Los activos de Tetraxim
- A cualquiera de los excipientes
- Glutaraldehído, neomicina, estreptomina, o polimixina B (utilizado durante el proceso de fabricación y que puede estar presente como trazas)
- A una vacuna pertussica (celulosa acelular o completa)

Reacción potencialmente mortal después de la administración previa de la misma vacuna o una vacuna que contenga las mismas sustancias.

La vacunación debe posponerse en caso de enfermedad febril o aguda.

Encefalopatía evolutiva.

Encefalopatía dentro de los 7 días de la administración de una dosis previa de cualquier vacuna que contenga antígenos de tos ferina (vacunas de tos ferina de células completas o acelulares).

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de dosificación
- Modificación de precauciones o advertencias

- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto versión VV-LBL-0300457 allegado mediante radicado 20221253770
- Información para Prescribir versión VV-LBL-0300454 allegado mediante radicado 20221253770

#### Nuevas indicaciones

Esta vacuna está indicada para la prevención conjunta de la difteria, el tétanos, la tos ferina y la poliomielitis:

- como primovacunación en los lactantes a partir de los 2 meses de edad,
- como dosis de refuerzo, un año después de la primovacunación durante el segundo año de vida.
- como refuerzo entre los 4 y los 13 años de edad, siguiendo las recomendaciones oficiales.

Esta vacuna está indicada para la prevención conjunta de la difteria, el tétanos, la tos ferina y la poliomielitis:

- Como primovacunación en los lactantes a partir de los 2 meses de edad,
- Como dosis de refuerzo, un año después de la primovacunación durante el segundo año de vida
- Como refuerzo entre los 4 y los 13 años de edad, siguiendo las recomendaciones oficiales.

#### Nuevas contraindicaciones

- Hipersensibilidad a:
  - a una de las sustancias activas de TETRAXIM,
  - a uno de los excipientes mencionados en la sección 6.1,

- al glutaraldehído, la neomicina, la estreptomina o a la polimixina B (utilizados durante la fabricación y que pueden estar presente en estado de rastros); a una vacuna contra la tos ferina (acelular o célula entera).
- 
- Reacción grave después de una inyección anterior de la misma vacuna o de una vacuna que contiene las mismas sustancias.
- La vacunación debe postergarse en caso de fiebre de enfermedad aguda.
- Encefalopatías evolutivas.
- Encefalopatía dentro de los 7 días de la administración de una dosis anterior de cualquier vacuna que contenga antígenos tosferinosos (vacuna de tos ferina de célula entera o acelular).

#### Nueva dosificación y grupo etario

Esta vacuna está indicada para la prevención conjunta de la difteria, el tétanos, la tos ferina y la poliomielitis:

- Como primovacuna en los lactantes a partir de los 2 meses de edad,
- Como dosis de refuerzo, un año después de la primovacuna durante el segundo año de vida
- Como refuerzo entre los 4 y los 13 años de edad, siguiendo las recomendaciones oficiales.

#### Nuevas precauciones o advertencias

La inmunogenicidad de Tetraxim puede reducirse mediante un tratamiento inmunosupresor o un estado de inmunodeficiencia. Por esto, se recomienda esperar el fin del tratamiento o de la enfermedad para efectuar la vacunación. No obstante, se recomienda la vacunación en sujetos que presentan una inmunosupresión crónica, como una infección por VIH, incluso si la respuesta inmunitaria pueda ser limitada.

En sujetos que hayan presentado un síndrome de Guillan-Barre o una neuropatía del plexo braquial en la administración anterior de una vacuna que contiene el toxoide tetánico, la decisión de vacunar con una vacuna que contiene el toxoide tetánico debe basarse en una evaluación cuidadosa de los beneficios y riesgos potenciales que esta conlleva. La vacunación normalmente

se justifica en los niños pequeños para quienes el esquema de vacunación primaria no está completo (es decir, menos de tres dosis administradas).

No inyectar por vía intravascular: asegurarse que la aguja no penetre en un vaso sanguíneo  
No inyectar por vía intradérmica

Al igual que con cualquier vacuna inyectable, TETRAXIM debe administrarse con precaución en caso de trombocitopenia o de trastornos de la coagulación, ya que la inyección intramuscular puede provocar sangrado en dichos sujetos.

La vacunación debe estar precedida por una investigación de antecedentes médicos (especialmente relativos a las vacunaciones anteriores y a los eventos no deseados que hayan podido ocurrir) y de un examen clínico.

El síncope puede producirse después o incluso antes de cualquier vacunación como reacción psicógena a la inyección de la aguja. Deben establecerse medidas para prevenir los desmayos y gestionar las reacciones sincopales.

Si la aparición de uno de los siguientes eventos está cronológicamente ligada a la administración de la vacuna, se deberá evaluar cuidadosamente la decisión de aplicar otras dosis de vacuna que contengan un componente tosferinoso:

- Fiebre  $\geq 40^{\circ}\text{C}$  dentro de las 48 horas, sin otra causa identificable.
- Colapso o estado que evoca un estado de shock con episodio de hipotonía-hiporreactividad dentro de  
las 48 horas después de la vacunación
- Gritos persistentes, inconsolables durante  $\geq 3$  horas, que aparecen dentro de las 48 horas después de la vacunación.
- Convulsiones, con o sin fiebre, que aparecen dentro de los 3 días después de la vacunación.

Los antecedentes de convulsiones febriles no relacionadas con una inyección vacunal anterior no constituyen, en sí, una contraindicación a la vacunación. En este terreno, es particularmente importante vigilar la temperatura en las 48 horas siguientes a la vacunación y de proporcionar regularmente un tratamiento antipirético durante 48 horas.

Se debe considerar la opinión de un especialista cuando hay antecedentes de convulsiones no febriles y no vinculadas a una inyección vacunal anterior, antes de adoptar una decisión de vacunación.

En caso de reacciones edematosas de los miembros inferiores aparecidas luego de una inyección de una vacuna que contiene el componente *Haemophilus influenzae* tipo b, la administración de las dos vacunas, la vacuna diftérica-tetánica-tosferinosa-poliomielítica y la vacuna *Haemophilus influenzae* tipo b conjugada, deberá efectuarse en dos lugares de inyección separados y en días diferentes.

Al igual que para cualquier vacuna inyectable, debe haber disponible inmediatamente un tratamiento médico apropiado y se debe realizar una supervisión para los casos raros en que pudiera ocurrir una reacción anafiláctica después de la aplicación de la vacuna.

Debe tenerse en cuenta especialmente el riesgo potencial de apnea, siendo necesaria la necesidad de supervisión respiratoria durante 48 a 72 horas cuando se administran dosis de vacunación primaria en los muy prematuros (nacidos a las 28 semanas de embarazo o menos) y, en particular, en aquellos que tengan antecedentes de inmadurez respiratoria. Como el beneficio de la vacunación es alto en estos lactantes, la aplicación no se debe suspenderse ni posponer.

TETRAXIM contiene fenilalanina, etanol y sodio

TETRAXIM contiene 12,5 microgramos de fenilalanina por dosis de 0,5 ml. La fenilalanina puede ser peligrosa para las personas con fenilcetonuria (phénylcétonurie, PCU), una enfermedad genética rara que se caracteriza por la acumulación de la fenilalanina sin que pueda eliminarse correctamente.

TETRAXIM contiene 2 mg de alcohol (etanol) por dosis de 0,5 ml. La poca cantidad de alcohol contenida en este medicamento no es capaz de provocar algún efecto significativo. TETRAXIM contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por dosis, por lo tanto se considera "sin sodio".

#### Trazabilidad

Para mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, deben estar claramente grabados el nombre y te del producto administrado.

#### Nuevas reacciones adversas

##### a) Resumen del perfil de tolerancia

En los estudios clínicos en niños que recibieron como vacuna primaria TETRAXIM, sola o combinada con la vacuna Act-HIB, las reacciones con mayor frecuencia son las reacciones locales en el lugar de la inyección, llantos anormales, pérdida de apetito e irritabilidad. Estos signos y síntomas aparecen habitualmente dentro de las 48 horas luego de la vacunación y pueden prolongarse entre 48 y 72 horas. Desaparecen espontáneamente sin un tratamiento específico.

La frecuencia de las reacciones en el lugar de la inyección tiende a aumentar durante el refuerzo con respecto a la frecuencia observada en la vacunación primaria.

El perfil de tolerancia de TETRAXIM no difiere significativamente según clase de edad. Sin embargo, ciertas reacciones (mialgias, malestar, dolores de cabeza) son específicas de los niños de 2 o más años de edad.

b) Resumen estructurado de los efectos no deseados.

Los efectos no deseados se clasifican según la frecuencia de acuerdo con la siguiente convención:

Muy frecuentes:  $\geq 1/10$

Frecuentes:  $\geq 1/100$  y  $< 1/10$

Poco frecuentes:  $\geq 1/1000$  y  $< 1/100$

Infrecuentes:  $\geq 1/10\ 000$  y  $< 1/1000$

Muy infrecuente:  $< 1/10\ 000$

Frecuencia indeterminada: No se puede estimar con los datos disponibles.

Según notificaciones espontáneas, ciertos eventos no deseados ocurridos luego de la utilización de TETRAXIM fueron informados muy rara vez. En los eventos informados voluntariamente provenientes de una población de tamaño incierto, no es posible estimar su frecuencia de manera fiable o de establecer una relación causal con la exposición a la vacuna. Por consiguiente, estos eventos no deseados están clasificados en la categoría de frecuencia “indeterminada”.

#### Afecciones hematológicas y del sistema linfático

##### Reacciones de frecuencia indeterminada

- Linfadenopatía.

#### Afecciones del sistema inmunitario

##### Reacciones de frecuencia indeterminada

- Reacciones de hipersensibilidad inmediatas como edema del rostro, angioedema, edema de Quincke, reacciones anafilácticas.

-

#### Trastornos del metabolismo y de la nutrición

##### Reacciones muy frecuentes

- Pérdida del apetito.

#### Afecciones psiquiátricas

##### Reacciones muy frecuentes

- Nerviosismo, irritabilidad
- Gritos y llantos anormales.

-

##### Reacciones frecuentes

- Insomnio, trastorno del sueño.

##### Reacciones poco frecuentes

- Gritos y llantos inconsolables y prolongados.

-

#### Afecciones del sistema nervioso

##### Reacciones muy frecuentes

- Somnolencia.
- Dolores de cabeza.

-

##### Reacciones de frecuencia indeterminada

- Convulsión con o sin fiebre.
- Síncope

#### Afecciones gastrointestinales

##### Reacciones muy frecuentes

- Vómitos.

-

##### Reacciones frecuentes

- Diarrea.

#### Afecciones de la piel y del tejido subcutáneo

#### Reacciones de frecuencia indeterminada

- Erupciones cutáneas, eritema, urticaria.

#### Afecciones musculoesqueléticas y sistémicas

#### Reacciones muy frecuentes

- Mialgias.

#### Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

#### Reacciones muy frecuentes

- Eritema en el lugar de la inyección.
- Dolor en el lugar de la inyección.
- Edema en el lugar de la inyección.
- Fiebre  $\geq 38^{\circ}\text{C}$ .
- Malestar.

#### Reacciones frecuentes

- Endurecimiento en el lugar de la inyección.

-

#### Reacciones poco frecuentes

- Enrojecimiento y edema  $\geq 5$  cm en el lugar de la inyección.
- Fiebre  $\geq 39^{\circ}\text{C}$ .

#### Reacciones infrecuentes

- Fiebre  $> 40^{\circ}\text{C}$ .

#### Reacciones de frecuencia indeterminada

- Reacciones extensas en punto de la inyección (> 50 mm), incluido un edema del miembro que podría extenderse del punto de la inyección a cualquiera de las articulaciones adyacentes. Estas reacciones aparecen de 24 a 72 horas después de la vacunación y pueden asociarse a síntomas como eritema, calor, sensibilidad al dolor en el lugar de la inyección. Estas desaparecen espontáneamente dentro de 3 a 5 días. El riesgo parece estar vinculado al número de dosis precedentes de vacuna con el componente tosferinoso acelular, que aumenta después de la cuarta y quinta dosis.
- Se informaron episodios de hipotonía-hiporreactividad después de la administración de vacunas que contienen el componente tosferinoso.
- Es posible que se produzcan reacciones edematosas de uno o de ambos miembros inferiores después de la administración de una vacuna que contiene el componente *Haemophilus influenzae* tipo b conjugada. Estas reacciones se producen principalmente después de la vacunación primaria, en las primeras horas tras la administración, y desaparecen a las 24 horas sin dejar secuela. Estas reacciones pueden ir acompañadas de cianosis, eritema, púrpura transitoria y llantos severos. Es posible observar estas reacciones si se administra TETRAXIM simultáneamente con la vacuna de la *Haemophilus influenzae* tipo b conjugada.

- Reacciones no deseadas potenciales (es decir, que no se han informado directamente con TETRAXIM, sino con otras vacunas que contienen uno o varios constituyentes antigénicos de TETRAXIM):

- Síndrome de Guillain-Barré y neuropatía del plexo braquial después de la administración de una vacuna que contiene el toxoide tetánico.

Informaciones complementarias con respecto a poblaciones particulares

Apnea en los muy prematuros (nacidos a las 28 semanas de embarazo o menos).

Declaración de efectos no deseados sospechados

Es importante declarar los efectos no deseados sospechados después de la autorización del medicamento. Esto permite una supervisión continuada de la relación riesgo/beneficio del medicamento. Los profesionales de la salud declaran cualquier efecto no deseado a través del sistema nacional de declaración.

En Colombia al Programa de farmacovigilancia de Sanofi Pasteur S.A (farmacovigilancia.colombia@sanofi.com).

## Nuevas interacciones

Esta vacuna puede administrarse en sitios separados al mismo tiempo que las vacunas contra el sarampión, las paperas y la rubéola (MMR), las vacunas contra la varicela o la vacuna contra la hepatitis B.

Esta vacuna puede asociarse o combinarse con la vacuna contra la Haemophilus influenzae tipo b conjugada (Act-HIB).

**CONCEPTO:** La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado presenta para el producto TETRAXIM® mediante radicado 20221253770 solicitud de modificación de indicación así: “...Como refuerzo entre los 4 y los 13 años de edad, siguiendo las recomendaciones oficiales.”

Como soporte clínico presenta estudio E2I11295, aleatorizado, doble ciego, comparativo que evaluó la seguridad y la inmunogenicidad entre las vacunas DTPa-IPV (TETRAXIM®) y DTP-IPV (TETRACOQ®) administradas como dosis de refuerzo preescolar entre 1995 y 1996 en Francia con 261 niños de 4 a 7 años vacunados previamente con difteria, tétanos, tosferina y poliovirus inactivado (DTwP-IPV) a los 2, 3, 4 y 18 meses de edad. Fueron aleatorizados 130 niños en el grupo DTPa-IPV y 131 en el grupo DTP-IPV.

El objetivo primario referente a la seguridad no evidenció eventos adversos diferentes o mayores a los ya conocidos. El objetivo secundario de inmunogenicidad de una dosis de DTPa-VPI encontró que la variación de los títulos medios geométricos (GMT) entre los grupos de DTaP-IPV y DTP-IPV y las tasas de inmunización post- y pre inmunización/preinmunización fue mayor después de la inmunización DTaP-IPV que después de la inmunización DTP-IPV. El GMT posinmunización para el Ab FHA fue mayor en el grupo DTaP-IPV que en el grupo DTP-IPV. Hubo una diferencia significativa entre los 2 grupos con respecto a la relación post/pre de las GMT a favor del grupo DTaP-IPV ( $p < 0,001$ ). La GMT post-inmunización a la antitoxina diftérica fue ligeramente mayor en el grupo DTPa-VPI, así como la GMT post-inmunización a la antitoxina tetánica (mayor en el grupo DTPa-VPI). Las GMT posinmunización a los anticuerpos neutralizantes del poliovirus de tipo 1, 2 y 3 (Nabs) fueron superiores en el grupo DTaP-IPV ( $p < 0,001$ ).

Estudio U01-Td5I-303 parte I realizado en el Reino Unido evaluó la eficacia de la vacuna DTPa-IPV como refuerzo preescolar en niños de 3,5 a 5 años después de 3 dosis primarias infantiles de difteria, tétanos y tos ferina de células enteras (DTwP) a los 2, 3 y 4 meses de edad y ninguna dosis de refuerzo durante el segundo año de vida (esquema 3+0) según el calendario de vacunación recomendado en el Reino Unido. En este estudio, con un tamaño de muestra de 300 sujetos, 100 niños recibieron vacuna DTaP-IPV como grupo de control en los dos 2 grupos de estudio: uno que recibió dosis bajas combinadas de difteria, tétanos, tos ferina acelular y poliovirus inactivado (Td5aP-IPV), el otro recibió la vacuna

Página 521 de 727

Acta No. 14 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

combinada de dosis bajas de difteria, tétanos y tos ferina acelular, además de la vacuna antipoliomielítica oral (Td5aP + vacuna antipoliomielítica oral [OPV]). La población del estudio de niños de 3,5 a 5 años se les administró concomitantemente la vacuna contra el sarampión, las paperas y la rubéola (MMR). Las respuestas inmunitarias a los toxoides diftérico y tetánico y a los poliovirus inactivados de los tipos 1, 2 y 3 fueron por encima de los niveles seroprotectores predefinidos en el 100% de los sujetos vacunados con DTaP-IPV.

El estudio E2I57 realizado en Tailandia evaluó la inmunogenicidad y la seguridad de la vacuna DTaP-IPV administrada como dosis de refuerzo a niños de 4 a 6 años vacunados previamente contra la difteria, el tétanos, la tos ferina acelular y la poliovirus inactivada, difteria, tétanos, tos ferina acelular, poliovirus inactivado y Haemophilus influenzae tipo b (polirribosilribitol fosfato conjugado con proteína tetánica) vacuna (DTaP-IPV//PRP-T) (Pentaxim®) como vacuna primaria de 3 dosis a los 2, 4 y 6 meses de edad y a los 18-19 meses de edad como vacuna de refuerzo (esquema 3+1). En este estudio se incluyeron 123 niños de entre 4 y 4,3 años y recibieron una inyección de vacuna DTPa-VPI por vía intramuscular. Los resultados de inmunogenicidad evidenciaron tasas de inmunogenicidad elevada para todos los antígenos en el plazo de 1 mes tras el refuerzo. Las tasas de seroprotección para los anticuerpos antidiftérica y antitetánica fueron del 100,0% en el umbral  $\geq 0,1$  UI/mL. Las tasas de seroprotección antipolio tipos 1, 2 y 3 ( $\geq 8$  [1/dil]) fueron del 100,0%. Para los 3 tipos antipoliomielíticos, las tasas de seroprotección fueron similares (es decir, 100,0%) para los sujetos que recibieron la OPV como parte de la de la Jornada Nacional de Vacunación, así como para los que no recibieron la OPV. La tasa de seroconversión (aumento  $\geq$  cuatro veces en los títulos de Ab de antes a después de la vacunación) fue del 97,6% para la vacuna anti-PT, y del 92,6% para los anticuerpos anti-FHA.

Por lo anterior, la Sala encuentra evidencia de la utilidad de la vacuna desde los 4 años de edad, por lo que recomienda aprobar:

- **Modificación de indicaciones**
- **Modificación de contraindicaciones**
- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de precauciones o advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación de interacciones**
- **Inserto versión VV-LBL-0300457 allegado mediante radicado 20221253770**
- **Información para Prescribir versión VV-LBL-0300454 allegado mediante radicado 20221253770**

#### **Nuevas indicaciones**

Esta vacuna está indicada para la prevención conjunta de la difteria, el tétanos, la tos ferina y la poliomielitis:

- como primovacunación en los lactantes a partir de los 2 meses de edad,
- como dosis de refuerzo, un año después de la primovacunación durante el segundo año de vida.
- como refuerzo entre los 4 y los 13 años de edad, siguiendo las recomendaciones oficiales.

Esta vacuna está indicada para la prevención conjunta de la difteria, el tétanos, la tos ferina y la poliomielitis:

- Como primovacunación en los lactantes a partir de los 2 meses de edad,
- Como dosis de refuerzo, un año después de la primovacunación durante el segundo año de vida
- Como refuerzo entre los 4 y los 13 años de edad, siguiendo las recomendaciones oficiales.

#### Nuevas contraindicaciones

- **Hipersensibilidad a:**
  - a una de las sustancias activas de TETRAXIM,
  - a uno de los excipientes mencionados en la sección 6.1,
  - al glutaraldehído, la neomicina, la estreptomina o a la polimixina B (utilizados durante la fabricación y que pueden estar presente en estado de rastros); a una vacuna contra la tos ferina (acelular o célula entera).
  -
- **Reacción grave después de una inyección anterior de la misma vacuna o de una vacuna que contiene las mismas sustancias.**
- **La vacunación debe postergarse en caso de fiebre de enfermedad aguda.**
- **Encefalopatías evolutivas.**
- **Encefalopatía dentro de los 7 días de la administración de una dosis anterior de cualquier vacuna que contenga antígenos tosferinosos (vacuna de tos ferina de célula entera o acelular).**

### **Nueva dosificación y grupo etario**

**Esta vacuna está indicada para la prevención conjunta de la difteria, el tétanos, la tos ferina y la poliomielitis:**

- **Como primovacuna en los lactantes a partir de los 2 meses de edad,**
- **Como dosis de refuerzo, un año después de la primovacuna durante el segundo año de vida**
- **Como refuerzo entre los 4 y los 13 años de edad, siguiendo las recomendaciones oficiales.**

### **Nuevas precauciones o advertencias**

**La inmunogenicidad de Tetraxim puede reducirse mediante un tratamiento inmunosupresor o un estado de inmunodeficiencia. Por esto, se recomienda esperar el fin del tratamiento o de la enfermedad para efectuar la vacunación. No obstante, se recomienda la vacunación en sujetos que presentan una inmunosupresión crónica, como una infección por VIH, incluso si la respuesta inmunitaria pueda ser limitada.**

**En sujetos que hayan presentado un síndrome de Guillan-Barre o una neuropatía del plexo braquial en la administración anterior de una vacuna que contiene el toxoide tetánico, la decisión de vacunar con una vacuna que contiene el toxoide tetánico debe basarse en una evaluación cuidadosa de los beneficios y riesgos potenciales que esta conlleva. La vacunación normalmente se justifica en los niños pequeños para quienes el esquema de vacunación primaria no está completo (es decir, menos de tres dosis administradas).**

**No inyectar por vía intravascular: asegurarse que la aguja no penetre en un vaso sanguíneo No inyectar por vía intradérmica**

**Al igual que con cualquier vacuna inyectable, TETRAXIM debe administrarse con precaución en caso de trombocitopenia o de trastornos de la coagulación, ya que la inyección intramuscular puede provocar sangrado en dichos sujetos.**

**La vacunación debe estar precedida por una investigación de antecedentes médicos (especialmente relativos a las vacunaciones anteriores y a los eventos no deseados que hayan podido ocurrir) y de un examen clínico.**

El síncope puede producirse después o incluso antes de cualquier vacunación como reacción psicógena a la inyección de la aguja. Deben establecerse medidas para prevenir los desmayos y gestionar las reacciones sincopales.

Si la aparición de uno de los siguientes eventos está cronológicamente ligada a la administración de la vacuna, se deberá evaluar cuidadosamente la decisión de aplicar otras dosis de vacuna que contengan un componente tosferinoso:

- Fiebre  $\geq 40^{\circ}\text{C}$  dentro de las 48 horas, sin otra causa identificable.
- Colapso o estado que evoca un estado de shock con episodio de hipotonía-hiporreactividad dentro de las 48 horas después de la vacunación
- Gritos persistentes, inconsolables durante  $\geq 3$  horas, que aparecen dentro de las 48 horas después de la vacunación.
- Convulsiones, con o sin fiebre, que aparecen dentro de los 3 días después de la vacunación.

Los antecedentes de convulsiones febriles no relacionadas con una inyección vacunal anterior no constituyen, en sí, una contraindicación a la vacunación. En este terreno, es particularmente importante vigilar la temperatura en las 48 horas siguientes a la vacunación y de proporcionar regularmente un tratamiento antipirético durante 48 horas.

Se debe considerar la opinión de un especialista cuando hay antecedentes de convulsiones no febriles y no vinculadas a una inyección vacunal anterior, antes de adoptar una decisión de vacunación.

En caso de reacciones edematosas de los miembros inferiores aparecidas luego de una inyección de una vacuna que contiene el componente *Haemophilus influenzae* tipo b, la administración de las dos vacunas, la vacuna diftérica-tetánica-tosferinosa-poliomielítica y la vacuna *Haemophilus influenzae* tipo b conjugada, deberá efectuarse en dos lugares de inyección separados y en días diferentes.

Al igual que para cualquier vacuna inyectable, debe haber disponible inmediatamente un tratamiento médico apropiado y se debe realizar una supervisión para los casos raros en que pudiera ocurrir una reacción anafiláctica después de la aplicación de la vacuna.

Debe tenerse en cuenta especialmente el riesgo potencial de apnea, siendo necesaria la necesidad de supervisión respiratoria durante 48 a 72 horas cuando se administran dosis de vacunación primaria en los muy prematuros (nacidos a las 28 semanas de embarazo o menos) y, en particular, en aquellos que tengan antecedentes de inmadurez

respiratoria. Como el beneficio de la vacunación es alto en estos lactantes, la aplicación no se debe suspenderse ni posponer.

**TETRAXIM contiene fenilalanina, etanol y sodio**

**TETRAXIM contiene 12,5 microgramos de fenilalanina por dosis de 0,5 ml. La fenilalanina puede ser peligrosa para las personas con fenilcetonuria (phénylcétonurie, PCU), una enfermedad genética rara que se caracteriza por la acumulación de la fenilalanina sin que pueda eliminarse correctamente.**

**TETRAXIM contiene 2 mg de alcohol (etanol) por dosis de 0,5 ml. La poca cantidad de alcohol contenida en este medicamento no es capaz de provocar algún efecto significativo.**

**TETRAXIM contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por dosis, por lo tanto se considera “sin sodio”.**

#### **Trazabilidad**

**Para mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, deben estar claramente grabados el nombre y te del producto administrado.**

#### **Nuevas reacciones adversas**

##### **c) Resumen del perfil de tolerancia**

**En los estudios clínicos en niños que recibieron como vacuna primaria TETRAXIM, sola o combinada con la vacuna Act-HIB, las reacciones con mayor frecuencia son las reacciones locales en el lugar de la inyección, llantos anormales, pérdida de apetito e irritabilidad.**

**Estos signos y síntomas aparecen habitualmente dentro de las 48 horas luego de la vacunación y pueden prolongarse entre 48 y 72 horas. Desaparecen espontáneamente sin un tratamiento específico.**

**La frecuencia de las reacciones en el lugar de la inyección tiende a aumentar durante el refuerzo con respecto a la frecuencia observada en la vacunación primaria.**

**El perfil de tolerancia de TETRAXIM no difiere significativamente según clase de edad. Sin embargo, ciertas reacciones (mialgias, malestar, dolores de cabeza) son específicas de los niños de 2 o más años de edad.**

##### **d) Resumen estructurado de los efectos no deseados.**

**Los efectos no deseados se clasifican según la frecuencia de acuerdo con la siguiente convención:**

**Muy frecuentes:  $\geq 1/10$**

**Frecuentes:  $\geq 1/100$  y  $< 1/10$**

**Poco frecuentes:  $\geq 1/1000$  y  $< 1/100$**

**Infrecuentes:  $\geq 1/10\ 000$  y  $< 1/1000$**

**Muy infrecuente:  $< 1/10\ 000$**

**Frecuencia indeterminada: No se puede estimar con los datos disponibles.**

**Según notificaciones espontáneas, ciertos eventos no deseados ocurridos luego de la utilización de TETRAXIM fueron informados muy rara vez. En los eventos informados voluntariamente provenientes de una población de tamaño incierto, no es posible estimar su frecuencia de manera fiable o de establecer una relación causal con la exposición a la vacuna. Por consiguiente, estos eventos no deseados están clasificados en la categoría de frecuencia “indeterminada”.**

#### **Afecciones hematológicas y del sistema linfático**

##### **Reacciones de frecuencia indeterminada**

- **Linfadenopatía.**

#### **Afecciones del sistema inmunitario**

##### **Reacciones de frecuencia indeterminada**

- **Reacciones de hipersensibilidad inmediatas como edema del rostro, angioedema, edema de Quincke, reacciones anafilácticas.**

-

#### **Trastornos del metabolismo y de la nutrición**

##### **Reacciones muy frecuentes**

- **Pérdida del apetito.**

#### **Afecciones psiquiátricas**

##### **Reacciones muy frecuentes**

- **Nerviosismo, irritabilidad**
- **Gritos y llantos anormales.**

-

##### **Reacciones frecuentes**

- **Insomnio, trastorno del sueño.**

##### **Reacciones poco frecuentes**

- **Gritos y llantos inconsolables y prolongados.**

-

#### **Afecciones del sistema nervioso**

##### **Reacciones muy frecuentes**

- **Somnolencia.**
- **Dolores de cabeza.**

-

##### **Reacciones de frecuencia indeterminada**

- **Convulsión con o sin fiebre.**
- **Síncope**

#### **Afecciones gastrointestinales**

##### **Reacciones muy frecuentes**

- **Vómitos.**

-

##### **Reacciones frecuentes**

- **Diarrea.**

#### **Afecciones de la piel y del tejido subcutáneo**

##### **Reacciones de frecuencia indeterminada**

- **Erupciones cutáneas, eritema, urticaria.**

#### **Afecciones musculoesqueléticas y sistémicas**

##### **Reacciones muy frecuentes**

- **Mialgias.**

## Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

### Reacciones muy frecuentes

- Eritema en el lugar de la inyección.
- Dolor en el lugar de la inyección.
- Edema en el lugar de la inyección.
- Fiebre  $\geq 38^{\circ}\text{C}$ .
- Malestar.

### Reacciones frecuentes

- Endurecimiento en el lugar de la inyección.
- 

### Reacciones poco frecuentes

- Enrojecimiento y edema  $\geq 5$  cm en el lugar de la inyección.
- Fiebre  $\geq 39^{\circ}\text{C}$ .

### Reacciones infrecuentes

- Fiebre  $> 40^{\circ}\text{C}$ .

### Reacciones de frecuencia indeterminada

- Reacciones extensas en punto de la inyección ( $> 50$  mm), incluido un edema del miembro que podría extenderse del punto de la inyección a cualquiera de las articulaciones adyacentes. Estas reacciones aparecen de 24 a 72 horas después de la vacunación y pueden asociarse a síntomas como eritema, calor, sensibilidad al dolor en el lugar de la inyección. Estas desaparecen espontáneamente dentro de 3 a 5 días. El riesgo parece estar vinculado al número de dosis precedentes de vacuna con el componente tosferinoso acelular, que aumenta después de la cuarta y quinta dosis.
- Se informaron episodios de hipotonía-hiporreactividad después de la administración de vacunas que contienen el componente tosferinoso.

- Es posible que se produzcan reacciones edematosas de uno o de ambos miembros inferiores después de la administración de una vacuna que contiene el componente *Haemophilus influenzae* tipo b conjugada. Estas reacciones se producen principalmente después de la vacunación primaria, en las primeras horas tras la administración, y desaparecen a las 24 horas sin dejar secuela. Estas reacciones pueden ir acompañadas de cianosis, eritema, púrpura transitoria y llantos severos. Es posible observar estas reacciones si se administra TETRAXIM simultáneamente con la vacuna de la *Haemophilus influenzae* tipo b conjugada.

- Reacciones no deseadas potenciales (es decir, que no se han informado directamente con TETRAXIM, sino con otras vacunas que contienen uno o varios constituyentes antigénicos de TETRAXIM):

- Síndrome de Guillain-Barré y neuropatía del plexo braquial después de la administración de una vacuna que contiene el toxoide tetánico.

#### Informaciones complementarias con respecto a poblaciones particulares

Apnea en los muy prematuros (nacidos a las 28 semanas de embarazo o menos).

#### Declaración de efectos no deseados sospechados

Es importante declarar los efectos no deseados sospechados después de la autorización del medicamento. Esto permite una supervisión continuada de la relación riesgo/beneficio del medicamento. Los profesionales de la salud declaran cualquier efecto no deseado a través del sistema nacional de declaración.

En Colombia al Programa de farmacovigilancia de Sanofi Pasteur S.A (farmacovigilancia.colombia@sanofi.com).

#### Nuevas interacciones

Esta vacuna puede administrarse en sitios separados al mismo tiempo que las vacunas contra el sarampión, las paperas y la rubéola (MMR), las vacunas contra la varicela o la vacuna contra la hepatitis B.

Esta vacuna puede asociarse o combinarse con la vacuna contra la *Haemophilus influenzae* tipo b conjugada (Act-HIB).

### 3.4.2.5. COSENTYX

Expediente : 20082591  
Radicado : 20221257783  
Fecha : 9/12/2022  
Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición: Cada jeringa prellenada contiene 150 mg de Secukinumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Psoriasis en placas

Cosentyx (secukinumab) está indicado para el tratamiento de la psoriasis en placas sistémica o fototerapia que no son respondedores o intolerantes a agentes sistémicos no biológicos.

Artritis psoriásica

Cosentyx (secukinumab) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con artritis psoriásica activa. Como alternativo en pacientes que no han respondido a agentes antireumáticos modificadores de la enfermedad (DMARDs, por su sigla en inglés).

Espondiloartritis axial (EspAax) con o sin daño radiográfico

Espondilitis anquilosante (EA)/EspAax con daño radiográfico

Cosentyx (secukinumab) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con espondilitis anquilosante activa. Como alternativo en pacientes que no han respondido a terapia con anti TNF alfa u otros modificadores de la enfermedad (DMARDs, por su sigla en inglés).

Espondiloartritis axial no radiográfica (EspAax-nr) / EspAax sin daño radiográfico

Cosentyx (secukinumab) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con espondiloartritis axial no radiográfica activa con signos objetivos de inflamación, demostrados mediante elevación de la PCR y RNM, quienes no hayan tenido respuesta al tratamiento con AINEs.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Reacciones de hipersensibilidad severas a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto e IPP versión NPI NA del 31 de agosto de 2022 allegado mediante radicado 20221257783

#### Nuevas indicaciones

##### Psoriasis en placas

Cosentyx (secukinumab) está indicado para el tratamiento de la psoriasis en placas moderada o severa en pacientes mayores de 6 años que son candidatos a terapia sistémica o fototerapia que no son respondedores o intolerantes a agentes sistémicos no biológicos.

##### Artritis psoriásica

Cosentyx (secukinumab) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con artritis psoriásica activa. Como alternativo en pacientes que no han respondido a agentes antireumáticos modificadores de la enfermedad (DMARDs, por su sigla en inglés).

##### Espondiloartritis axial (EspAax) con o sin daño radiográfico

##### Espondilitis anquilosante (EA)/EspAax con daño radiográfico

Cosentyx (secukinumab) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con espondilitis anquilosante activa. Como alternativo en pacientes que no han respondido a terapia con anti TNF alfa u otros modificadores de la enfermedad (DMARDs, por su sigla en inglés).

##### Espondiloartritis axial no radiográfica (EspAax-nr)/EspAax sin daño radiográfico

Cosentyx (secukinumab) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con espondiloartritis axial no radiográfica activa con signos objetivos de inflamación, demostrados mediante elevación de la PCR y RNM, quienes no hayan tenido respuesta al tratamiento con AINEs.

##### Artritis idiopática juvenil

##### Artritis relacionada con entesitis

Cosentyx (secukinumab) está indicado para el tratamiento de la artritis relacionada con entesitis activa en pacientes mayores de 2 años.

##### Artritis psoriásica juvenil

Cosentyx (secukinumab) está indicado para el tratamiento de la artritis psoriásica juvenil activa en pacientes mayores de 2 años.

##### Hidradenitis supurativa

Cosentyx (secukinumab) está indicado para el tratamiento de hidradenitis supurativa activa de moderada a severa (acné inversa) en pacientes adultos con respuesta inadecuada a la terapia sistémica convencional de la HS.

## Nueva dosificación

### Posología y administración

#### Posología

#### Psoriasis en placas

#### Pacientes adultos

La dosis recomendada es de 300 mg por inyección subcutánea, que se administra inicialmente las semanas 0, 1, 2, 3 y 4, y luego con periodicidad mensual durante la fase de mantenimiento. Algunos pacientes pueden obtener un beneficio adicional al recibir 300 mg cada 2 semanas.

Cada dosis de 300 mg se administra como una inyección subcutánea de 300 mg o repartida en dos inyecciones subcutáneas de 150 mg.

#### Pacientes pediátricos

La dosis recomendada se basa en el peso corporal (Tabla 1) y se administra mediante inyección subcutánea inicialmente las semanas 0, 1, 2, 3 y 4, y luego con periodicidad mensual durante la fase de mantenimiento (cada 4 semanas). Cada dosis de 75 mg se administra como una inyección subcutánea de 75 mg. Cada dosis de 150 mg se administra como una inyección subcutánea de 150 mg. Cada dosis de 300 mg se administra como una inyección subcutánea de 300 mg o repartida en dos inyecciones subcutáneas de 150 mg.

**Tabla 1** Dosis recomendada de Cosentyx para la psoriasis en placas en pacientes pediátricos

Peso corporal en el momento de la administración	Dosis recomendada
<25 kg	75 mg
25 a <50 kg	75 mg (*puede aumentarse a 150 mg)
≥50 kg	150 mg (*puede aumentarse a 300 mg)

*\* Algunos pacientes pueden obtener un beneficio adicional con la dosis más alta.*

#### Artritis psoriásica

La dosis recomendada es de 150 mg por inyección subcutánea, que se administra inicialmente las semanas 0, 1, 2, 3 y 4, y luego con periodicidad mensual durante la fase de mantenimiento. En función de la respuesta clínica, la dosis se puede aumentar a 300 mg.

Para los pacientes con psoriasis en placas concomitante moderada o severa, se recomienda la posología y administración para la psoriasis en placas en adultos.

En los pacientes con respuesta insatisfactoria a los inhibidores del TNF $\alpha$ , la dosis recomendada es de 300 mg en inyección subcutánea, que se administra inicialmente las semanas 0, 1, 2, 3 y 4, y luego con periodicidad mensual durante la fase de mantenimiento.

Cada dosis de 300 mg se administra como una inyección subcutánea de 300 mg o repartida en dos inyecciones subcutáneas de 150 mg.

#### Espondiloartritis axial (EspAax)

#### Espondilitis anquilosante (EA)

La dosis recomendada es de 150 mg por inyección subcutánea, que se administra inicialmente las semanas 0, 1, 2, 3 y 4, y luego con periodicidad mensual durante la fase de mantenimiento. En función de la respuesta clínica, la dosis se puede aumentar a 300 mg.

Cada dosis de 300 mg se administra como una inyección subcutánea de 300 mg o repartida en dos inyecciones subcutáneas de 150 mg.

#### Espondiloartritis axial no radiográfica (EspAax-nr)

Administrar con o sin dosis de impregnación. La dosis recomendada es:

- Con dosis de impregnación: 150 mg por inyección subcutánea, que se administra inicialmente las semanas 0, 1, 2, 3 y 4, y luego con periodicidad mensual durante la fase de mantenimiento.
- Sin dosis de impregnación: 150 mg por inyección subcutánea cada mes.

Para todas las indicaciones anteriores, los datos disponibles sugieren que una respuesta clínica se alcanza normalmente en las 16 semanas de tratamiento. Se debe considerar interrumpir el tratamiento en los pacientes que no han mostrado respuesta a las 16 semanas de tratamiento. Algunos pacientes con una respuesta parcial al inicio, pueden mejorar posteriormente con un tratamiento continuado de más de 16 semanas.

#### Artritis idiopática juvenil (AIJ)

#### Artritis relacionada con entesitis (ARE) y artritis psoriásica juvenil (APJ)

La dosis recomendada se basa en el peso corporal. En los pacientes de <50 kg de peso, la dosis es de 75 mg. En los pacientes de  $\geq$ 50 kg de peso, la dosis es de 150 mg. Cosentyx se administra por inyección subcutánea en las semanas 0, 1, 2, 3 y 4, y luego una dosis de mantenimiento mensual (cada 4 semanas). Cada dosis de 75 mg se administra como una inyección subcutánea de 75 mg. Cada dosis de 150 mg se administra como una inyección subcutánea de 150 mg.

## Hidradenitis supurativa

La dosis recomendada es de 300 mg de secukinumab por inyección subcutánea, que se administra inicialmente las semanas 0, 1, 2, 3 y 4, y luego 300 mg cada 2 semanas durante la fase de mantenimiento.

Cada dosis de 300 mg se administra como una inyección subcutánea de 300 mg o repartida en dos inyecciones subcutáneas de 150 mg.

## Poblaciones especiales

### Disfunción renal o hepática

Cosentyx no se ha estudiado específicamente en estas poblaciones de pacientes.

### Pacientes pediátricos

No se han establecido la seguridad ni la eficacia en pacientes pediátricos menores de 2 años con las categorías de AIJ de ARE y APJ.

No se han establecido la seguridad ni la eficacia en pacientes pediátricos menores de 6 años con psoriasis en placas.

No se han establecido la seguridad ni la eficacia del medicamento para otras indicaciones en los menores de 18 años.

### Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

No es necesario ajustar la dosis.

## Modo de administración

### Jeringa precargada y pluma precargada

Cosentyx se administra por inyección subcutánea. En la medida de lo posible, la inyección no debe aplicarse en zonas de la piel afectadas por la psoriasis.

Los pacientes pueden autoinyectarse Cosentyx, o bien puede hacerlo un cuidador, después de aprender correctamente la técnica de inyección subcutánea, siempre que lo juzgue conveniente el médico. Sin embargo, este debe garantizar el seguimiento adecuado de tales pacientes. Se debe enseñar a los pacientes o a sus cuidadores a inyectar la dosis completa de Cosentyx según las instrucciones que figuran en el prospecto, el cual contiene instrucciones detalladas para la administración del producto.

Para los pacientes que reciban la dosis de 75 mg, debe utilizarse la jeringa precargada de 75 mg/0,5 ml.

## Nuevas reacciones adversas

### Resumen del perfil toxicológico

Más de 20 000 pacientes recibieron Cosentyx en estudios clínicos efectuados con y sin enmascaramiento en diversas indicaciones (psoriasis en placas y otras enfermedades autoinmunitarias), lo que representa una exposición de 34 908 años-paciente.

De estos pacientes, más de 14 000 estuvieron expuestos a Cosentyx al menos durante un año.

### Reacciones adversas en la psoriasis en placas

#### Pacientes adultos

Se agruparon los datos de cuatro estudios de fase III sobre psoriasis en placas para evaluar la seguridad de Cosentyx en comparación con el placebo hasta 12 semanas después del inicio del tratamiento. Se evaluaron 2076 pacientes en total (de los cuales 692 pacientes recibieron la dosis de 150 mg, 690 pacientes, la de 300 mg y 694 pacientes, el placebo).

Las reacciones adversas más frecuentes fueron las infecciones del tracto respiratorio superior (casi siempre nasofaringitis y rinitis). La mayoría de los eventos fueron leves o moderados.

Las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos sobre psoriasis (Tabla 2) se han ordenado con arreglo a la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones adversas están clasificadas por orden de frecuencia decreciente y, en cada grupo de frecuencia, por orden de gravedad decreciente. Además, para cada reacción adversa se indica la categoría de frecuencia correspondiente según la convención siguiente (CIOMS III): muy frecuente ( $\geq 1/10$ ); frecuente ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); infrecuente ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ); rara ( $\geq 1/10\ 000$  a  $< 1/1000$ ); muy rara ( $< 1/10\ 000$ ).

Tala 2 Porcentaje de pacientes con reacciones adversas en los estudios clínicos sobre psoriasis

1

Reacciones adversas	Secukinumab		Placebo (N = 694) n (%)	Categoría de frecuencia <sup>2</sup>
	300 mg (N = 690) n (%)	150 mg (N = 692) n (%)		
<b>Infecciones e infestaciones</b>				
Infecciones del tracto respiratorio superior	117 (17,0)	129 (18,6)	72 (10,4)	Muy frecuente
Herpes oral	9 (1,3)	1 (0,1)	2 (0,3)	Frecuente
Candidiasis oral	4 (0,6)	1 (0,1)	1 (0,1)	Infrecuente
Tiña del pie	5 (0,7)	5 (0,7)	0 (0)	Infrecuente
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>				
Neutropenia	2 (0,3)	1 (0,1)	0 (0)	Infrecuente
<b>Trastornos oculares</b>				
Conjuntivitis	5 (0,7)	2 (0,3)	1 (0,1)	Infrecuente
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>				
Rinorrea	8 (1,2)	2 (0,3)	1 (0,1)	Frecuente
<b>Trastornos gastrointestinales</b>				
Diarrea	28 (4,1)	18 (2,6)	10 (1,4)	Frecuente
Enfermedad inflamatoria intestinal (incluidas enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa) <sup>3</sup>	1 (0,1)	1 (0,1)	0 (0)	Infrecuente
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>				
Reacciones adversas	Secukinumab		Placebo (N = 694) n (%)	Categoría de frecuencia <sup>2</sup>
	300 mg (N = 690) n (%)	150 mg (N = 692) n (%)		
Urticaria	4 (0,6)	8 (1,2)	1 (0,1)	Frecuente
Eccema dishidróico <sup>3</sup>	1 (0,1)	1 (0,1)	0 (0)	Infrecuente
1) En los estudios clínicos comparativos con placebo (fase III) sobre psoriasis en placas, los pacientes recibieron 300 o 150 mg de secukinumab o el placebo durante un período de hasta 12 semanas. 2) Las frecuencias de las reacciones adversas se basan en el mayor porcentaje observado en cualquiera de los grupos del secukinumab. 3) RA agregada a partir de los informes posteriores a la comercialización. La frecuencia se determina en función de los estudios clínicos comparativos con placebo (fase III) en pacientes con psoriasis en placas.				

### Pacientes pediátricos

Se ha evaluado la seguridad de Cosentyx en dos estudios de fase III en pacientes pediátricos con psoriasis en placas. El primero se trató de un estudio con doble enmascaramiento y

Página 538 de 727

Acta No. 14 de 2023 SEMNIMB  
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

comparativo con placebo, en el que participaron 162 pacientes de entre 6 y menos de 18 años con psoriasis en placas severa. El segundo fue un estudio sin enmascaramiento, en el que participaron 84 pacientes de entre 6 y menos de 18 años con psoriasis en placas moderada o severa. El perfil toxicológico notificado en estos estudios concordó con el perfil toxicológico informado en los pacientes adultos con psoriasis en placas.

La seguridad de Cosentyx también se evaluó en un estudio de fase III en 86 pacientes pediátricos de entre 2 y menos de 18 años con las categorías ARE y APJ de la AIJ. El perfil toxicológico notificado en este estudio concordó con el perfil toxicológico informado en los pacientes adultos.

Reacciones adversas (de frecuencia desconocida) procedentes de comunicaciones espontáneas y de casos publicados

Desde la comercialización de Cosentyx se han notificado las reacciones adversas que se indican a continuación a través de comunicaciones espontáneas de casos y de casos publicados en la literatura específica. Como dichas reacciones se comunican de forma voluntaria a partir de una población de tamaño incierto, no es posible estimar de forma confiable su frecuencia, de modo que esta se considera desconocida. Las reacciones adversas se enumeran según la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, se presentan por orden de gravedad decreciente.

Tabla 3 Reacciones adversas (de frecuencia desconocida) procedentes de comunicaciones espontáneas y de casos publicados

---

#### **Infecciones e infestaciones**

##### Candidiasis mucocutánea

---

Descripción de reacciones adversas de especial interés

Pacientes adultos

Infecciones

Durante la fase comparativa con placebo de los estudios clínicos sobre psoriasis en placas (en los que un total de 1382 pacientes recibieron Cosentyx y 694, el placebo durante un período de hasta 12 semanas), se registraron infecciones en el 28,7% de los pacientes tratados con Cosentyx y en el 18,9% de los pacientes que recibieron el placebo. La mayoría de las infecciones fueron leves o moderadas. Se registraron infecciones graves en el 0,14% de los pacientes tratados con Cosentyx y en el 0,3% de los que recibieron el placebo.

Durante el período completo de tratamiento (en el que un total de 3430 pacientes recibieron Cosentyx, generalmente durante 52 semanas), se notificaron infecciones en el 47,5% de los pacientes tratados con Cosentyx (0,9 por cada paciente-año de seguimiento). Se notificaron infecciones graves en el 1,2% de los pacientes tratados con Cosentyx (0,015 por cada paciente-año de seguimiento).

Página 539 de 727

Acta No. 14 de 2023 SEMNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Las tasas de infección observadas en los ensayos clínicos de la artritis psoriásica y la espondiloartritis axial (espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no radiográfica) fueron similares a las observadas en los estudios de la psoriasis.

Debido a la naturaleza de las lesiones, los pacientes con hidradenitis supurativa son más susceptibles a padecer infecciones. En el período comparativo con placebo de los estudios clínicos de la hidradenitis supurativa (un total de 721 pacientes tratados con secukinumab y 363 pacientes tratados con placebo durante un máximo de 16 semanas), hubo un mayor número de infecciones que el observado en los estudios de la psoriasis (un 30,7% de los pacientes tratados con secukinumab frente a un 31,7% de los tratados con placebo). La mayoría de estas infecciones no fueron graves, fueron de intensidad leve o moderada y no requirieron la interrupción o suspensión del tratamiento.

#### Reacciones de hipersensibilidad

En los ensayos clínicos se observaron urticaria y, raramente, reacciones anafilácticas a Cosentyx.

#### Inmunogenia

En los ensayos clínicos de la psoriasis, la artritis psoriásica, la espondiloartritis axial (espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no radiográfica) y la hidradenitis supurativa, menos del 1% de los pacientes tratados con Cosentyx generaron anticuerpos antiseckinumábcos a lo largo del período de tratamiento de hasta 52 semanas. Aproximadamente la mitad de los anticuerpos antiseckinumábcos surgidos durante el tratamiento eran anticuerpos neutralizantes, pero ello no se asoció a una pérdida de eficacia o a anomalías farmacocinéticas.

#### Reacciones adversas en la artritis psoriásica

Cosentyx se estudió en cinco ensayos comparativos con placebo efectuados en 2754 pacientes con artritis psoriásica (1871 recibieron Cosentyx y 883 recibieron placebo), con una exposición total a Cosentyx de 4478 años-paciente. El perfil toxicológico observado en los pacientes con artritis psoriásica que recibieron Cosentyx concuerda con el observado en los pacientes con psoriasis.

#### Reacciones adversas en la espondiloartritis axial (espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no radiográfica)

Cosentyx se estudió en tres ensayos comparativos con placebo efectuados en 816 pacientes con espondilitis anquilosante (544 recibieron Cosentyx y 272, placebo). La mediana de la duración de la exposición en los pacientes tratados con secukinumab fue de 469 días en el estudio AS1, 460 días en el estudio AS2 y 1142 días en el estudio AS3. También se estudió Cosentyx en un ensayo comparativo con placebo para el tratamiento de la espondiloartritis axial no radiográfica en 555 pacientes (369 tratados con Cosentyx y 186 tratados con placebo) que sumaron una exposición de 588 años-paciente (mediana de la duración de la exposición en los pacientes tratados con secukinumab: 395 días). El perfil toxicológico observado en los pacientes

con espondiloartritis axial (espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no radiográfica) que recibieron Cosentyx concuerda con el observado en los pacientes con psoriasis.

#### Reacciones adversas en la hidradenitis supurativa

El uso de Cosentyx para la hidradenitis supurativa se estudió en dos ensayos comparativos con placebo en los que participaron 1084 pacientes (721 pacientes tratados con Cosentyx y 363 con placebo), con una exposición total en el estudio de 825 años-paciente (mediana de la duración de la exposición para los pacientes tratados con secukinumab: 307 días). El perfil toxicológico observado en los pacientes con HS que recibieron Cosentyx concuerda con el observado en los pacientes con psoriasis.

Reacciones adversas adicionales solicitadas por la Autoridad Regulatoria Colombiana – INVIMA<sup>1</sup>:

otitis externa (frecuencia: infrecuente), infecciones del tracto respiratorio inferior (frecuencia: infrecuente), reacciones anafilácticas (frecuencia: rara), cefalea (frecuencia: frecuente), náusea (frecuencia: frecuente), dermatitis exfoliativa<sup>2</sup> (frecuencia: rara), fatiga (frecuencia: frecuente).

<sup>1</sup>La categoría de frecuencia correspondiente para cada reacción adversa se basa en la siguiente convención: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuente ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); infrecuente ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ); rara ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muy rara ( $< 1/10.000$ ) y de frecuencia desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Frecuencia proporcionada basada en estudios clínicos controlados con placebo (fase III) en pacientes con psoriasis en placas, artritis psoriásica, EA y EspAax-nr expuestos a 300 mg, 150 mg, 75 mg o placebo hasta 12 semanas (psoriasis) o 16 semanas (artritis psoriásica, EA y EspAax-nr) duración del tratamiento.

<sup>2</sup>Se informaron casos en pacientes con diagnóstico de psoriasis

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita modificación de Modificación de indicaciones, Modificación de dosificación, Modificación de reacciones adversas, Inserto e IPP versión NPI NA del 31 de agosto de 2022 allegado mediante radicado 20221257783, para el producto COSENTYX jeringa prellenada contiene 150 mg de Secukinumab Solución inyectable.

Como soporte clínico de seguridad y eficacia del secukinumab en Hidradenitis supurativa (HS) se evaluaron en 1.084 pacientes en dos estudios de fase III aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo en pacientes adultos con HS de moderada a grave que eran candidatos a terapia biológica sistémica. Los pacientes enrolados en el estudio HS1 (SUNSHINE) y el estudio HS2 (SUNRISE) tenían al menos cinco lesiones inflamatorias afectando dos áreas anatómicas. En el estudio HS1 y el estudio HS2, el 23,8 % y el 23,2 % de los pacientes, respectivamente, habían sido tratados previamente con un agente biológico y lo suspendieron por falta de eficacia o intolerancia. El estudio HS1 evaluó a

541 pacientes y el estudio HS2 evaluó a 543 pacientes, de los cuales el 12,8 % y el 10,7 %, respectivamente, recibieron una dosis estable concomitante de antibióticos.

En ambos estudios, los pacientes aleatorizados a secukinumab recibieron 300 mg por vía subcutánea en las semanas 0, 1, 2, 3 y 4, seguidos de 300 mg cada 2 semanas (Q2W) o cada 4 semanas (Q4W). En la Semana 16, los pacientes que fueron aleatorizados para recibir placebo fueron reasignados para recibir secukinumab 300 mg en las Semanas 16, 17, 18, 19 y 20, seguido de secukinumab 300 mg Q2W o secukinumab 300 mg Q4W. El criterio principal de valoración en ambos estudios fue la proporción de pacientes que lograron una respuesta clínica de hidradenitis supurativa definida como al menos una disminución del 50 % en el recuento de abscesos y nódulos inflamatorios sin aumento en el número de abscesos y/o o en el número de fístulas que drenen en relación con el valor inicial (HiSCR50) en la semana 16.

En el estudio HS1 y el estudio HS2, una proporción significativamente mayor de pacientes tratados con secukinumab 300 mg Q2W lograron una respuesta HiSCR50 con una disminución significativa en el recuento de abscesos y nódulos inflamatorios (AN) en comparación con el placebo en la semana 16 (45,0% vs. 33,7% [P = 0,0070] y 42,3% vs. 31,2% [P = 0,0149], respectivamente).

Se demostraron mayores mejoras en la semana 16 desde el inicio en comparación con el placebo en la calidad de vida relacionada con la salud, según lo medido por el índice de calidad de vida dermatológica (respuesta DLQI; estudio HS 1: 47,8 % y 48,4 % para 300 mg Q2W y 300 mg Q4W, respectivamente, comparado con placebo 28,9 %; estudio HS 2: 37,5 % y 47,2 % para 300 mg Q2W y 300 mg Q4W, respectivamente, comparado con placebo 31,7 %) y el Euro-QoL 5-Dimension 3-Level Health Status Questionnaire (EQCambio absoluto medio de 5D-3L desde el inicio; estudio HS 1: 4,5 y 2,8 para 300 mg Q2W y 300 mg Q4W, respectivamente, en comparación con placebo 0,8; estudio HS 2: 9,9 y 3,3 para 300 mg Q2W y 300 mg Q4W, respectivamente, en comparación con el placebo 0,3).

Con base en lo anterior, la Sala recomienda aprobar la nueva indicación en Hidradenitis supurativa (HS) así:

**Indicaciones:**

**Psoriasis en placas**

Cosentyx (secukinumab) está indicado para el tratamiento de la psoriasis en placas sistémica o fototerapia que no son respondedores o intolerantes a agentes sistémicos no biológicos.

**Artritis psoriásica**

**Cosentyx (secukinumab) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con artritis psoriásica activa. Como alternativo en pacientes que no han respondido a agentes antireumáticos modificadores de la enfermedad (DMARDs, por su sigla en inglés).**

#### **Espondiloartritis axial (EspAax) con o sin daño radiográfico**

#### **Espondilitis anquilosante (EA)/EspAax con daño radiográfico**

**Cosentyx (secukinumab) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con espondilitis anquilosante activa. Como alternativo en pacientes que no han respondido a terapia con anti TNF alfa u otros modificadores de la enfermedad (DMARDs, por su sigla en inglés).**

#### **Espondiloartritis axial no radiográfica (EspAax-nr) / EspAax sin daño radiográfico**

**Cosentyx (secukinumab) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con espondiloartritis axial no radiográfica activa con signos objetivos de inflamación, demostrados mediante elevación de la PCR y RNM, quienes no hayan tenido respuesta al tratamiento con AINEs.**

#### **Hidradenitis supurativa:**

**Cosentyx (secukinumab) está indicado para el tratamiento de hidradenitis supurativa activa de moderada a severa (acné inversa) en pacientes adultos con respuesta inadecuada a la terapia sistémica convencional de la HS.**

#### **Nueva posología:**

#### **Hidradenitis supurativa**

**La dosis recomendada es de 300 mg de secukinumab por inyección subcutánea, que se administra inicialmente las semanas 0, 1, 2, 3 y 4, y luego 300 mg cada 2 semanas durante la fase de mantenimiento.**

**Cada dosis de 300 mg se administra como una inyección subcutánea de 300 mg o repartida en dos inyecciones subcutáneas de 150 mg.**

#### **Nuevas reacciones adversas**

#### **Resumen del perfil toxicológico**

**Más de 20 000 pacientes recibieron Cosentyx en estudios clínicos efectuados con y sin enmascaramiento en diversas indicaciones (psoriasis en placas y otras enfermedades autoinmunitarias), lo que representa una exposición de 34 908 años-paciente.**

De estos pacientes, más de 14 000 estuvieron expuestos a Cosentyx al menos durante un año.

## Reacciones adversas en la psoriasis en placas

### Pacientes adultos

Se agruparon los datos de cuatro estudios de fase III sobre psoriasis en placas para evaluar la seguridad de Cosentyx en comparación con el placebo hasta 12 semanas después del inicio del tratamiento. Se evaluaron 2076 pacientes en total (de los cuales 692 pacientes recibieron la dosis de 150 mg, 690 pacientes, la de 300 mg y 694 pacientes, el placebo).

Las reacciones adversas más frecuentes fueron las infecciones del tracto respiratorio superior (casi siempre nasofaringitis y rinitis). La mayoría de los eventos fueron leves o moderados.

Las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos sobre psoriasis (Tabla 2) se han ordenado con arreglo a la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones adversas están clasificadas por orden de frecuencia decreciente y, en cada grupo de frecuencia, por orden de gravedad decreciente. Además, para cada reacción adversa se indica la categoría de frecuencia correspondiente según la convención siguiente (CIOMS III): muy frecuente ( $\geq 1/10$ ); frecuente ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); infrecuente ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ); rara ( $\geq 1/10\ 000$  a  $< 1/1000$ ); muy rara ( $< 1/10\ 000$ ).

Tala 2 Porcentaje de pacientes con reacciones adversas en los estudios clínicos sobre psoriasis <sup>1</sup>

Reacciones adversas	Secukinumab		Placebo (N = 694) n (%)	Categoría de frecuencia <sup>2</sup>
	300 mg (N = 690) n (%)	150 mg (N = 692) n (%)		
<b>Infecciones e infestaciones</b>				
Infecciones del tracto respiratorio superior	117 (17,0)	129 (18,6)	72 (10,4)	Muy frecuente
Herpes oral	9 (1,3)	1 (0,1)	2 (0,3)	Frecuente
Candidiasis oral	4 (0,6)	1 (0,1)	1 (0,1)	Infrecuente
Tiña del pie	5 (0,7)	5 (0,7)	0 (0)	Infrecuente
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>				
Neutropenia	2 (0,3)	1 (0,1)	0 (0)	Infrecuente
<b>Trastornos oculares</b>				
Conjuntivitis	5 (0,7)	2 (0,3)	1 (0,1)	Infrecuente
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>				
Rinorrea	8 (1,2)	2 (0,3)	1 (0,1)	Frecuente
<b>Trastornos gastrointestinales</b>				
Diarrea	28 (4,1)	18 (2,6)	10 (1,4)	Frecuente
Enfermedad inflamatoria intestinal (incluidas enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa) <sup>3</sup>	1 (0,1)	1 (0,1)	0 (0)	Infrecuente
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>				
Reacciones adversas	Secukinumab		Placebo (N = 694) n (%)	Categoría de frecuencia <sup>2</sup>
	300 mg (N = 690) n (%)	150 mg (N = 692) n (%)		
Urticaria	4 (0,6)	8 (1,2)	1 (0,1)	Frecuente
Eccema dishidrótico <sup>3</sup>	1 (0,1)	1 (0,1)	0 (0)	Infrecuente
<p>1) En los estudios clínicos comparativos con placebo (fase III) sobre psoriasis en placas, los pacientes recibieron 300 o 150 mg de secukinumab o el placebo durante un período de hasta 12 semanas.</p> <p>2) Las frecuencias de las reacciones adversas se basan en el mayor porcentaje observado en cualquiera de los grupos del secukinumab.</p> <p>3) RA agregada a partir de los informes posteriores a la comercialización. La frecuencia se determina en función de los estudios clínicos comparativos con placebo (fase III) en pacientes con psoriasis en placas.</p>				

## Pacientes pediátricos

Se ha evaluado la seguridad de Cosentyx en dos estudios de fase III en pacientes pediátricos con psoriasis en placas. El primero se trató de un estudio con doble

Página 545 de 727

Acta No. 14 de 2023 SEMNNIMB  
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

enmascaramiento y comparativo con placebo, en el que participaron 162 pacientes de entre 6 y menos de 18 años con psoriasis en placas severa. El segundo fue un estudio sin enmascaramiento, en el que participaron 84 pacientes de entre 6 y menos de 18 años con psoriasis en placas moderada o severa. El perfil toxicológico notificado en estos estudios concordó con el perfil toxicológico informado en los pacientes adultos con psoriasis en placas.

La seguridad de Cosentyx también se evaluó en un estudio de fase III en 86 pacientes pediátricos de entre 2 y menos de 18 años con las categorías ARE y APJ de la AIJ. El perfil toxicológico notificado en este estudio concordó con el perfil toxicológico informado en los pacientes adultos.

**Reacciones adversas (de frecuencia desconocida) procedentes de comunicaciones espontáneas y de casos publicados**

Desde la comercialización de Cosentyx se han notificado las reacciones adversas que se indican a continuación a través de comunicaciones espontáneas de casos y de casos publicados en la literatura específica. Como dichas reacciones se comunican de forma voluntaria a partir de una población de tamaño incierto, no es posible estimar de forma confiable su frecuencia, de modo que esta se considera desconocida. Las reacciones adversas se enumeran según la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, se presentan por orden de gravedad decreciente.

**Tabla 3 Reacciones adversas (de frecuencia desconocida) providentes de comunicaciones espontáneas y de casos publicados**

---

**Infecciones e infestaciones**  
Candidiasis mucocutánea

---

## Descripción de reacciones adversas de especial interés

### Pacientes adultos

#### Infecciones

Durante la fase comparativa con placebo de los estudios clínicos sobre psoriasis en placas (en los que un total de 1382 pacientes recibieron Cosentyx y 694, el placebo durante un período de hasta 12 semanas), se registraron infecciones en el 28,7% de los pacientes tratados con Cosentyx y en el 18,9% de los pacientes que recibieron el placebo. La mayoría de las infecciones fueron leves o moderadas. Se registraron infecciones graves en el 0,14% de los pacientes tratados con Cosentyx y en el 0,3% de los que recibieron el placebo.

Durante el período completo de tratamiento (en el que un total de 3430 pacientes recibieron Cosentyx, generalmente durante 52 semanas), se notificaron infecciones en el

Página 546 de 727

Acta No. 14 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

47,5% de los pacientes tratados con Cosentyx (0,9 por cada paciente-año de seguimiento). Se notificaron infecciones graves en el 1,2% de los pacientes tratados con Cosentyx (0,015 por cada paciente-año de seguimiento).

Las tasas de infección observadas en los ensayos clínicos de la artritis psoriásica y la espondiloartritis axial (espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no radiográfica) fueron similares a las observadas en los estudios de la psoriasis.

Debido a la naturaleza de las lesiones, los pacientes con hidradenitis supurativa son más susceptibles a padecer infecciones. En el período comparativo con placebo de los estudios clínicos de la hidradenitis supurativa (un total de 721 pacientes tratados con secukinumab y 363 pacientes tratados con placebo durante un máximo de 16 semanas), hubo un mayor número de infecciones que el observado en los estudios de la psoriasis (un 30,7% de los pacientes tratados con secukinumab frente a un 31,7% de los tratados con placebo). La mayoría de estas infecciones no fueron graves, fueron de intensidad leve o moderada y no requirieron la interrupción o suspensión del tratamiento.

#### Reacciones de hipersensibilidad

En los ensayos clínicos se observaron urticaria y, raramente, reacciones anafilácticas a Cosentyx.

#### Inmunogenia

En los ensayos clínicos de la psoriasis, la artritis psoriásica, la espondiloartritis axial (espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no radiográfica) y la hidradenitis supurativa, menos del 1% de los pacientes tratados con Cosentyx generaron anticuerpos antiseckinumábcos a lo largo del período de tratamiento de hasta 52 semanas. Aproximadamente la mitad de los anticuerpos antiseckinumábcos surgidos durante el tratamiento eran anticuerpos neutralizantes, pero ello no se asoció a una pérdida de eficacia o a anomalías farmacocinéticas.

#### Reacciones adversas en la artritis psoriásica

Cosentyx se estudió en cinco ensayos comparativos con placebo efectuados en 2754 pacientes con artritis psoriásica (1871 recibieron Cosentyx y 883 recibieron placebo), con una exposición total a Cosentyx de 4478 años-paciente. El perfil toxicológico observado en los pacientes con artritis psoriásica que recibieron Cosentyx concuerda con el observado en los pacientes con psoriasis.

#### Reacciones adversas en la espondiloartritis axial (espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no radiográfica)

Cosentyx se estudió en tres ensayos comparativos con placebo efectuados en 816 pacientes con espondilitis anquilosante (544 recibieron Cosentyx y 272, placebo). La mediana de la duración de la exposición en los pacientes tratados con secukinumab fue de 469 días en el estudio AS1, 460 días en el estudio AS2 y 1142 días en el estudio AS3.

También se estudió Cosentyx en un ensayo comparativo con placebo para el tratamiento de la espondiloartritis axial no radiográfica en 555 pacientes (369 tratados con Cosentyx y 186 tratados con placebo) que sumaron una exposición de 588 años-paciente (mediana de la duración de la exposición en los pacientes tratados con secukinumab: 395 días). El perfil toxicológico observado en los pacientes con espondiloartritis axial (espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no radiográfica) que recibieron Cosentyx concuerda con el observado en los pacientes con psoriasis.

#### Reacciones adversas en la hidradenitis supurativa

El uso de Cosentyx para la hidradenitis supurativa se estudió en dos ensayos comparativos con placebo en los que participaron 1084 pacientes (721 pacientes tratados con Cosentyx y 363 con placebo), con una exposición total en el estudio de 825 años-paciente (mediana de la duración de la exposición para los pacientes tratados con secukinumab: 307 días). El perfil toxicológico observado en los pacientes con HS que recibieron Cosentyx concuerda con el observado en los pacientes con psoriasis.

Reacciones adversas adicionales solicitadas por la Autoridad Regulatoria Colombiana – INVIMA<sup>1</sup>:

otitis externa (frecuencia: infrecuente), infecciones del tracto respiratorio inferior (frecuencia: infrecuente), reacciones anafilácticas (frecuencia: rara), cefalea (frecuencia: frecuente), náusea (frecuencia: frecuente), dermatitis exfoliativa<sup>2</sup> (frecuencia: rara), fatiga (frecuencia: frecuente).

<sup>1</sup>La categoría de frecuencia correspondiente para cada reacción adversa se basa en la siguiente convención: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuente ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); infrecuente ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ); rara ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muy rara ( $< 1/10.000$ ) y de frecuencia desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Frecuencia proporcionada basada en estudios clínicos controlados con placebo (fase III) en pacientes con psoriasis en placas, artritis psoriásica, EA y EspAax-nr expuestos a 300 mg, 150 mg, 75 mg o placebo hasta 12 semanas (psoriasis) o 16 semanas (artritis psoriásica, EA y EspAax-nr) duración del tratamiento.

<sup>2</sup>Se informaron casos en pacientes con diagnóstico de psoriasis

La Sala considera que el inserto y la IPP, deben ajustarse al presente concepto de acuerdo con el numeral 6. Lineamientos para la elaboración y armonización de insertos/IPP de la “GUIA PARA LA PRESENTACIÓN DE MODIFICACIONES AL REGISTRO SANITARIO PARA LA DIRECCIÓN DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS”- Código: ASS-RSA-GU044 y deben ser enviados para ser evaluados por la Sala mediante el trámite correspondiente.

### 3.4.2.6. DARZALEX® SC 120 MG/ML SOLUCIÓN INYECTABLE

Expediente : 20202939  
Radicado : 20221259830  
Fecha : 13/12/2022  
Interesado : Janssen Cilag S.A.

Composición: Cada mL contiene 120 mg de Daratumumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

En combinación con bortezomib, talidomida y dexametasona para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico que son candidatos a un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.

o En combinación con lenalidomida y dexametasona o con bortezomib, melfalán y prednisona para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple recientemente diagnosticado que no son aptos para trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.

o En monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple en recaída y refractario al tratamiento, que hayan recibido previamente un inhibidor del proteasoma y un agente inmunomodulador y que hayan presentado progresión de la enfermedad en el último tratamiento.

o En combinación con lenalidomida y dexametasona, o bortezomib y dexametasona, , para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple que han recibido al menos un tratamiento previo.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Pacientes con antecedente de hipersensibilidad severa a daratumumab o a cualquiera de los excipientes.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación

- Modificación de reacciones adversas
- Inserto e IPP versión CCDS 20 abril 2022

#### Nuevas indicaciones

DARZALEX® SC está indicado:

- En combinación con bortezomib, talidomida y dexametasona para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico que son candidatos a un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.
- En combinación con lenalidomida y dexametasona o con bortezomib, melfalán y prednisona para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple recientemente diagnosticado que no son aptos para trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.
- En monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple en recaída y refractario al tratamiento, que hayan recibido previamente un inhibidor del proteasoma y un agente inmunomodulador y que hayan presentado progresión de la enfermedad en el último tratamiento.
- En combinación con lenalidomida y dexametasona, o bortezomib y dexametasona, o carfilzomib y dexametasona para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple que han recibido al menos un tratamiento previo.
- En combinación con pomalidomida y dexametasona en pacientes que han recibido al menos una línea de tratamiento previo, incluyendo lenalidomida y un inhibidor de proteasoma.
- En combinación con bortezomib, ciclofosfamida y dexametasona, para el tratamiento de pacientes adultos con amiloidosis de cadena ligera de reciente diagnóstico.

#### Nueva dosificación/grupo etario

#### Dosificación y administración

DARZALEX® SC es solo para administración subcutánea. DARZALEX® SC tiene diferentes dosis e instrucciones de administración que daratumumab intravenoso. No administrar por vía intravenosa.

Se deben administrar medicamentos previos y posteriores a la inyección (ver sección Medicamentos concomitantes recomendados a continuación).

Para los pacientes que actualmente reciben una formulación intravenosa de daratumumab, la formulación subcutánea de DARZALEX™ puede usarse como una alternativa a la formulación de daratumumab intravenoso comenzando con la siguiente dosis programada.

Dosificación – Adultos (≥18 años)

Dosis recomendada para mieloma múltiple

El esquema de dosificación de DARZALEX® SC en la Tabla 1 es para la terapia de combinación con regímenes de ciclos de 4 semanas (por ejemplo: lenalidomida, pomalidomida, carfilzomib) y para la monoterapia como se indica a continuación:

- Terapia de combinación con lenalidomida y bajas dosis de dexametasona para pacientes con mieloma múltiple recientemente diagnosticado que no son aptos para trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.
- Terapia de combinación con lenalidomida o pomalidomida y bajas dosis de dexametasona para pacientes con mieloma múltiple en recaída/refractario.
- Terapia de combinación con carfilzomib y bajas dosis de dexametasona para pacientes con mieloma múltiple en recaída/refractario.
- Monoterapia para pacientes con mieloma múltiple en recaída/refractario.

La dosis recomendada es 1800 mg de DARZALEX® SC administrada por vía subcutánea, por aproximadamente 3-5 minutos, según el siguiente esquema de dosificación:

Tabla 1: Esquema de dosificación de DARZALEX® SC para la monoterapia y en combinación con regímenes de dosificación de ciclos de 4 semanas

Semanas	Esquema
Semanas 1 a 8	Semanalmente (8 dosis en total)
Semanas 9 a 24 <sup>a</sup>	Cada dos semanas (8 dosis en total)
Semana 25 en adelante hasta progresión de la enfermedad <sup>b</sup>	Cada cuatro semanas

<sup>a</sup> La primera dosis del esquema de dosificación cada 2 semanas se administra en la semana 9

<sup>b</sup> La primera dosis del esquema de dosificación cada 4 semanas se administra en la semana 25

Para las instrucciones de dosificación de los medicamentos administrados con DARZALEX™, ver la sección Estudios clínicos e información de prescripción del fabricante.

El esquema de dosificación de DARZALEX® SC en la Tabla 2 es para la terapia de combinación con bortezomib, melfalán y prednisona (regímenes de ciclos de 6 semanas) para pacientes con mieloma múltiple recientemente diagnosticado que no son aptos para trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.

La dosis recomendada es 1800 mg de DARZALEX® SC administrada por vía subcutánea, por aproximadamente 3-5 minutos, de acuerdo con el siguiente esquema de dosificación:

Tabla 2: Esquema de dosificación de DARZALEX® SC en combinación con bortezomib, melfalán y prednisona ([VMP]; régimen de dosificación cíclicos de 6 semanas)

Semanas	Esquema
Semana 1 a 6	Semanalmente (6 dosis en total)
Semana 7 a 54 <sup>a</sup>	Cada tres semanas (16 dosis en total)
Semana 55 en adelante hasta progresión de la enfermedad <sup>b</sup>	Cada cuatro semanas

<sup>a</sup> La primera dosis del esquema de dosificación cada 3 semanas se administra en la semana 7

<sup>b</sup> La primera dosis del esquema de dosificación cada 4 semanas se administra en la semana 55

Bortezomib se administra dos veces a la semana en la semana 1, 2, 4 y 5 durante el primer ciclo de 6 semanas, seguido de una vez a la semana en la semana 1, 2, 4 y 5 durante ocho ciclos más de 6 semanas. Para información sobre la dosis de VMP y el esquema de dosificación cuando se administra con DARZALEX® SC, ver sección Estudios clínicos.

El esquema de dosificación de DARZALEX® SC en la Tabla 3 es para la terapia combinada con bortezomib, talidomida y dexametasona (regímenes de ciclos de 4 semanas) para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple recientemente diagnosticado aptos para trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.

La dosis recomendada es 1800 mg de DARZALEX® SC administrados por vía subcutánea, durante aproximadamente 3-5 minutos, de acuerdo con el siguiente esquema de dosificación:

Tabla 3: Esquema de dosificación de DARZALEX® SC en combinación con bortezomib, talidomida y dexametasona ([VTd]; régimen de dosificación cíclico de 4 semanas)

Fase de tratamiento	Semanas	Esquema
Inducción	Semana 1 a 8	Semanalmente (8 dosis en total)
	Semana 9 a 16 <sup>a</sup>	Cada dos semanas (4 dosis en total)
Detener para recibir quimioterapia de dosis alta y trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.		
Consolidation Consolidación	Semana 1 a 8 <sup>b</sup>	Cada dos semanas (4 dosis en total)

<sup>a</sup> La primera dosis del esquema de dosificación cada 2 semanas se administra en la semana 9

<sup>b</sup> La primera dosis del esquema de dosificación cada 2 semanas se administra en la semana 1 al reiniciar el tratamiento después del trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos

Para las instrucciones de dosificación de los medicamentos administrados con DARZALEX® SC, ver la sección Estudios clínicos e información de prescripción del fabricante.

El esquema de dosificación de DARZALEX® SC en la Tabla 4 es para la terapia de combinación con regímenes de ciclos de 3 semanas (por ejemplo, bortezomib) para pacientes con mieloma múltiple en recaída/refractario.

La dosis recomendada es 1800 mg de DARZALEX® SC administrada por vía subcutánea, por aproximadamente 3-5 minutos, de acuerdo con el siguiente esquema de dosificación:

Tabla 4: Esquema de dosificación para DARZALEX® SC con regímenes de dosificación de ciclos de 3 semanas

Semanas	Esquema
Semanas 1 a 9	Semanalmente (9 dosis en total)
Semanas 10 a 24 <sup>a</sup>	Cada tres semanas (5 dosis en total)
Semana 25 en adelante hasta progresión de la enfermedad <sup>b</sup>	Cada cuatro semanas

<sup>a</sup> La primera dosis del esquema de dosificación cada 3 semanas se administra en la semana 10

<sup>b</sup> La primera dosis del esquema de dosificación cada 4 semanas se administra en la semana 25

Para las instrucciones de dosificación para los medicamentos administrados con, DARZALEX® SC ver la sección Estudios clínicos y la información de prescripción del fabricante.

#### Dosis recomendada para amiloidosis de cadena ligera

El esquema de dosificación de DARZALEX® SC en la Tabla 5 es para la terapia de combinación con bortezomib, ciclofosfamida y dexametasona (regímenes de ciclos de 4 semanas) para pacientes con amiloidosis de cadena ligera.

La dosis recomendada es 1800 mg de DARZALEX® SC administrada por vía subcutánea, por aproximadamente 3-5 minutos, según el siguiente esquema de dosificación:

Tabla 5: Esquema de dosificación de DARZALEX® SC para amiloidosis de cadena ligera en combinación con bortezomib, ciclofosfamida y dexametasona ([VCd]; regímenes de dosificación de ciclos de 4 semanas)<sup>a</sup>

Semanas	Esquema
Semanas 1 a 8	Semanalmente (8 dosis en total)
Semanas 9 a 24 <sup>b</sup>	Cada dos semanas (8 dosis en total)
Semana 25 en adelante hasta progresión de la enfermedad <sup>c</sup>	Cada cuatro semanas

<sup>a</sup> En el estudio clínico, DARZALEX® SC se administró hasta la progresión de la enfermedad o un máximo de 24 ciclos (aproximadamente 2 años) desde la primera dosis del tratamiento del estudio.

<sup>b</sup> La primera dosis del esquema de dosificación cada 2 semanas se administra en la semana 9

<sup>c</sup> La primera dosis del esquema de dosificación cada 4 semanas se administra en la semana 25

Para las instrucciones de dosificación para los medicamentos administrados con DARZALEX® SC ver la sección Estudios clínicos y la información para prescribir del fabricante.

#### Dosis faltante(s)

Si se omite una dosis planificada de DARZALEX® SC, administrar la dosis tan pronto como sea posible y ajustar el esquema de dosificación consecuentemente, manteniendo el intervalo del tratamiento.

#### Modificaciones de la dosis

No se recomienda reducir la dosis de DARZALEX® SC. Puede ser necesario retrasar la dosis para permitir la recuperación del recuento de células sanguíneas en el caso de toxicidad hematológica (ver sección Advertencias y precauciones). Para información relativa a los medicamentos que se administran en combinación con DARZALEX® SC, consultar la información para prescribir del fabricante.

#### DARZALEX® SC y manejo de las reacciones relacionadas con la infusión:

En los estudios clínicos, no se requirió modificación de la velocidad o la dosis de DARZALEX® SC para manejar las reacciones relacionadas con la infusión.

#### Medicamentos concomitantes recomendados

#### Medicamentos previos a la inyección

Los medicamentos previos a la inyección (oral o intravenoso) deben ser administrados para reducir el riesgo de reacciones relacionadas a la infusión (RRIs) a todos los pacientes 1-3 horas antes de cada inyección subcutánea de DARZALEX® SC de la siguiente manera:

- Corticosteroide (de acción prolongada o acción intermedia)

#### Monoterapia:

Metilprednisolona 100 mg, o equivalente. Después de la segunda inyección, puede reducirse la dosis del corticosteroide a metilprednisolona 60 mg.

#### Terapia de combinación:

Administrar 20 mg de dexametasona (o equivalente) antes de cada inyección de DARZALEX® SC. Cuando la dexametasona es el corticosteroide específico del régimen base, la dosis del tratamiento con dexametasona servirá como pre-medicación en los días de administración de DARZALEX® SC (ver sección Estudios clínicos).

No se deben tomar corticosteroides específicos adicionales del régimen base (por ejemplo, prednisona) en los días de administración de DARZALEX® SC cuando los pacientes hayan recibido dexametasona (o equivalente) como una premedicación.

- Antipiréticos (650 a 1000 mg de paracetamol/acetaminofén).
  - Antihistamínico (25 a 50 mg de difenhidramina o equivalente).

#### Medicamentos posteriores a la inyección

Administrar el medicamento después de la inyección para reducir el RRIs retardadas, de la siguiente manera:

#### Monoterapia:

Administrar el corticosteroide oral (20 mg de metilprednisolona o dosis equivalente de un corticosteroide de acción intermedia o acción prolongada de acuerdo con los estándares locales) en cada uno de los 2 días siguientes de todas las inyecciones de DARZALEX® SC (iniciando el día después de la inyección).

#### Terapia de combinación:

Considerar la administración de metilprednisolona oral a dosis baja ( $\leq 20$  mg) o equivalente el día después de la inyección de DARZALEX® SC .

Sin embargo, si se administra un corticosteroide específico del régimen base (por ejemplo, dexametasona, prednisona) el día después de la inyección de DARZALEX® SC, pueden no ser necesarios medicamentos adicionales después de la inyección (ver sección Estudios clínicos).

Si el paciente no experimenta RRIs importantes después de las primeras tres inyecciones, se pueden discontinuar los corticosteroides posteriores a la inyección (excluyendo cualquier régimen base de corticosteroides).

Adicionalmente, para los pacientes con antecedente de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, considerar el uso de medicamentos posteriores a la inyección incluyendo broncodilatadores de acción corta y prolongada, y corticosteroides inhalados. Después de las primeras cuatro inyecciones, si el paciente no experimenta RRIs importantes, estos medicamentos inhalados posteriores a la inyección pueden ser discontinuados a discreción del médico.

#### Profilaxis para la reactivación del virus herpes zóster

Se debe considerar profilaxis antiviral para la prevención de la reactivación del virus herpes

Página 555 de 727

zóster.

#### Poblaciones especiales

##### Población pediátrica (de 17 años de edad y menores)

La seguridad y la eficacia de DARZALEX<sup>®</sup> SC no han sido establecidas en los pacientes pediátricos.

##### Ancianos (de 65 años de edad y mayores)

No se consideran necesarios ajustes en las dosis en pacientes ancianos (ver sección Propiedades farmacocinéticas y Reacciones adversas).

##### Insuficiencia renal

No se han realizado estudios formales de daratumumab en pacientes con insuficiencia renal. Basado en los análisis farmacocinéticos (PK) poblacionales, no es necesario ajustar la dosificación para los pacientes con insuficiencia renal.

##### Insuficiencia hepática

No se han realizado estudios formales de daratumumab en pacientes con insuficiencia hepática. Es improbable que los cambios en la función hepática tengan algún efecto en la eliminación de daratumumab ya que las moléculas de la IgG1 tales como daratumumab no son metabolizadas a través de las vías hepáticas. No es necesario ajustar la dosificación para los pacientes con insuficiencia hepática.

#### Administración

DARZALEX<sup>®</sup> SC debe ser administrado por un profesional de la salud.

Para evitar errores de medicación, es importante revisar las etiquetas de los viales para asegurarse de que el medicamento que se está preparando y administrando sea DARZALEX<sup>®</sup> SC para inyección subcutánea y no daratumumab intravenoso. La formulación subcutánea (SC) de DARZALEX<sup>®</sup> SC no está destinada a la administración intravenosa y debe administrarse mediante una inyección subcutánea únicamente.

DARZALEX<sup>®</sup> SC es para un solo uso y está listo para usar.

- DARZALEX<sup>®</sup> SC es compatible con el material de jeringas de polipropileno o polietileno; equipos de infusión subcutánea de polipropileno, polietileno o cloruro de polivinilo (PVC); y agujas de transferencia e inyección de acero inoxidable.

- DARZALEX® SC debe inspeccionarse visualmente para detectar partículas y decoloración antes de la administración, siempre que la solución y el recipiente lo permitan. No utilizar si hay partículas opacas, decoloración u otras partículas.
- Retirar el vial de DARZALEX® SC del refrigerador [2°C a 8°C (36°F a 46°F)] y dejar que alcance la temperatura ambiente [15°C a 30°C (59°F a 86°F)]. El vial no perforado puede almacenarse a temperatura ambiente y luz ambiental durante un máximo de 24 horas. Mantener alejado de la luz solar directa. No agitar.
- Preparar la jeringa dosificadora en condiciones asépticas controladas y validadas.
  - Para evitar que la aguja se atasque, conectar la aguja de inyección hipodérmica o el equipo de infusión subcutánea a la jeringa inmediatamente antes de la inyección.

#### Almacenamiento de jeringa preparada

- Si la jeringa que contiene DARZALEX® SC no se usa inmediatamente, almacenar la solución de DARZALEX® SC hasta por 4 horas a temperatura ambiente y luz ambiental.

#### Administración

- Inyectar 15 mL de DARZALEX® SC en el tejido subcutáneo del abdomen aproximadamente a 3 pulgadas [7.5 cm] a la derecha o izquierda del ombligo durante aproximadamente 3-5 minutos. No inyectar DARZALEX® SC en otros sitios del cuerpo ya que no hay datos disponibles.
- Los sitios de inyección deben rotarse para las inyecciones sucesivas.
- DARZALEX® SC nunca debe inyectarse en áreas donde la piel esté enrojecida, magullada, sensible, dura o en áreas donde haya cicatrices.
- Pausar o ralentizar la velocidad de administración si el paciente experimenta dolor. En caso de que el dolor no se alivie disminuyendo la velocidad de la inyección, se puede elegir un segundo sitio de inyección en el lado opuesto del abdomen para administrar el resto de la dosis.
- Durante el tratamiento con DARZALEX® SC, no administrar otros medicamentos para uso subcutáneo en el mismo sitio que DARZALEX® SC.
- Cualquier material de desecho debe eliminarse de acuerdo con los requisitos locales.

#### Nuevas reacciones adversas

A lo largo de esta sección, se presentan las reacciones adversas. Las reacciones adversas son eventos adversos que fueron considerados estar asociados razonablemente con el uso de daratumumab basado en la evaluación integral de la información disponible del evento adverso. Una relación causal con daratumumab no puede ser establecida de manera confiable en casos individuales. Además, debido a que los estudios clínicos son conducidos bajo condiciones ampliamente variables, las tasas de la reacción adversa observadas en los estudios clínicos de un fármaco no pueden ser comparadas directamente con las tasas en los estudios clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

### Experiencia con DARZALEX® SC (daratumumab subcutáneo)

Los datos de seguridad de la formulación subcutánea (SC) de DARZALEX® SC (1800 mg) se establecieron en 705 pacientes con mieloma múltiple (MM), incluyendo 260 pacientes de un estudio controlado con activo de fase 3 (Estudio MMY3012) que recibieron la formulación SC de DARZALEX® SC como monoterapia, 149 pacientes de un estudio controlado con activo, de fase 3 (Estudio MMY3013) que recibieron la formulación SC de DARZALEX® SC en combinación con pomalidomida y dexametasona (D-Pd), y tres estudios clínicos abiertos en los que los pacientes recibieron la formulación SC de DARZALEX® SC como monoterapia (N = 31; MMY1004 y MMY1008) y MMY2040 en los que los pacientes recibieron la formulación SC de DARZALEX® SC en combinación con bortezomib, melfalán y prednisona (D-VMP, n = 67), lenalidomida y dexametasona (D-Rd, n = 65) o bortezomib, lenalidomida y dexametasona (D-VRd, n = 67) o carfilzomib y dexametasona (D-Kd, n=66).

Los datos de seguridad de la formulación de DARZALEX® SC (1800 mg) se establecieron en pacientes con amiloidosis de cadenas ligera recientemente diagnosticada a partir de un estudio controlado con activo de fase 3 (estudio AMY3001) en el que los pacientes recibieron la formulación SC de DARZALEX® SC en combinación con bortezomib, ciclofosfamida y dexametasona. (D-VCd, n = 193).

### Monoterapia: mieloma múltiple en recaída/refractario

MMY3012, un estudio aleatorizado de fase 3 comparó el tratamiento con la formulación SC de DARZALEX® SC (1800 mg) frente a daratumumab intravenoso (16 mg/kg) en pacientes con mieloma múltiple en recaída o refractario. La duración media del tratamiento con la formulación SC de DARZALEX® SC fue 5.5 meses (rango: 0.03 a 19.35 meses) y 6.0 meses (rango: 0.03 a 16.69 meses) para daratumumab intravenoso. Las reacciones adversas más comunes de cualquier grado ( $\geq 20\%$  de los pacientes) con la formulación SC de DARZALEX® SC fueron infecciones del tracto respiratorio superior. La neumonía fue la única reacción adversa grave que ocurrió en  $\geq 5\%$  de los pacientes (6% IV frente a 6% SC).

La Tabla 6 a continuación describe las reacciones adversas que ocurrieron en los pacientes que recibieron la formulación SC de DARZALEX® SC o daratumumab intravenoso en el estudio MMY3012.

Tabla 6: Reacciones adversas ( $\geq 10\%$ ) en cualquier grupo de tratamiento en el estudio MMY3012

Sistema de clasificación de órganos	Daratumumab SC (N=260)			Daratumumab IV (N=258)		
	Cualquier grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Cualquier grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Reacciones adversas						
Reacciones relacionadas a la infusión <sup>a</sup>	13	2	0	34	5	0
<b>Trastornos gastrointestinales</b>						
Diarrea	15	1	0	12	<1	0
Náuseas	9	0	0	12	1	0
<b>Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración</b>						
Pirexia	14	<1	0	14	1	0
Fatiga	12	1	0	11	1	0
Escalofríos	6	<1	0	12	1	0
<b>Infecciones e infestaciones</b>						
Infección del tracto respiratorio superior <sup>b</sup>	30	1	0	25	2	0
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>						
Artralgia	11	<1	0	7	0	0
Dolor de espalda	11	2	0	14	3	0
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>						
Dolor de cabeza	5	0	0	10	<1	0
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>						
Tos <sup>c</sup>	10	1	0	16	0	0
Disnea <sup>d</sup>	6	1	0	11	1	0
<b>Trastornos vasculares</b>						
Hipertensión <sup>e</sup>	6	4	0	10	7	0

Clave: Daratumumab SC = Daratumumab subcutáneo; Daratumumab IV = Daratumumab intravenoso.

<sup>a</sup> Incluye términos determinados por los investigadores para relacionarse con la infusión

<sup>b</sup> Sinusitis aguda, nasofaringitis, faringitis, faringitis estreptocócica, infección viral sincitial respiratoria, infección del tracto respiratorio, rinitis, infección por rinovirus, sinusitis, infección del tracto respiratorio superior.

<sup>c</sup> Tos, tos productiva

<sup>d</sup> Disnea, disnea de esfuerzo.

<sup>e</sup> Incremento de la presión arterial, hipertensión.

Las anormalidades en los análisis de laboratorio que empeoraron durante el tratamiento desde el estado basal se describen en la Tabla 7.

Tabla 7: Anormalidades en los análisis hematológicos de laboratorio emergentes por el tratamiento en el Estudio MMY3012

	Daratumumab SC (N=260)			Daratumumab IV (N=258)		
	Cualquier grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Cualquier grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Anemia	43	15	0	41	17	0
Trombocitopenia	45	12	4	47	8	7
Leucopenia	66	18	1	59	11	2
Neutropenia	56	17	3	47	8	3
Linfopenia	60	28	8	56	27	9

Clave: Daratumumab SC = Daratumumab subcutáneo; Daratumumab IV = Daratumumab intravenoso.

Terapias combinadas en mieloma múltiple

Tratamientos combinados: D-VMP, D-Rd, D-VRd, D-Kd

MMY2040 fue un estudio abierto de la formulación SC de DARZALEX® SC en combinación con bortezomib, melfalán, prednisona (D-VMP) en pacientes con MM recientemente diagnosticado que no son aptos para trasplante, en combinación con lenalidomida y dexametasona (D-Rd) en pacientes con MM en recaída o refractario, en combinación con bortezomib, lenalidomida y dexametasona (D-VRd) en pacientes con MM recientemente diagnosticado que son aptos para trasplante y en combinación con carfilzomib y dexametasona (D-Kd) en pacientes con MM en recaída o refractario. La duración media del tratamiento fue la siguiente: 10.6 meses (0.36 a 13.17 meses) para D-VMP; 11.1 meses (0.49 a 13.57 meses) para D-Rd; 2.6 meses (0.46 a 3.91 meses) para D-VRd; 8.3 meses (0 a 17 meses) para D-Kd.

Las reacciones adversas más frecuentes de cualquier grado ( $\geq 20\%$  de los pacientes) con la formulación SC de DARZALEX® SC fueron estreñimiento, diarrea, náuseas, vómitos, pirexia, fatiga, astenia, infección del tracto respiratorio superior, neumonía, dolor de espalda, espasmos musculares, neuropatía sensorial periférica, insomnio, tos, hipertensión, dolor de cabeza, edema periférico y disnea. Las reacciones adversas graves reportadas en  $\geq 5\%$  de los pacientes incluyeron neumonía (9% D-VMP; 12% D-Rd; 1% D-VRd; 3% D-Kd); pirexia (6% D-VMP; 5% D-Rd; 6% D-VRd; 3% D-Kd), influenza (1% D-VMP; 6% D-Rd; 0% D-VRd; 2% D-Kd) y diarrea (1% D-VMP; 6% D-Rd; 0% D-VRd; 0% D-Kd).

La Tabla 8 a continuación describe las reacciones adversas que ocurrieron en pacientes que recibieron la formulación subcutánea de DARZALEX® SC en el Estudio MMY2040.

Tabla 8: Reacciones adversas ( $\geq 10\%$ ) en cualquier grupo de tratamiento en el estudio MMY2040

Sistema de clasificación de órganos Reacciones adversas	D-VMP (N=67)		D-Rd (N=65)		D-VRd (N=67)		D-Kd (N=66)	
	Cualquier grado (%)	Grado 3-4 (%)	Cualquier grado (%)	Grado 3-4 (%)	Cualquier grado (%)	Grado 3-4 (%)	Cualquier grado (%)	Grado 3-4 (%)
<b>Trastornos gastrointestinales</b>								
Estreñimiento	37	0	26	2	39	0	9	0
Náuseas	36	0	12	0	18	1	21	0
Diarrea	33	3	45	5	24	1	29	0
Vómitos	21	0	11	0	12	1	15	0
<b>Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración</b>								
Pirexia	34	0	23	2	36	1	21	2
Astenia	24	3	29	3	15	0	21	0
Fatiga	13	0	25	2	28	4	20	2
Edema periférico <sup>a</sup>	13	1	18	3	19	0	20	0
Eritema en el lugar de la inyección	7	0	0	0	13	0	6	0
Escalofríos	4	0	5	0	12	0	3	0
<b>Infecciones e infestaciones</b>								
Infección del tracto respiratorio superior <sup>b</sup>	39	0	43	3	13	0	52	0
Bronquitis <sup>c</sup>	16	0	14	2	3	0	12	2
Neumonía <sup>d</sup>	13	7	20	14	6	3	6	3
Infección del tracto urinario	9	1	11	0	1	1	3	2
<b>Trastornos del metabolismo y la nutrición</b>								
Disminución del apetito	15	1	6	0	3	0	6	0
Hipocalcemia	7	1	11	0	7	0	6	0
Hiperglicemia	1	1	12	9	1	1	9	2
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>								
Dolor de espalda	21	3	14	0	10	0	17	2
Dolor de pecho musculoesquelético	12	0	6	0	3	0	11	0
Espasmos musculares	3	0	31	2	6	0	9	0
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>								
Neuropatía sensorial periférica	34	1	17	2	42	3	11	0
Mareo	10	0	9	0	9	0	5	0
Dolor de cabeza	9	0	6	0	10	0	23	0
<b>Trastornos psiquiátricos</b>								
Insomnio	22	3	17	5	18	0	33	6
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>								
Tos <sup>e</sup>	24	0	14	0	7	0	24	0
Disnea <sup>f</sup>	4	0	22	3	16	1	23	2
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>								
Erupción	13	0	9	0	13	0	8	0
Prurito	12	0	3	0	6	1	6	0

Trastornos vasculares									
Hipertensión <sup>a</sup>	13	6	2	2	1	1	32	21	

Clave: D-VMP: Daratumumab SC-bortezomib-melfalan-prednisona; D-Rd = Daratumumab SC-lenalidomida-dexametasona; D-VRd=Daratumumab SC-bortezomib-lenalidomida-dexametasona; D-Kd= Daratumumab SC-carfilzomib-dexametasona; Daratumumab SC=daratumumab subcutáneo.

<sup>a</sup> Edema generalizado, edema, edema periférico, hinchazón periférica.

<sup>b</sup> Nasofaringitis, faringitis, infección por virus respiratorio sincitial, infección del tracto respiratorio, infección viral del tracto respiratorio, rinitis, infección por rinovirus, sinusitis, amigdalitis, infección del tracto respiratorio superior, infección bacteriana del tracto respiratorio superior, faringitis viral, infección viral del tracto respiratorio superior

<sup>c</sup> Bronquitis, Bronquitis viral

<sup>d</sup> Infección pulmonar, neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, neumonía, neumonía bacteriana

<sup>e</sup> Tos, tos productiva

<sup>f</sup> Disnea, disnea de esfuerzo

<sup>g</sup> Incremento de la presión arterial, hipertensión

Las anomalías en los análisis de laboratorio que empeoraron durante el tratamiento desde el estado basal se describe en la Tabla 9.

Tabla 9: Anormalidades en los análisis hematológicos de laboratorio emergentes por el tratamiento en el Estudio MMY2040

	D-VMP (N=67)			D-Rd (N=65)			D-VRd (N=67)			D-Kd (N=66)		
	Todos los grados (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Anemia	48	19	0	45	8	0	37	4	0	47	6	0
Trombocitopenia	93	28	13	86	8	2	75	10	4	88	11	8
Leucopenia	96	37	15	94	25	9	84	22	3	68	18	0
Neutropenia	88	33	16	89	37	15	67	27	4	55	12	3
Linfopenia	93	58	25	82	46	12	90	40	12	83	29	21

Clave: D-VMP: Daratumumab SC-bortezomib-melfalan-prednisona; D-Rd = Daratumumab SC-lenalidomida-dexametasona; D-VRd=Daratumumab SC-bortezomib-lenalidomida-dexametasona; D-Kd= Daratumumab SC-carfilzomib-dexametasona; Daratumumab SC=Daratumumab subcutáneo.

#### Tratamiento combinado: D-Pd

MMY3013 fue un estudio aleatorizado, abierto, control con activo, de fase 3 que comparó el tratamiento con la formulación SC de DARZALEX® SC en combinación con pomalidomida y dosis bajas de dexametasona (D-Pd) con pomalidomida y dosis bajas de dexametasona (Pd) en pacientes mieloma múltiple en recaída o refractario que recibió por lo menos 1 tratamiento previo con lenalidomida y un inhibidor de proteasoma (PI, por sus siglas en inglés). La mediana de la duración del tratamiento fue 11.5 meses (0.13 a 36.17 meses) para D-Pd y 6.6 meses (0.03 a 27.33 meses) para Pd.

Las reacciones adversas más frecuentes de cualquier grado ( $\geq 20\%$  de los pacientes) fueron fatiga, infección de las vías respiratorias superiores, astenia, diarrea y neumonía. Las reacciones adversas graves con una incidencia mayor al 2 % en el grupo D-Pd en comparación con el grupo

Página 562 de 727

Pd fueron neumonía (D-Pd 26 % frente a Pd 17 %), neutropenia (D-Pd 5 % frente a Pd 3 %), trombocitopenia ( D-Pd: 3% frente a Pd: 1%) y síncope (D-Pd: 2% frente a Pd: 0%).

A continuación, en la Tabla 10 se resumen las reacciones adversas en el Estudio MMY3013:

Tabla 10: Reacciones adversas reportadas en  $\geq 10$  % de los pacientes y con al menos una frecuencia mayor al 5% en el grupo D-Pd en el Estudio MMY3013

Sistema de clasificación de órganos Reacciones adversas	D-Pd (N=149)			Pd (N=150)		
	Cualquier grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Cualquier grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
<b>Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración</b>						
Astenia	22	5	1	16	1	0
Pirexia	19	0	0	14	0	0
Edema periférico <sup>a</sup>	15	0	0	9	0	0
<b>Infecciones e infestaciones</b>						
Neumonía <sup>b</sup>	38	17	5	27	13	2
Infección del tracto respiratorio superior <sup>c</sup>	36	1	0	22	2	0
<b>Trastornos gastrointestinales</b>						
Diarrea	22	5	0	14	1	0
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>						
Tos <sup>d</sup>	13	0	0	8	0	0

Clave: D-Pd: Daratumumab-pomalidomida-dexametasona, Pd= Pomalidomida-dexametasona

<sup>a</sup> Edema periférico incluye edema, edema periférico y e hinchazón periférica.

<sup>b</sup> Neumonía incluye neumonía atípica, infección del tracto respiratorio inferior, neumonía, neumonía por aspiración, neumonía bacteriana y neumonía respiratoria sincitial viral.

<sup>c</sup> Infección del tracto respiratorio superior incluye nasofaringitis, faringitis, infección por el virus respiratorio sincitial, infecciones del tracto respiratorio, infección viral del tracto respiratorio, rinitis, sinusitis, amigalitis, infección del tracto respiratorio superior e infección viral del tracto respiratorio superior.

<sup>d</sup> Tos incluye tos y tos productiva

Las anomalías en los análisis de laboratorio que empeoraron durante el tratamiento desde el estado basal se describen en la Tabla 11.

Tabla 11: Anormalidades en los análisis hematológicos de laboratorio emergentes por el tratamiento en el Estudio MMY3013

	D-Pd (N=149)			Pd (N=150)		
	Cualquier grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Cualquier grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Anemia	51	15	0	57	15	0
Linfopenia	92	44	15	78	29	3
Neutropenia	96	36	48	83	43	20
Trombocitopenia	75	9	10	59	14	5
Leucopenia	95	42	22	81	35	4

Clave: D-Pd: Daratumumab-pomalidomida-dexametasona, Pd= Pomalidomida-dexametasona

#### Tratamiento combinado para la amiloidosis de cadena ligera

La seguridad de la formulación SC de DARZALEX® SC (1800 mg) con bortezomib, ciclofosfamida y dexametasona (D-VCd) en comparación con bortezomib, ciclofosfamida y dexametasona (VCd) en pacientes con amiloidosis de cadena ligera recientemente diagnosticada se evaluó en un estudio abierto, aleatorizado, de fase 3, AMY3001. La mediana de la duración del tratamiento fue 9.6 meses (rango: 0.03 a 21.16 meses) para D-VCd y 5.3 meses (rango: 0.03 a 7.33 meses) para VCd. Las reacciones adversas más frecuentes de cualquier grado ( $\geq 20\%$ ) fueron infección del tracto respiratorio superior, diarrea, estreñimiento, neuropatía sensorial periférica, disnea y tos. Las reacciones adversas graves con una incidencia mayor al 2% en el grupo D-VCd en comparación con el grupo VCd fueron neumonía (D-VCd 9% frente a VCd 6%) y sepsis (D-VCd 5% frente a VCd 1%).

La Tabla 12 a continuación resume las reacciones adversas en AMY3001.

Tabla 12: Reacciones adversas reportadas en  $\geq 10\%$  de los pacientes y con al menos una frecuencia mayor al 5% en el grupo D-VCd en el estudio AMY3001

Sistema de clasificación de órganos Reacciones adversas	D-VCd (N=193)			VCd (N=188)		
	Cualquier grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Cualquier grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
<b>Infecciones e infestaciones</b>						
Infección del tracto respiratorio superior <sup>a</sup>	40	1	0	21	1	0
Neumonía <sup>b</sup>	15	8	2	9	5	1
<b>Trastornos gastrointestinales</b>						
Diarrea	36	6	0	30	3	1
Estreñimiento	34	2	0	29	0	0
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>						
Neuropatía sensorial periférica	31	3	0	20	2	0
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>						
Disnea <sup>c</sup>	26	3	1	20	4	0
Tos <sup>d</sup>	20	1	0	11	0	0
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>						
Dolor de espalda	12	2	0	6	0	0
Artralgia	10	0	0	5	0	0
Espasmos musculares	10	1	0	5	0	0
<b>Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración</b>						
Reacciones en el lugar de la inyección	11	0	0	0	0	0

Clave: D-VCd = Daratumumab-bortezomib-ciclofosfamida-dexametasona; VCd = bortezomib-ciclofosfamida-dexametasona.

<sup>a</sup> Infección del tracto respiratorio superior incluye laringitis, nasofaringitis, faringitis, infección viral sincitial respiratoria, infección del tracto respiratorio, infección viral del tracto respiratorio, rinitis, infección por rinovirus, sinusitis, amigdalitis, traqueítis, infección del tracto respiratorio superior, infección bacteriana y viral del tracto respiratorio superior.

<sup>b</sup> Neumonía incluye infección del tracto respiratorio inferior, neumonía, neumonía por aspiración y neumonía neumocócica.

<sup>c</sup> Disnea incluye disnea y disnea de esfuerzo.

<sup>d</sup> Tos incluye tos y tos productiva.

<sup>e</sup> Las reacciones en el lugar de la inyección incluyen términos que los investigadores determinaron que están relacionados con la inyección de daratumumab

Las anormalidades en los análisis de laboratorio que empeoraron durante el tratamiento desde el estado basal se describen en la Tabla 13.

Tabla 13: Anormalidades en los análisis hematológicos de laboratorio emergentes por el tratamiento en el Estudio AMY3001

	D-VCd (N=193)			VCd (N=188)		
	Todos los grados (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Anemia	65	6	0	70	6	0
Trombocitopenia	45	2	1	40	3	1
Leucopenia	58	5	3	45	4	0
Neutropenia	29	3	3	18	4	0
Linfopenia	79	35	18	70	39	6

Clave: D-VCd = Daratumumab-bortezomib-ciclofosfamida-dexametasona;  
VCd = bortezomib-ciclofosfamida-dexametasona

### Experiencia con terapias combinadas de daratumumab intravenoso

Se ha establecido la seguridad de daratumumab intravenoso (IV) (16 mg / kg) en 1910 pacientes con mieloma múltiple, incluyendo 1772 pacientes de cinco estudios controlados con activo de fase 3 que recibieron daratumumab IV en combinación con lenalidomida y dexametasona (D-Rd, n = 283; MMY3003), bortezomib y dexametasona (D-Vd, n = 243; MMY3004), bortezomib, melfalán y prednisona (D-VMP, n = 346; MMY3007), o lenalidomida y dexametasona (D-Rd, n = 364; MMY3008) o bortezomib, talidomida and dexametasona (D-VTd, n=536; MMY3006) y dos estudios clínicos abiertos en los que los pacientes recibieron daratumumab IV en combinación con pomalidomida y dexametasona (D-Pd, n = 103; MMY1001) o en combinación con lenalidomida y dexametasona (n = 35).

Las reacciones adversas en la Tabla 14 reflejan la exposición a daratumumab IV durante una mediana de duración del tratamiento de la siguiente manera:

- MMY3008: 25.3 meses (rango: 0.1 a 40.44 meses) para el grupo de daratumumab-lenalidomida-dexametasona (D-Rd); 21.3 meses (rango: 0.03 a 40.64 meses) para el grupo de lenalidomida-dexametasona (Rd).
- MMY3007: 14.7 meses (rango: 0 a 25.8 meses) para el grupo de daratumumab-bortezomib, melfalán-prednisona (D-VMP); 12 meses (rango: 0.1 a 14.9 meses) para el grupo VMP.
- MMY3003: 13.1 meses (rango: 0 a 20.7 meses) para el grupo de daratumumab-lenalidomida-dexametasona (D-Rd); 12.3 meses (rango: 0.2 a 20.1 meses) para el grupo de lenalidomida-dexametasona (Rd).
  - MMY3004: 6.5 meses (rango: 0 a 14.8 meses) para el grupo de daratumumab-bortezomib-dexametasona (D-Vd); 5.2 meses (rango: 0.2 a 8.0 meses) para el grupo de bortezomib-dexametasona (Vd)

Además, las reacciones adversas descritas en la Tabla 14 reflejan la exposición a daratumumab IV hasta el día 100 después del trasplante en un estudio de fase 3 controlado con activo MMY3006 (ver sección *Estudios clínicos*). La mediana de la duración del tratamiento de inducción/trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos/consolidación fue 8.9 meses (rango: 7.0 a 12.0 meses) para el grupo D-VTd y 8.7 meses (rango: 6.4 a 11.5 meses) para el grupo VTd.

Las reacciones adversas más frecuentes ( $\geq 20\%$ ) fueron reacciones relacionadas con la infusión, fatiga, astenia, náuseas, diarrea, estreñimiento, disminución del apetito, vómitos, espasmos musculares, artralgia, dolor de espalda, escalofríos, pirexia, mareos, insomnio, tos, disnea, edema periférico, neuropatía sensorial periférica, bronquitis, neumonía e infección del tracto respiratorio superior. Las reacciones adversas graves con una incidencia mayor del 2% en los grupos de daratumumab IV fueron neumonía, bronquitis, infección del tracto respiratorio superior, sepsis, edema pulmonar, influenza, pirexia, deshidratación, diarrea y fibrilación auricular.

Tabla 14: Reacciones adversas reportadas en  $\geq 10\%$  de los pacientes y con al menos un 5% de mayor frecuencia en el grupo de daratumumab IV (16 mg/kg) observadas en al menos un estudio clínico aleatorizado

Sistema de clasificación de órganos	MMY3008		MMY3007		MMY3006		MMY3003		MMY3004	
	D-Rd N=364	Rd N=365	D-VMP N=346	VMP N=354	D-VTd N=536	VTd N=538	D-Rd N=283	Rd N=281	D-Vd N=243	Vd N=237
Reacciones adversas relacionadas a la infusión <sup>a</sup>	41	0	28	0	35	0	48	0	45	0
<b>Infecciones e infestaciones</b>										
Bronquitis <sup>b</sup>	29	21	15	8	20	13	14	13	12	6
Neumonía <sup>c</sup>	26	14	16	6	11	7	19	15	16	14
Infección del tracto respiratorio superior <sup>d</sup>	52	36	38	22	27	17	60	42	38	25

Infección del tracto urinario	18	10	8	3	3	4	5	4	5	3
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>										
Disminución del apetito	22	15	12	13	7	7	11	10	9	5
Hiperglicemia	14	8	6	4	1	2	9	7	9	8
Hipocalcemia	14	9	6	5	1	2	6	4	4	5
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>										
Dolor de cabeza	19	11	7	4	8	8	13	7	10	6
Parestesia	16	8	5	5	22	20	5	4	5	6
Neuropatía sensorial periférica	24	15	28	34	59	63	8	7	47	38
<b>Trastornos vasculares</b>										
Hipertensión <sup>e</sup>	13	7	10	3	10	5	8	2	9	3
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>										
Tos <sup>f</sup>	30	18	16	8	17	9	30	15	27	14
Disnea <sup>g</sup>	32	20	13	5	19	16	21	12	21	11
Edema pulmonar <sup>h</sup>	1	0	2	<1	0	<1	2	1	0	1
<b>Trastornos gastrointestinales</b>										
Estreñimiento	41	36	18	18	51	49	29	25	20	16
Diarrea	57	46	24	25	19	17	43	25	32	22
Náuseas	32	23	21	21	30	24	24	14	14	11
Vómitos	17	12	17	16	16	10	17	5	11	4
<b>Trastornos musculoesqueléticos y trastornos del tejido conjuntivo</b>										
Dolor de espalda	34	26	14	12	11	10	18	17	14	10
Espasmos musculares	29	22	2	3	5	7	26	19	8	2
<b>Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración</b>										

Astenia	32	25	12	12	32	29	16	13	9	16
Resfrío	13	2	8	2	9	4	6	3	5	1
Fatiga	40	28	14	14	13	16	35	28	21	24
Edema periférico <sup>i</sup>	41	33	21	14	32	29	18	16	22	13
Pirexia	23	18	23	21	26	21	20	11	16	11

Clave: D=Daratumumab intravenoso, Rd=Lenalidomida-dexametasona; VMP=Bortezomib-melfalán-prednisona; VTd=Bortezomib-talidomida-dexametasona; Vd= Bortezomib-dexametasona

<sup>a</sup> Incluye términos que los investigadores determinaron que están relacionados con la infusión.

<sup>b</sup> Bronquiolitis, bronquitis, bronquitis bacteriana, bronquitis crónica, bronquitis viral, bronquiolitis por virus sincitial respiratorio, bronquitis por virus sincitial respiratorio, traqueobronquitis

<sup>c</sup> Neumonía atípica, bronconeumonía, aspergilosis broncopulmonar, neumonía intersticial idiopática, neumonía lobar, infección pulmonar, infección por *Pneumocystis jirovecii*, neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, neumonía, neumonía por aspiración, neumonía bacteriana, neumonía citomegaloviral, neumonía hemofílica, neumonía influenzal, neumonía por klebsiella, neumonía por legionella, neumonía viral por parainfluenza, neumonía neumocócica, neumonía pseudomónica, neumonía respiratoria sincitial viral, neumonía estafilocócica, neumonía estreptocócica, neumonía viral, micosis pulmonar, sepsis pulmonar.

<sup>d</sup> Sinusitis aguda, amigdalitis aguda, rinitis bacteriana, epiglotitis, laringitis, laringitis bacteriana, laringitis viral, infección por Metapneumovirus, nasofaringitis, candidiasis orofaríngea, faringitis, faringitis estreptocócica, moniliasis respiratoria, infección por el virus sincitial respiratorio, infección del tracto respiratorio, infección viral del tracto respiratorio, rinitis, infección por rinovirus, sinusitis, faringitis estafilocócica, amigdalitis, traqueitis, infección del tracto respiratorio superior, infección bacteriana del tracto respiratorio superior, faringitis viral, rinitis viral, infección viral del tracto respiratorio superior.

<sup>e</sup> Incremento de la presión arterial, hipertensión.

<sup>f</sup> Tos alérgica, tos, tos productiva.

<sup>g</sup> Disnea, disnea de esfuerzo.

<sup>h</sup> Congestión pulmonar, edema pulmonar.

<sup>i</sup> Edema generalizado, edema gravitacional, edema, edema periférico, hinchazón periférica.

#### Tratamiento combinado con pomalidomida y dexametasona

Las reacciones adversas descritas reflejan la exposición a daratumumab IV, pomalidomida y dexametasona (D-Pd) durante una mediana de tratamiento de 6 meses (rango: 0.03 a 16.9 meses) en el estudio MMY1001. Las reacciones adversas más frecuentes (>10%) fueron reacciones relacionadas a la infusión, diarrea, náuseas, vómitos, fatiga, pirexia, edema periférico, neumonía, infección del tracto respiratorio superior, espasmos musculares, dolor de cabeza, tos y disnea. Las reacciones adversas llevaron a la discontinuación del tratamiento en el 13% de los pacientes.

Las anormalidades en los análisis de laboratorio que empeoraron durante los estudios del tratamiento combinado de daratumumab IV se describen en la Tabla 15.

Tabla 15: Anormalidades en los análisis hematológicos de laboratorio emergentes por el tratamiento (cualquier grado) en los estudios de daratumumab IV

	MMY3008		MMY3007		MMY3006		MMY3003		MMY3004		MMY1001
	D-Rd N=364	Rd N=365	D-VMP N=346	VMP N=354	D-VTd N=536	VTd N=538	D-Rd N=283	Rd N=281	D-Vd N=243	Vd N=237	D-Pd N=103
Anemia	47	57	47	50	36	35	52	57	48	56	57
Trombocitopenia	67	58	88	88	81	58	73	67	90	85	75
Neutropenia	91	77	86	87	63	41	92	87	58	40	95
Linfopenia	84	75	85	83	95	91	95	87	89	81	94
Leucopenia	90	82	94	94	82	57	92	81	72	48	96

Clave: D=Daratumumab intravenoso, Rd=Lenalidomida-dexametasona; VMP=Bortezomib-melfalán-prednisona; VTd=Bortezomib-talidomida-dexametasona; Vd=Bortezomib-dexametasona; Pd=pomalidomida-dexametasona.

### Reacciones relacionadas a la infusión

En los estudios clínicos (monoterapia y tratamientos combinados; N=898) con la formulación SC de DARZALEX® SC, la incidencia de las reacciones relacionadas a la infusión de cualquier grado fue 8.2% con la primera inyección de la formulación SC de DARZALEX® SC (1800 mg, semana 1), 0.4% con la inyección de la semana 2 y 1.1% con las inyecciones posteriores. Se observaron RRIs de grado 3 en el 1% de los pacientes. Ningún paciente tuvo RRIs de Grado 4.

Los signos y síntomas de las RRIs pueden incluir síntomas respiratorios, como congestión nasal, tos, irritación de garganta, rinitis alérgica, sibilancias así como pirexia, dolor de pecho, prurito, escalofríos, vómitos, náuseas e hipotensión. Ocurrieron reacciones severas, incluyendo broncoespasmo, hipoxia, disnea, hipertensión y taquicardia.

### Reacciones en el lugar de la inyección (ISRs, por sus siglas en inglés)

En estudios clínicos (N=898) con la formulación SC de DARZALEX® SC, la incidencia de las reacciones en el lugar de la inyección de cualquier grado fue 7.7%. No hubo ISRs de Grado 3 o 4. La ISR más comunes (>1%) fue eritema.

### Infecciones

En pacientes con mieloma múltiple que recibieron monoterapia con daratumumab, la incidencia general de las infecciones fue similar entre la formulación SC de DARZALEX® SC (52.9%) y los grupos de daratumumab IV (50.0%). Las infecciones de Grado 3 o 4 también ocurrieron con frecuencias similares entre la formulación SC de DARZALEX® SC (11.7%) y daratumumab IV (14.3%). La mayoría de las infecciones fueron manejables y rara vez llevaron a la discontinuación del tratamiento. La neumonía fue la infección de Grado 3 o 4 reportada con más frecuencia en los estudios. En estudios controlados con activo, ocurrieron discontinuaciones del tratamiento debido a infecciones

en el 1-4% de los pacientes. Las infecciones mortales se debieron principalmente a neumonía y sepsis.

En pacientes con mieloma múltiple que recibieron terapia combinada de daratumumab intravenoso, se reportaron las siguientes infecciones:

Página 570 de 727

Acta No. 14 de 2023 SEMNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- Infecciones de Grado 3 o 4:

- 

- Estudios de pacientes en recaída/refractarios: DVd: 21%, Vd: 19%; D-Rd: 28%, Rd: 23%, D-Pd: 28%; D-Kd<sup>a</sup>: 36%, Kd<sup>a</sup>: 27%; D-Kd<sup>b</sup>: 21%.  
<sup>a</sup> donde carfilzomib 20/56 mg/m<sup>2</sup> se administró dos veces a la semana  
<sup>b</sup> donde carfilzomib 20/70 mg/m<sup>2</sup> se administró una vez a la semana
- Estudios de pacientes recientemente diagnosticados: D-VMP: 23%, VMP: 15%; D-Rd: 32%, Rd: 23%; D-VTd: 22%, VTd: 20%.

- Infecciones de Grado 5 (fatal)

- Estudios de pacientes en recaída/refractarios: D-Vd: 1%, Vd: 2%; D-Rd: 2%, Rd: 1%; D-Pd: 2%; D-Kd<sup>a</sup>: 5%, Kd<sup>a</sup>: 3%; D-Kd<sup>b</sup>: 0%.  
<sup>a</sup> donde carfilzomib 20/56 mg/m<sup>2</sup> se administró dos veces a la semana  
<sup>b</sup> donde carfilzomib 20/70 mg/m<sup>2</sup> se administró una vez a la semana
- Estudios de pacientes recientemente diagnosticados: D-VMP: 1%, VMP: 1%; D-Rd: 2%, Rd: 2%; D-VTd: 0%, VTd: 0%.

En pacientes con mieloma múltiple que recibieron terapia de combinación con la formulación SC de DARZALEX<sup>®</sup> SC, se reportó lo siguiente:

- Infecciones de Grado 3 o 4: D-Pd: 28%, Pd: 23%;
- Infecciones de Grado 5 (Fatal): D-Pd: 5%, Pd: 3 %

En pacientes con amiloidosis de cadena ligera que recibieron terapia combinada con la formulación subcutánea de DARZALEX<sup>®</sup> SC, se reportó lo siguiente:

- Infecciones de Grado 3 o 4: D-VCd: 17%, VCd: 10%
- Infecciones de Grado 5 (fatales): D-VCd: 1%, VCd: 1%

#### Trastornos cardíacos y miocardiopatía relacionada con amiloidosis de cadena ligera

La mayoría de los pacientes en el Estudio AMY3001 tenían miocardiopatía relacionada con amiloidosis de cadena ligera al inicio del estudio (D-VCd 72% frente a VCd 71%). Los trastornos cardíacos de Grado 3 o 4 ocurrieron en el 11% de los pacientes con D-VCd en comparación con el 10% de los pacientes con VCd, mientras que los trastornos cardíacos graves ocurrieron en el 16% frente al 13% de los pacientes con D-VCd y VCd, respectivamente. Los trastornos cardíacos graves que ocurrieron en  $\geq 2\%$  de los pacientes incluyeron insuficiencia cardíaca (D-VCd 6.2% frente a VCd 4.3%), paro cardíaco (D-VCd 3.6% frente a VCd 1.6%) y fibrilación auricular (D-VCd 2.1% frente a VCd 1.1%). Todos los pacientes con D-VCd que experimentaron trastornos cardíacos graves o fatales tenían miocardiopatía relacionada con amiloidosis de cadena ligera al inicio del estudio. La mediana de la duración del tratamiento más prolongada en el grupo D-VCd en comparación con el grupo VCd (9.6 meses frente a 5.3 meses, respectivamente) debe

considerarse al comparar la frecuencia de los trastornos cardíacos entre los dos grupos de tratamiento. Las tasas de incidencia ajustadas por la exposición (número de pacientes con el evento por cada 100 pacientes-mes en riesgo) de los trastornos cardíacos generales de Grado 3 o 4 (1.2 frente a 2.3), insuficiencia cardíaca (0.5 frente a 0.6), paro cardíaco (0.1 frente a 0.0), y fibrilación auricular (0.2 frente a 0.1) fueron comparables en el grupo D-VCd frente al grupo VCd, respectivamente.

Con una mediana de seguimiento de 11.4 meses, las muertes totales (D-VCd 14% frente a VCd 15%) en el Estudio AMY3001 se debieron principalmente a miocardiopatía relacionada con amiloidosis de cadena ligera en ambos grupos de tratamiento.

#### Otras reacciones adversas

Otras reacciones adversas reportadas en pacientes tratados con daratumumab en estudios clínicos se describen en la Tabla 16.

Tabla 16: Otras reacciones adversas reportadas en pacientes tratados con daratumumab en estudios clínicos

<b>Sistema de clasificación de órganos</b>
Reacción adversa (%)
<b>Infecciones e infestaciones</b>
Infección por citomegalovirus <sup>a</sup> (1%), reactivación del virus de la hepatitis B (<1%)
<b>Trastornos gastrointestinales</b>
Pancreatitis <sup>b</sup> (1%)
<b>Trastornos del sistema inmune</b>
Hipogammaglobulinemia <sup>c</sup> (2%)

<sup>a</sup> Coriorretinitis por citomegalovirus, colitis por citomegalovirus, duodenitis por citomegalovirus, enteritis por citomegalovirus, enterocolitis por citomegalovirus, gastritis por citomegalovirus, gastroenteritis por citomegalovirus, infección gastrointestinal por citomegalovirus, hepatitis por citomegalovirus, infección por citomegalovirus, úlcera mucocutánea por citomegalovirus, mielomeningoradiculitis por citomegalovirus, miocarditis por citomegalovirus, esofagitis por citomegalovirus, pancreatitis por citomegalovirus, pericarditis por citomegalovirus, síndrome de citomegalovirus, infección del tracto urinario por citomegalovirus, viremia por citomegalovirus, infección por citomegalovirus diseminada, encefalitis por citomegalovirus, neumonía por citomegalovirus.

<sup>b</sup> Pancreatitis, pancreatitis aguda, pancreatitis crónica, hiperamilasemia, pancreatitis obstructiva, incremento de lipasa

<sup>c</sup> Hipogammaglobulinemia, inmunoglobulina G disminuida en sangre, inmunoglobulinas disminuidas.

#### Otras poblaciones especiales

##### Ancianos

De los 3615 pacientes que recibieron daratumumab (n=898 SC; n=2 717 IV) a la dosis recomendada, el 38% tenía de 65 a menos de 75 años y el 16% tenía 75 años o más. No se observaron diferencias generales en la efectividad basada en la edad. La incidencia de reacciones adversas severas fue mayor en pacientes mayores que en pacientes más jóvenes (ver sección Reacciones adversas y Estudios clínicos). Entre los pacientes con mieloma múltiple en recaída y refractarios (n=2042), las reacciones adversas graves más comunes que ocurrieron con mayor frecuencia en ancianos ( $\geq 65$  años) fueron neumonía y sepsis. Entre los pacientes

Página 572 de 727

con mieloma múltiple recientemente diagnosticado que no son aptos para trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (n=777), la reacción adversa grave más común que ocurrió con mayor frecuencia en los ancianos ( $\geq 75$  años) fue neumonía. Entre los pacientes con amiloidosis de cadena ligera recientemente diagnosticada (n = 193), la reacción adversa grave más común que ocurrió con mayor frecuencia en ancianos ( $\geq 65$  años) fue la neumonía.

#### Datos posteriores a la comercialización

Adicionalmente a lo descrito anteriormente, las reacciones adversas identificadas durante la experiencia posterior a la comercialización con daratumumab se incluyeron en la Tabla 17. Las frecuencias se proporcionan de acuerdo a la siguiente convención:

Muy frecuente	$\geq 1/10$
Frecuente	$\geq 1/100$ a $< 1/10$
Poco frecuente	$\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$
Raro	$\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$
Muy raro	$< 1/10\ 000$ , incluyendo reportes aislados
Desconocido	la frecuencia no puede ser estimada a partir de los datos disponibles

En la Tabla 17, las reacciones adversas se presentan por categoría de frecuencia basada en la tasa de reportes espontáneos.

Sistema de clasificación de órganos Reacción adversa	Categoría de frecuencia basada en la tasa de reportes espontáneos
Trastornos del sistema inmune Reacción anafiláctica	Raro
Infecciones e infestaciones COVID-19	Poco común

**CONCEPTO:** Revisada la información allegada la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante radicado 20221259830 se solicita aprobación de la modificación de indicaciones, para incluir: “daratumumab en combinación con bortezomib, ciclofosfamida y dexametasona, para el tratamiento de pacientes adultos con amiloidosis de cadena ligera de reciente diagnóstico”; adicionalmente solicita modificación de dosificación y reacciones adversas, así como la aprobación de IPP e inserto, versión CCDS 20 abril 2022 para el medicamento DARZALEX® SC 120 MG/ML SOLUCIÓN INYECTABLE cuyo principio activo es Daratumumab.

**Como soporte clínico presenta el estudio fase 3 NCT03201965 (AMY3001/ANDROMEDA) aleatorizado, abierto y con comparador activo, que**

Página 573 de 727

Acta No. 14 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

incluyó 388 pacientes con diagnóstico de amiloidosis de cadenas ligeras recientemente diagnosticados. Los cuales fueron aleatorizados en dos grupos para recibir: 1. CyBorD (bortezomib, ciclofosfamida y dexametasona 6 ciclos cada 28 día) + Dara (daratumumab SC 1800 mg cada semana ciclos 1 y 2 y luego cada 2 semanas ciclos 3 a 6 y después cada 4 semanas de mantenimiento) o 2. D-VCd (bortezomib, ciclofosfamida y dexametasona 6 ciclos). La variable principal fue la respuesta hematológica completa (HemCR), una variable secundaria novedosa fue sobrevida libre de progresión/deterioro mayor de órgano (MOD-PFS), la cual corresponde al tiempo desde la aleatorización hasta la manifestación clínica de falla cardíaca o renal, progresión hematológica de la enfermedad, muerte, cualquiera que ocurriese primero. Otra variable secundaria novedosa fue sobrevida libre de evento/deterioro mayor de órgano (MOD-EFS), la cual se definió como el tiempo desde la aleatorización hasta un deterioro de un órgano, muerte o terapia subsecuente. El tratamiento se mantuvo hasta sobrevida libre de evento. Después de seguimiento de 11.4 meses, la adición de daratumumab SC a VCd resultó en una mejoría estadísticamente significativa de la respuesta hematológica completa, con un 53.3% de los pacientes en el brazo D-VCd, respecto a un 18.1% de pacientes en el brazo VCd (OR 5.1; 95% CI 3.2-8.2;  $P < 0.0001$ ). Adicionalmente, la mediana de tiempo para lograr la HemCr fue de 60 días para el grupo de D-VCd vs 85 días en el grupo VCd.

Al tiempo del corte de los datos clínicos, no se observó data de SG madura para comparar el riesgo de muerte entre los tratamientos. La mediana de sobrevida global no fue alcanzada en ninguno de los grupos de tratamiento, con una OS estimada a 18 meses es de 85.6% en el grupo D- VCd y 76.9% en el grupo VCd. Se presentaron 56 muertes 27 (13.8%) en el grupo D-VCd y 29 (15%) en el grupo VCd (HR: 0.91; 95% CI 0.54-1.53;  $P = 0.7055$ ).

Con una mediana de seguimiento de 11.4 meses, se observó una mejora sustancial en la MOD-PFS en los sujetos que recibieron D-VCd en comparación con solo VCd. No se alcanzó la mediana de MOD-PFS en ninguno de los brazos.

El tiempo medio para el primer mejoramiento significativo fue más corto y el tiempo para el empeoramiento fue mayor en el grupo de D-VCd respecto al grupo VCd para el estatus de salud general y las subescalas de fatiga y EQ-5D-5L VAS; sin embargo el análisis de calidad fue exploratorio y tiene limitaciones que dificultan su interpretación.

La adición de daratumumab a VCd no demostró un deterioro de la HRQoL tras 6 ciclos de tratamiento, mientras pacientes tratados con VCd experimentaron un empeoramiento de su calidad durante el tiempo. Adicionalmente, los pacientes que

recibieron los ciclos adicionales de daratumumab reportaron mejoras en el estatus general de salud y fatiga.

La duración de la mediana del tratamiento fue casi dos veces mayor en el brazo de D-VCd (9.6 meses) que en el brazo de VCd (5.3 meses).

Los eventos adversos que se presentaron con mayor frecuencia en el grupo que recibió daratumumab SC+CyBorD versus CyBorD fueron infección del tracto respiratorio superior (25.9% vs 11.2%), neuropatía sensitiva periférica (31.1% vs 19.7%), diarrea (35.8% vs 30.3%) y estreñimiento (34.2% vs 28.7%) respectivamente. La incidencia de los TEAE de grado 3 o 4 y los TEAE que llevan a la suspensión del tratamiento estaba equilibrada entre los brazos del tratamiento. La incidencia de TEAE graves y TEAE con resultado de muerte (grado 5) fue numéricamente mayor en el brazo de D-VCd (11.4%) respecto al brazo VCd (8.0%). Esto se explica, entre otros factores, por la mayor duración del tratamiento de acuerdo con el diseño del estudio, falla renal de base, edad del paciente (más frecuentes en pacientes mayores de 65 años).

Un mayor porcentaje (43.0%) de sujetos en el brazo de D-VCd informaron  $\geq 1$  TEAE grave en comparación con los sujetos en el brazo de VCd (36.2%).

La Sala considera que la nueva indicación está soportada en un estudio con riesgo de sesgo importante por su naturaleza abierta y por la diferencia de la duración del tratamiento en los dos brazos, que adicionalmente incluyó un número reducido de pacientes y presenta resultados con un corto tiempo de seguimiento; los resultados del estudio sugieren un efecto en una variable subrogada (respuesta hematológica), así como en la variable sobrevida libre de progresión/deterioro mayor de órgano (MOD-PFS) cuya relevancia clínica es incierta; los datos de sobrevida global son preliminares y no alcanzan significación estadística y los análisis de calidad de vida son exploratorios y limitados metodológicamente. Por lo tanto, la Sala recomienda requerir al interesado para que presente evidencia clínica adicional, incluidos resultados con mayor tiempo de seguimiento del estudio NCT03201965 (AMY3001/ANDROMEDA) que contribuya a disminuir las incertidumbres en relación con los potenciales beneficios y riesgos del uso de daratumumab en la indicación: “daratumumab en combinación con bortezomib, ciclofosfamida y dexametasona, para el tratamiento de pacientes adultos con amiloidosis de cadena ligera de reciente diagnóstico”.

### 3.5. MODIFICACIÓN DE DOSIFICACIÓN DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

#### 3.5.1 METALYSE® 10.000 U (50MG) POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCION INYECTABLE

Expediente : 19932170  
Radicado : 20221241079  
Fecha : 23/11/2022  
Interesado : Boehringer Ingelheim S.A.

Composición:

Cada vial contiene 10.000 unidades (50mg) de Tenecteplase

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Metalyse® está indicado para el tratamiento trombolítico del infarto agudo de miocardio (IAM). el tratamiento se debe iniciar tan pronto como sea posible dentro de las 6 horas siguientes a la aparición de los síntomas del evento cardiovascular

Contraindicaciones: (Del Registro)

L Tratamiento trombolítico está asociado con riesgo de sangrado.

Metalyse® está contraindicado en las siguientes situaciones:

- Trastorno de sangrado significativo actual o dentro de los últimos 6 meses, diátesis hemorrágica conocida.
- pacientes que están recibiendo un tratamiento anticoagulante oral eficaz, p. ej., warfarina sódica (INR > 1,3).
- Cualquier antecedente de lesión del sistema nervioso central (p. ej., neoplasia, aneurisma, cirugía intracraneal o de columna).
- Hipertensión arterial severa no controlada.
- Cirugía mayor, biopsia de un órgano parenquimatoso o traumatismo significativo en los últimos 2 meses (esto incluye cualquier traumatismo asociado con el IAM ACTUAL), traumatismo de cabeza o cráneo reciente.
- Resucitación cardiopulmonar prolongada o traumática (> 2 minutos) en las últimas 2 semanas.
- Disfunción hepática severa, incluyendo insuficiencia hepática, cirrosis, hipertensión portal (várices esofágicas) y hepatitis activa.
- Úlcera péptica activa.

Página 576 de 727

Acta No. 14 de 2023 SEMNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- Aneurisma arterial y malformación arterial/venosa conocida.
- Neoplasia con aumento de riesgo de sangrado.
- Pericarditis aguda y/o endocarditis bacteriana subaguda.
- Pancreatitis aguda.
- Hipersensibilidad al principio activo, tenecteplase, a la gentamicina (un residuo traza del proceso de fabricación) o a cualquiera de los excipientes.
- Accidente cerebrovascular hemorrágico o accidente cerebrovascular de origen desconocido producido en cualquier momento.
- Accidente cerebrovascular isquémico o ataque isquémico transitorio (AIT) en los 6 meses previos.
- Demencia

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

- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de Contraindicaciones
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto N.º 2022 mar16\_v07 allegado mediante radicado 20221241079
- Información para prescribir N.º V\_07 del 16 de marzo de 2022 allegada mediante radicado 20221241079

Nueva dosificación / grupo etario:

Posología y administración

Posología

Metalyse® se debe administrar, tan pronto como sea posible después del inicio de los síntomas, en función del peso corporal, con una dosis máxima de 10.000 unidades (50 mg de tenecteplasa)<sup>1-7</sup>. El volumen requerido para administrar la dosis correcta puede calcularse a partir del siguiente esquema:

<b>Categoría del peso corporal de los pacientes (kg)</b>	<b>Tenecteplasa (U)</b>	<b>Tenecteplasa (mg)</b>	<b>Volumen correspondiente de solución reconstituida (mL)</b>
< 60	6.000	30	6
≥ 60 a < 70	7.000	35	7
≥ 70 a < 80	8.000	40	8
≥ 80 a < 90	9.000	45	9
≥ 90	10.000	50	10

#### Tratamiento complementario:

Se recomienda tratamiento complementario antitrombótico de conformidad con las guías internacionales vigentes para el manejo de pacientes con infarto de miocardio con elevación del segmento ST.

Para información sobre la intervención coronaria, véase la sección advertencias y precauciones especiales.

#### Método de administración

La solución reconstituida debe administrarse por vía intravenosa y utilizarse inmediatamente después de su reconstitución.

La dosis requerida se debe administrar como bolo intravenoso único a lo largo de 5 a 10 segundos.

#### Instrucciones para su manipulación

METALYSE® se debe reconstituir agregando el volumen completo de agua para inyectables de la jeringa precargada al vial que contiene el polvo para inyección.

1 Asegúrese de haber seleccionado el tamaño del vial adecuado para el peso corporal del paciente.

2 Verifique que la tapa del vial esté todavía intacta.

3 Retire la tapa flip-off del vial.

4 Retire el protector de la punta de la jeringa. Inmediatamente después, enrosque la jeringa precargada en el adaptador del vial y perfora el tapón del vial en el medio con el punzón del adaptador del vial.

5 Agregue el agua para inyectables en el vial empujando el émbolo de la jeringa hacia abajo lentamente para evitar que se forme espuma.

6 Mantenga la jeringa colocada al adaptador del vial y reconstituya mediante suaves movimientos circulares.

7 La preparación reconstituida es una solución límpida, incolora o de color amarillo claro. Solo utilice la solución si es límpida y sin partículas.

8 Directamente antes de administrar la solución, invierta el vial con la jeringa todavía colocada, de manera que la jeringa quede por debajo del vial.

9 Transfiera el volumen apropiado de solución reconstituida de METALYSE® a la jeringa, en función del peso del paciente.

10 Desenrosque la jeringa del adaptador del vial.

11 Para la administración de METALYSE® puede utilizarse una vía intravenosa preexistente, que solamente se haya utilizado para la administración de solución de cloruro de sodio al 0,9 %. METALYSE® no se debe mezclar con otros fármacos, ni en el mismo vial de infusión ni en la misma vía venosa (ni siquiera con heparina).

12 METALYSE® se debe administrar al paciente por vía intravenosa en un lapso de entre 5 y 10 segundos 1,2. No se debe administrar utilizando una vía que contenga dextrosa dado que METALYSE® es incompatible con la solución de dextrosa.

13 Se debe hacer un lavado de la vía después de la inyección de METALYSE® para una correcta administración

14 Toda solución no utilizada debe descartarse.

15 Alternativamente, la reconstitución se puede realizar con una aguja en lugar del adaptador del vial incluido.

#### Precauciones de conservación especiales

#### Estabilidad química y física en condiciones de uso

Se ha demostrado la estabilidad de la solución reconstituida por un lapso de 24 horas a 2-8 °C y de 8 horas a 30 °C.

#### Estabilidad microbiológica en condiciones de uso

Desde el punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse inmediatamente después de su reconstitución. Si no se utiliza de inmediato, los tiempos de almacenamiento en condiciones de uso y las condiciones previas a la utilización son responsabilidad del usuario y, normalmente, son de un máximo de 24 horas a una temperatura de 2-8 °C o de 8 horas a 30 °C.

#### Nuevas contraindicaciones

METALYSE® está contraindicado en:

- Pacientes con hipersensibilidad conocida al principio activo, tenecteplasa, a la gentamicina (un residuo traza del proceso de fabricación) o a cualquiera de los excipientes.
- Demencia
- Situaciones asociadas con riesgo de sangrado como:
  - Trastorno de sangrado significativo actual o dentro de los últimos 6 meses, diátesis hemorrágica conocida.
  - Pacientes que están recibiendo un tratamiento anticoagulante oral eficaz, p. ej., warfarina sódica (INR > 1,3).
  - Cualquier antecedente de lesión del sistema nervioso central (p. ej., neoplasia, aneurisma, cirugía intracraneal o de columna).
  - Hipertensión arterial severa no controlada.
  - Cirugía mayor, biopsia de un órgano parenquimatoso o traumatismo significativo en los últimos 2 meses (esto incluye cualquier traumatismo asociado con el IAM actual), traumatismo de cabeza o cráneo reciente.
  - Resucitación cardiopulmonar prolongada o traumática (> 2 minutos) en las últimas 2 semanas.
  - Disfunción hepática severa, incluyendo insuficiencia hepática, cirrosis, hipertensión portal (várices esofágicas) y hepatitis activa.
  - Úlcera péptica activa.
  - Aneurisma arterial y malformación arterial/venosa conocida.
  - Neoplasia con aumento de riesgo de sangrado.
  - Pericarditis aguda y/o endocarditis bacteriana subaguda.
  - Pancreatitis aguda.
  - Accidente cerebrovascular hemorrágico o accidente cerebrovascular de origen desconocido producido en cualquier momento <sup>8,9</sup>.
  - Accidente cerebrovascular isquémico o ataque isquémico transitorio (AIT) en los 6 meses previos <sup>8,9</sup>.

#### Nuevas precauciones y advertencias

#### Advertencias y precauciones especiales

Página 580 de 727

Acta No. 14 de 2023 SEMNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

METALYSE® debe ser recetado por médicos con experiencia en el uso de tratamiento trombolítico y con las instalaciones para monitorear dicho uso <sup>15</sup>. Esto no excluye el uso prehospitalario de METALYSE®. Al igual que con otros trombolíticos, se recomienda que cuando se administre METALYSE® se encuentre disponible medicación y equipamiento de resucitación en todo momento.

#### Trazabilidad

A fin de mejorar la trazabilidad de los productos medicinales biológicos, el nombre comercial y el número de partida del producto administrado deben registrarse claramente en la historia clínica.

#### Sangrado<sup>1,2,14</sup>

La complicación más frecuente observada durante el tratamiento con METALYSE® es el sangrado. El uso concomitante de terapia anticoagulante de heparina puede contribuir al sangrado. Dado que la fibrina es lisada durante el tratamiento con METALYSE®, se puede presentar sangrado en los sitios de punción recientes. Por lo tanto, la terapia trombolítica requiere de una cuidadosa atención de todos los posibles sitios de sangrado (lo que incluye los lugares donde se haya realizado inserción de catéteres, punción arterial o venosa, disección o punción por aguja). Durante el tratamiento con METALYSE® se debe evitar el uso de catéteres rígidos e inyecciones intramusculares, así como también manipulación del paciente que no sea imprescindible.

Las hemorragias observadas con mayor frecuencia se produjeron en el sitio de inyección, y ocasionalmente se observó hemorragia genitourinaria y gingival.

En el caso de que se produzca un sangrado serio, en particular hemorragia cerebral, debe interrumpirse de inmediato la administración concomitante de heparina. Debe considerarse la administración de protamina si se ha administrado heparina dentro de las 4 horas anteriores al inicio del sangrado. En un número reducido de casos, es posible que el paciente no responda a estas medidas conservadoras; en dicha instancia, puede estar indicado el uso criterioso de productos de transfusión. Se debe considerar la transfusión de crioprecipitado, plasma fresco congelado y plaquetas, repitiendo las evaluaciones clínicas y de laboratorio luego de cada administración. Para la infusión de crioprecipitado es deseable un nivel de fibrinógeno objetivo de 1 g/L. También se deben tomar en consideración los agentes antifibrinolíticos.

El uso del tratamiento con METALYSE® debe ser evaluado cuidadosamente a fin de asegurar que los potenciales riesgos de sangrado estén debidamente compensados por los beneficios esperados en las siguientes situaciones <sup>1,2,4,7</sup>:

- Presión arterial sistólica > 160 mmHg.
- Sangrado gastrointestinal o urogenital reciente (en los últimos 10 días).

- Cualquier inyección intramuscular conocida reciente (en los últimos 2 días).
- Edad avanzada, es decir, pacientes de más de 75 años.
- Peso corporal bajo < 60 kg.
- Enfermedad cerebrovascular.
- Pacientes que reciben tratamiento con anticoagulantes orales: Puede considerarse el uso de METALYSE® cuando la(s) prueba(s) adecuada(s) de la actividad anticoagulante para el/los producto/s en cuestión no indique(n) ninguna actividad clínicamente de interés.

#### Hipersensibilidad

No se ha observado formación sostenida de anticuerpos a la molécula de tenecteplasa tras el tratamiento. Sin embargo, no existe experiencia sobre la readministración de METALYSE® 3,6,11,12.

Las reacciones anafilactoides asociadas con la administración de METALYSE® son eventos raros en términos de frecuencia, y pueden ser causadas por hipersensibilidad al principio activo tenecteplasa, a la gentamicina (residuo traza del proceso de fabricación) o a cualquiera de los excipientes. Si se produce una reacción anafilactoide, debe interrumpirse la inyección y se debe iniciar el tratamiento apropiado.

#### Intervención coronaria

Traslado a un establecimiento de intervención coronaria para la intervención coronaria percutánea (ICP) complementaria:

Los pacientes que reciban METALYSE® como tratamiento de recanalización coronaria primaria deben ser trasladados sin demora a un establecimiento que cuente con los recursos y el equipamiento necesario para realizar angiografías e intervenciones coronarias en tiempo y forma dentro de un plazo de 6 a 24 horas o antes si estuviera médicamente indicado.

#### Intervención coronaria percutánea (ICP) primaria

Si está programada una ICP primaria de acuerdo con las pautas actuales de tratamiento pertinentes, METALYSE® no se debe administrar como se administró en el estudio ASSENT-4 PCI.

#### Arritmias

La trombólisis coronaria puede dar lugar a arritmias asociadas con la reperfusión. Las arritmias de reperfusión pueden provocar un paro cardíaco, pueden ser potencialmente mortales y pueden requerir el uso de terapias antiarrítmicas convencionales.

### Antagonistas de la glucoproteína IIb/IIIa

El uso concomitante de antagonistas de la GPIIb/IIIa aumenta el riesgo de sangrado <sup>21,22</sup>.

### Tromboembolia

El uso de METALYSE® puede aumentar el riesgo de eventos tromboembólicos en pacientes con trombos en cavidades izquierdas del corazón, por ejemplo, en estenosis mitral o fibrilación auricular.

### Población pediátrica

METALYSE® no está recomendado para uso en niños (menores de 18 años) debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia.

### Uso en poblaciones específicas

#### Embarazo, lactancia y fertilidad

##### Embarazo

Existe una cantidad limitada de datos sobre el uso del METALYSE® en las mujeres embarazadas.

En estudios no clínicos realizados con tenecteplasa, se ha observado sangrado con mortalidad secundaria en las hembras preñadas como consecuencia de la actividad farmacológica conocida del fármaco, y en unos pocos casos se produjo aborto y reabsorción del feto (efectos que sólo se han observado con la administración de dosis repetidas). La tenecteplasa no se considera teratogénica.

El beneficio del tratamiento debe ser sopesado frente a los potenciales riesgos en el caso de infarto de miocardio durante el embarazo.

##### Lactancia

Se desconoce si la tenecteplasa se excreta en la leche en los seres humanos.

Se debe tener precaución cuando METALYSE® se administra a mujeres lactantes y debe decidirse si interrumpir la lactancia en las primeras 24 horas tras la administración de METALYSE®. <sup>23</sup>

##### Fertilidad

No hay datos clínicos ni estudios preclínicos disponibles sobre la fertilidad en relación con la tenecteplasa (METALYSE®).

Nuevas reacciones adversas

Reacciones adversas

Al igual que con otros agentes trombolíticos, la hemorragia es la reacción adversa más común asociado con el uso de METALYSE®. La hemorragia se puede producir en cualquier sitio o cavidad del cuerpo, y puede dar lugar a situaciones potencialmente mortales, o puede provocar discapacidad permanente o la muerte.

El tipo de hemorragia asociada con la terapia trombolítica se puede dividir en dos grandes categorías:

- Sangrado superficial, normalmente de los sitios de inyección.
- Sangrado interno en cualquier sitio o cavidad del cuerpo.

Con la hemorragia intracraneal, se pueden presentar síntomas neurológicos asociados tales como somnolencia, afasia, hemiparesia y convulsiones.

Listado de reacciones adversas

Trastornos del sistema inmunitario

- reacción anafilactoide, que incluye
  - exantema
  - urticaria
  - broncoespasmo
  - edema laríngeo
  -

Trastornos del sistema nervioso

- hemorragia intracraneal, por ejemplo
  - hemorragia cerebral
  - hematoma cerebral
  - accidente cerebrovascular hemorrágico
  - transformación hemorrágica de accidente cerebrovascular
  - hematoma intracraneal
  - hemorragia subaracnoidea
  -

#### Trastornos oculares

- hemorragia ocular <sup>24</sup>

#### Trastornos cardíacos

- arritmias de reperfusión, tales como
  - asistolia
  - arritmia idioventricular acelerada
  - arritmia
  - extrasístoles
  - fibrilación auricular
  - bloqueo auriculoventricular de primer grado – bloqueo auriculoventricular completo
  - bradicardia
  - taquicardia
  - arritmia ventricular
  - fibrilación ventricular
  - taquicardia ventricularque ocurren en estrecha relación temporal con el tratamiento con METALYSE®.

- hemorragia pericárdica

#### Trastornos vasculares

- hemorragia
- embolia

#### Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

- epistaxis
- hemorragia pulmonar

#### Trastornos gastrointestinales

- Trastornos gastrointestinales, tales como
  - hemorragia gástrica
  - hemorragia de úlcera gástrica
  - hemorragia rectal
  - hematemesis

- melena
- hemorragia bucal
- náuseas
- vómitos
- hemorragia retroperitoneal, por ejemplo
  - hematoma retroperitoneal

#### Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

- equimosis

#### Trastornos renales y urinarios

- hemorragia urogenital, como
  - hematuria
  - hemorragia de las vías urinarias

#### Trastornos generales y afecciones del sitio de administración

- hemorragia en el lugar de la inyección
- hemorragia en el sitio de la punción

#### Determinaciones

- descenso de la presión arterial
- aumento de la temperatura corporal

#### Lesiones, intoxicaciones y complicaciones del procedimiento

- embolia grasa, lo que puede provocar las correspondientes consecuencias en los órganos afectados

#### Procedimientos médicos y quirúrgicos

- transfusión

#### Sobredosis

#### Síntomas

En caso de sobredosis, puede haber un mayor riesgo de sangrado.

## Tratamiento

En caso de sangrado severo prolongado, se puede considerar terapia de reemplazo (plasma, plaquetas).

## Nuevas interacciones

No se han realizado estudios formales de interacción entre METALYSE® y los productos medicinales administrados habitualmente a pacientes con IAM. Sin embargo, el análisis de datos de más de 12.000 pacientes tratados durante las Fases I, II y III no reveló interacciones clínicas importantes con los productos medicinales administrados habitualmente en pacientes con IAM y utilizados de manera concomitante con METALYSE®.<sup>1-4,6,7,11,12</sup>

## Fármacos que afectan la coagulación/función plaquetaria

Los productos medicinales que afectan la coagulación o aquellos que alteran la función plaquetaria pueden aumentar el riesgo de sangrado antes, durante o después del tratamiento con METALYSE®,

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones, Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita modificación de: dosificación / grupo etario, contraindicaciones, precauciones y advertencias, reacciones adversas, interacciones y aprobación de información de inserto N.º 2022 mar16\_v07 allegado e información para prescribir N.º V\_07 del 16 de marzo de 2022 allegados mediante radicado 20221241079, para el producto METALYSE®, principio activo Tenecteplase 10.000 U (50mg) polvo liofilizado para solución inyectable, en la indicación: *“Metalyse® está indicado para el tratamiento trombolítico del infarto agudo de miocardio (IAM). El tratamiento se debe iniciar tan pronto como sea posible dentro de las 6 horas siguientes a la aparición de los síntomas del evento cardiovascular”*.

La Sala recomienda requerir al interesado realizar los siguientes ajustes tanto al inserto como a la información para prescribir:

1. La indicación registrada tanto en la IPP como en el inserto (*Indicaciones/uso: Metalyse® está indicado para el tratamiento trombolítico del infarto agudo de miocardio (IAM)<sup>1,2</sup>*) No corresponde con la indicación autorizada (*Metalyse® está indicado para el tratamiento trombolítico del infarto agudo de miocardio (IAM). El tratamiento se debe iniciar tan pronto como sea posible dentro de las 6 horas siguientes a la aparición de los síntomas del evento cardiovascular*).
2. Incluir en el aparte de POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN los siguientes textos:
  - Metalyse® debe ser prescrito por médicos expertos en el uso de tratamiento trombolítico y con medios para monitorizar dicho uso.

Página 587 de 727

Acta No. 14 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- El tratamiento se debe iniciar tan pronto como sea posible dentro de las 6 horas siguientes a la aparición de los síntomas del evento cardiovascular.
  - Tratamiento complementario: Se recomienda tratamiento complementario antitrombótico de conformidad con las guías de práctica clínica vigentes para el manejo de pacientes con infarto de miocardio con elevación del segmento ST.
3. Incluir en el aparte de **CONTRAINDICACIONES**:
- Diátesis hemorrágica conocida
  - Incluir en sangrado: En el listado de situaciones: Enfermedad cerebrovascular
  - Incluir en arritmias: Se recomienda tener disponible un tratamiento antiarrítmico para la bradicardia y/o taquiarritmia ventricular (marcapasos, desfibrilador) cuando se administre tenecteplasa.
  - Incluir en Hipersensibilidad: En cualquier caso, no debe readministrarse la tenecteplasa antes de la valoración de factores hemostáticos tales como el fibrinógeno, el plasminógeno y la  $\alpha$ 2-antiplasmina.
4. Incluir en el aparte de **INTERACCIONES**:
- Incluir en Fármacos que afectan la coagulación/función plaquetaria: Los medicamentos que afectan a la coagulación o aquellos que alteran la función plaquetaria (p. ej., ticlopidina, clopidogrel, heparinas de bajo peso molecular [HBPM]) pueden aumentar el riesgo de hemorragia antes, durante o después del tratamiento con tenecteplasa.  
El uso concomitante de antagonistas de los receptores GPIIb/IIIa aumenta el riesgo de hemorragia.
5. Presentar las **REACCIONES ADVERSAS** clasificadas según la frecuencia y según la clasificación por órganos y sistemas según las siguientes categorías: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1\ 000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10\ 000$  a  $< 1/1\ 000$ ); muy raras ( $< 1/10\ 000$ ); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Adicionalmente, la Sala solicita al interesado aclarar si a la luz del estado es necesaria la modificación de dosis para pacientes de más de 75 años y la evidencia que lo respalde.

### 3.5.2 ACTILYSE® 50 mg

Expediente : 33103  
Radicado : 20221254108  
Fecha : 5/12/2022  
Interesado : Boehringer Ingelheim S.A.

#### Composición:

Cada vial de 50 mL contiene 50 mg de Alteplase (Activador tisular del Plasminogeno Humano Recombinante).

La solución reconstituida contiene 1mg de Alteplase por mL.

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

#### Indicaciones: (Del Registro)

Tratamiento trombolítico en el infarto agudo de miocardio.

Régimen posológico de 90 minutos (acelerado): para aquellos pacientes en los cuales el tratamiento puede iniciarse dentro de las 6 horas subsiguientes a la aparición de los síntomas.

régimen posológico de 3 horas: para aquellos pacientes en los cuales el tratamiento puede iniciarse dentro de las 6 a 12 horas subsiguientes a la aparición de los síntomas.

Actilyse® ha demostrado reducir la mortalidad a los 30 días en pacientes con infarto agudo de miocardio.

2. Tratamiento trombolítico en la embolia pulmonar masiva aguda con inestabilidad hemodinámica. el diagnóstico debe ser confirmado siempre que sea posible por un medio objetivo, como la angiografía pulmonar o procedimientos no invasivos como la gammagrafía pulmonar. no se han realizado estudios clínicos sobre la mortalidad y la morbilidad tardía relacionadas con la embolia pulmonar.

3. Tratamiento trombolítico del accidente cerebrovascular isquémico agudo. el tratamiento debe iniciarse a la mayor brevedad posible dentro de las 4,5 horas subsiguientes al inicio de los síntomas de accidente cerebrovascular y luego de haberse descartado una hemorragia intracraneal mediante técnicas de diagnóstico por imágenes adecuadas (p. ej., tomografía computarizada craneal u otro método de diagnóstico por imágenes que tenga sensibilidad para detectar la presencia de hemorragia). el efecto del tratamiento depende del tiempo; por lo tanto, cuanto antes se inicie el tratamiento, mayores son las probabilidades de un resultado favorable.

#### Contraindicaciones: (Del Registro)

ACTILYSE® está contraindicado en:

- Pacientes con hipersensibilidad conocida al principio activo alteplase, a la gentamicina (una traza residual del proceso de fabricación) o a cualquiera de los excipientes
- Casos en que existe un alto riesgo de hemorragia como:
- Trastorno hemorrágico significativo actual o durante los últimos 6 meses, diátesis hemorrágica conocida.

- Pacientes que reciben tratamiento eficaz con anticoagulantes por vía oral, p. ej., warfarina sódica (RIN >1,3) (Véase la sección Advertencias y precauciones especiales, subsección "Sangrado").
- Antecedentes de daño al sistema nervioso central (p. ej., neoplasia, aneurisma, cirugía intracraneal o de la médula espinal).
- Antecedentes, evidencia o sospecha de hemorragia intracraneal, incluida la hemorragia subaracnoidea.
- Hipertensión arterial severa no controlada.
- Cirugía mayor o traumatismo importante en los últimos 10 días (incluido cualquier traumatismo asociado con el infarto agudo de miocardio actual), traumatismo reciente de cabeza o de cráneo.
- Reanimación cardiopulmonar prolongada o traumática (>2 minutos), parto obstétrico en el transcurso de los últimos 10 días, punción reciente de un vaso sanguíneo no comprimible (p. ej., punción de la vena yugular o subclavia).
- Enfermedad hepática severa, incluidas insuficiencia hepática, cirrosis, hipertensión portal (várices esofágicas) y hepatitis activa.
- Endocarditis bacteriana, pericarditis.
- Pancreatitis aguda.
- Enfermedad gastrointestinal ulcerosa documentada durante los últimos 3 meses.
- Aneurismas arteriales, malformaciones venosas/arteriales.
- Neoplasia con mayor riesgo de sangrado.

En las indicaciones de infarto agudo de miocardio también aplican las siguientes contraindicaciones:

- Antecedentes de accidente cerebrovascular hemorrágico o accidente cerebrovascular de origen desconocido.
- Accidente cerebrovascular isquémico o ataques isquémicos transitorios (AIT) dentro de los 6 meses previos, excepto accidente cerebrovascular isquémico agudo actual producido dentro de las últimas 4,5 horas.

En las indicaciones de embolia pulmonar masiva aguda también aplican las siguientes contraindicaciones:

- Antecedentes de accidente cerebrovascular hemorrágico o accidente cerebrovascular de origen desconocido.
- Accidente cerebrovascular isquémico o ataques isquémicos transitorios (AIT) dentro de los 6 meses previos, excepto accidente cerebrovascular isquémico agudo actual producido dentro de las últimas 4,5 horas.

En la indicación de accidente cerebrovascular isquémico agudo también aplican las siguientes contraindicaciones:

- Síntomas de ataque isquémico que comenzaron más de 4,5 horas antes del inicio de la infusión o desconocimiento del momento de inicio de los síntomas.

- Síntomas de accidente cerebrovascular isquémico agudo que fueron leves o mejoraron rápidamente antes del inicio de la infusión.
- Accidente cerebrovascular severo según la evaluación clínica (p. ej., NIHSS >25) y/o por estudios de diagnóstico por imágenes adecuados.
- Convulsiones al inicio del accidente cerebrovascular.
- Antecedentes de accidente cerebrovascular o traumatismo de cabeza serio en los últimos 3 meses.
- Combinación de accidente cerebrovascular previo y diabetes mellitus.
- Administración de heparina dentro de las 48 horas previas al inicio del accidente cerebrovascular con tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) elevado en la presentación.
- Recuento de plaquetas inferior a 100.000/mm<sup>3</sup>.
- presión arterial sistólica >185 mmHg o presión arterial diastólica >110 mmHg, o necesidad de manejo agresivo (medicación i.v.) para reducir la presión arterial a estos límites.
- Glucemia <50 mg/dl o >400 mg/dl.
- Niños menores de 16 años (para obtener información sobre niños >16 años, véase la sección Advertencias y precauciones especiales).

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

- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto N.º 2022abr11\_v17 allegado mediante radicado 20221254108
- Información para prescribir N.º v\_17 del 11 de abril de 2022 allegado mediante radicado 20221254108

Nueva dosificación / grupo etario:

Dosis

ACTILYSE® debe ser administrado lo antes posible tras el inicio de los síntomas

Tratamiento trombolítico en el infarto agudo de miocardio

a) Régimen posológico de 90 minutos (acelerado)

para los pacientes con infarto agudo de miocardio en los cuales el tratamiento puede iniciarse dentro de las 6 horas subsiguientes al inicio de los síntomas.

En pacientes con un peso corporal  $\geq 65$  kg:

- 15 mg como bolo intravenoso, seguido inmediatamente de 50 mg como infusión intravenosa durante los primeros 30 minutos, seguida inmediatamente de una infusión intravenosa de
- 35 mg durante 60 minutos, hasta la dosis total máxima de 100 mg.

En pacientes con un peso corporal  $< 65$  kg, la dosis total debe ajustarse en función del peso a

- 15 g como bolo intravenoso, seguido inmediatamente de
- 0,75 mg/kg de peso corporal como infusión intravenosa durante los primeros 30 minutos (máximo 50 mg), seguida inmediatamente de una infusión intravenosa de
- 0,5 mg/kg durante 60 minutos (hasta un máximo de 35 mg).

b) Régimen posológico de 3 horas

para los pacientes con infarto agudo de miocardio en los cuales el tratamiento puede iniciarse dentro de las 6 a 12 horas subsiguientes al inicio de los síntomas.

En pacientes con un peso corporal  $\geq 65$  kg:

- 10 mg como bolo intravenoso, seguido inmediatamente de
- 50 mg como infusión intravenosa durante la primera hora, seguida inmediatamente de una infusión intravenosa de
- 40 mg durante dos horas, hasta alcanzar la dosis total máxima de 100 mg.

En pacientes con un peso corporal  $< 65$  kg:

- 10 mg como bolo intravenoso, seguido inmediatamente de
- una infusión intravenosa durante tres horas hasta alcanzar una dosis total máxima de 1,5 mg/kg de peso corporal.

Tratamiento complementario:

Se recomienda tratamiento antitrombótico complementario de acuerdo con las guías internacionales actuales para el manejo de pacientes con infarto de miocardio con elevación del segmento ST.

Tratamiento trombolítico en la embolia pulmonar masiva aguda con inestabilidad hemodinámica.

En pacientes con un peso corporal  $\geq 65$  kg:

Debe administrarse una dosis total de 100 mg en 2 horas. La mayor experiencia disponible corresponde al siguiente régimen posológico:

- 10 mg como bolo intravenoso durante 1-2 minutos, seguido inmediatamente de

- 90 mg como infusión intravenosa durante 2 horas hasta alcanzar la dosis total máxima de 100 mg.

En pacientes con un peso corporal < 65 kg:

- 10 mg como bolo intravenoso durante 1-2 minutos, seguido inmediatamente de
- una infusión intravenosa durante dos horas hasta alcanzar una dosis total máxima de 1,5 mg/kg de peso corporal.

Tratamiento complementario:

Después del tratamiento con ACTILYSE® debe iniciarse (o reanudarse) el tratamiento con heparina en los casos en que los valores de aPTT sean inferiores al doble del límite superior normal. La infusión debe ajustarse de manera tal de mantener los valores de aPTT entre 50-70 segundos (1,5 a 2,5 veces el valor de referencia).

Tratamiento trombolítico del accidente cerebrovascular isquémico agudo

La dosis total recomendada es de 0,9 mg/kg de peso corporal (máximo de 90 mg). Se debe comenzar con el 10 % de la dosis total en forma de bolo intravenoso inicial, seguido inmediatamente del resto de la dosis total administrada por infusión intravenosa durante 60 minutos.

El tratamiento debe iniciarse a la mayor brevedad posible dentro de las 4,5 horas subsiguientes al inicio de los síntomas. El efecto del tratamiento depende del tiempo; por lo tanto, cuanto antes se inicie el tratamiento, mayores son las probabilidades de un resultado favorable.

<b>Tabla 1. TABLA DE DOSIFICACIÓN PARA EL ACCIDENTE CEREBROVASCULAR ISQUÉMICO AGUDO</b>			
<b>Peso (kg)</b>	<b>Dosis total (mg)</b>	<b>Dosis en bolo (mg)</b>	<b>Dosis de infusión*</b> (mg)
40	36,0	3,6	32,4
42	37,8	3,8	34,0
44	39,6	4,0	35,6
46	41,4	4,1	37,3
48	43,2	4,3	38,9
50	45,0	4,5	40,5
52	46,8	4,7	42,1
54	48,6	4,9	43,7
56	50,4	5,0	45,4

58	52,2	5,2	47,0
60	54,0	5,4	48,6
62	55,8	5,6	50,2
64	57,6	5,8	51,8
66	59,4	5,9	53,5
68	61,2	6,1	55,1
70	63,0	6,3	56,7
72	64,8	6,5	58,3
74	66,6	6,7	59,9
76	68,4	6,8	61,6
78	70,2	7,0	63,2
80	72,0	7,2	64,8
82	73,8	7,4	66,4
84	75,6	7,6	68,0
86	77,4	7,7	69,7
88	79,2	7,9	71,3
90	81,0	8,1	72,9
92	82,8	8,3	74,5
94	84,6	8,5	76,1
96	86,4	8,6	77,8
98	88,2	8,8	79,4
100+	90,0	9,0	81,0
<b>* Administrada en una concentración de 1 mg/mL durante 60 min.</b>			

Tratamiento trombolítico del accidente cerebrovascular isquémico agudo

Tratamiento complementario:

La seguridad y la eficacia de este régimen con la administración concomitante de heparina o inhibidores de la agregación plaquetaria tales como ácido acetilsalicílico durante las primeras 24 horas después de la presentación de los síntomas no han sido suficientemente evaluadas. Por lo tanto, debe evitarse la administración de heparina intravenosa o de inhibidores de la agregación plaquetaria tales como ácido acetilsalicílico en las primeras 24 horas luego del tratamiento con ACTILYSE® debido al mayor riesgo de hemorragia.

Si se requiere heparina para otras indicaciones (p. ej., para la prevención de la trombosis venosa profunda), la dosis no debe superar las 10.000 UI por día, administrada por vía subcutánea.

Vía de administración

La solución reconstituida debe administrarse por vía intravenosa y utilizarse de inmediato.

Página 595 de 727

Acta No. 14 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16



### Instrucciones de manipulación


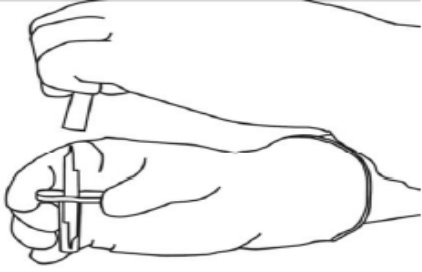
En condiciones de asepsia, el contenido de un vial de ACTILYSE® (50 mg) de polvo seco se disuelve con agua estéril para inyectables conforme a la siguiente tabla, para obtener una concentración final de 1 mg de alteplasa por mL.

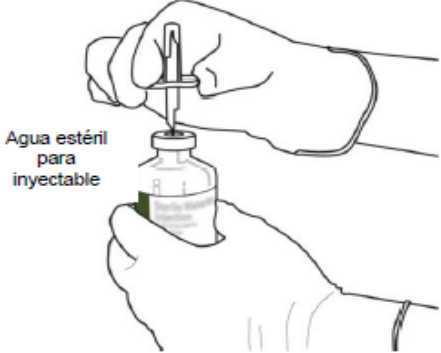

<b>Polvo seco de ACTILYSE®</b>	<b>50 mg</b>
<b>Volumen de agua estéril para inyectables para agregar al polvo seco</b>	<b>50 mL</b>
<b>Concentración final:</b>	<b>1 mg alteplasa/mL</b>

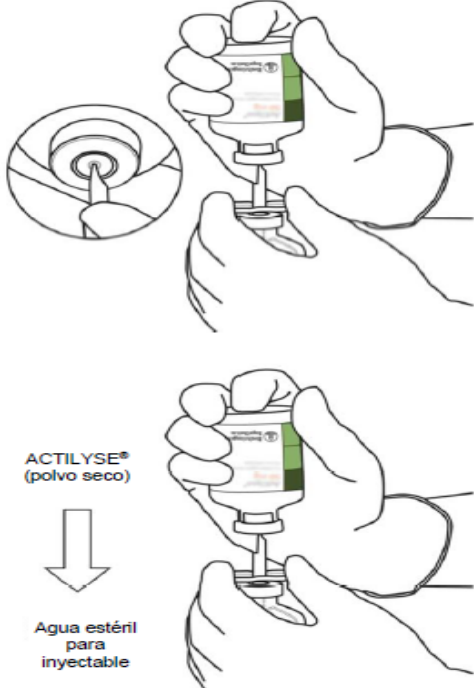
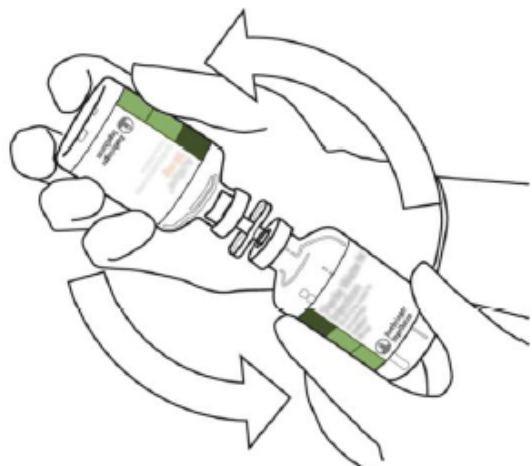
A este fin se incluye una cánula de transferencia para utilizar con la presentación de 50 mg.



Tabla 2. Instrucciones para la reconstitución de ACTILYSE®


<p><b>1</b></p>	<p><b>Reconstituya el medicamento inmediatamente antes de la administración.</b></p>	 <p>The illustration shows two glass vials with white labels and colored caps (one green, one blue). To the right, a syringe is shown inside its protective packaging, which is partially torn.</p>
<p><b>2</b></p>	<p><b>Retire las tapas protectoras de los dos viales que contienen el agua estéril y el polvo seco de ACTILYSE® deslizándolas hacia arriba con el pulgar.</b></p>	 <p>The illustration shows two hands, one holding a vial. The left hand is shown with the thumb pushing up against the blue cap of the vial. The right hand is shown with the thumb pushing up against the green cap of the vial.</p>

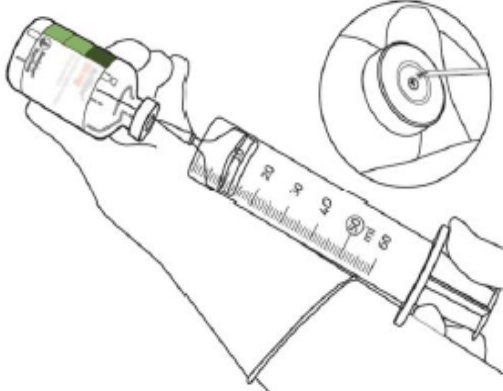
<p><b>3</b></p>	<p><b>Limpie la parte superior de caucho de cada vial con un paño impregnado en alcohol.</b></p>	
<p><b>4</b></p>	<p><b>Retire la cánula de transferencia* de su cubierta.</b></p> <p><b>No desinfecte ni esterilice la cánula de transferencia; es estéril.</b></p> <p><b>Quite una de las tapas.</b></p>	

<p><b>5</b></p>	<p><b>Coloque el vial de agua estéril hacia arriba en una superficie estable. Directamente desde arriba, pinche el centro del tapón de caucho verticalmente con la cánula de transferencia, presionando suave pero firmemente, sin girar.</b></p>	
<p><b>6</b></p>	<p><b>Sostenga constantemente el vial de agua estéril y la cánula de transferencia con una mano, usando las dos aletas laterales. Retire la tapa que queda en la parte superior de la cánula de transferencia.</b></p>	

<p>7</p>	<p><b>Sostenga constantemente el vial de agua estéril y la cánula de transferencia con una mano, usando las dos aletas laterales.</b></p> <p><b>Mantenga el vial con polvo seco de ACTILYSE® en posición vertical encima de la cánula de transferencia y coloque la punta de la cánula de transferencia justo en el centro del tapón.</b></p> <p><b>Presione el vial con el polvo seco contra la cánula de transferencia directamente desde arriba, pinchando el tapón de caucho en forma vertical y suave, pero firmemente sin girar.</b></p>	
<p>8</p>	<p><b>Invierta los dos viales y deje que el agua drene completamente en el polvo seco.</b></p>	

		 <p>Agua estéril para inyectable</p> <p>↓</p> <p>ACTILYSE® (polvo seco)</p>
<p>9</p>	<p><b>Retire el vial de agua vacío junto con la cánula de transferencia.</b></p> <p><b>Ya puede desecharlos.</b></p>	

<p>10</p>	<p><b>Tome el vial con ACTILYSE<sup>®</sup> reconstituido y muévelo ligeramente en forma circular para disolver el polvo que pudiera quedar, pero no lo agite ya que eso produce espuma.</b></p> <p><b>Si hay burbujas, deje reposar la solución durante unos minutos para que desaparezcan.</b></p>	
<p>11</p>	<p><b>La solución reconstituida consiste en 1 mg/mL de ACTILYSE<sup>®</sup>. Debe ser límpida, entre incolora y ligeramente amarillenta, y no debe contener ninguna partícula.</b></p>	

<p><b>12</b></p>	<p><b>Retire solo la cantidad necesaria usando una aguja y una jeringa.</b></p> <p><b>No use el lugar donde pinchó con la cánula de transferencia a fin de evitar filtraciones.</b></p>	
<p><b>13</b></p>	<p><b>Use inmediatamente.</b>  <b>Deseche la solución que no utilice.</b></p>	
<p>(*si el kit incluye una cánula de transferencia. La reconstitución también puede realizarse con una jeringa y una aguja).</p>		

La solución reconstituida de 1 mg/mL puede diluirse adicionalmente con solución estéril para inyectables de cloruro de sodio de 9 mg/mL (al 0,9 %) hasta una concentración mínima de 0,2 mg/mL dado que no puede descartarse que la solución reconstituida presente turbidez.

No se recomienda una dilución adicional de la solución reconstituida de 1 mg/mL con agua estéril para inyectables ni el uso de soluciones de carbohidratos para infusión en general, p. ej., dextrosa, debido a la creciente formación de turbidez de la solución reconstituida.

ACTILYSE® no debe mezclarse con otros fármacos, ni en el mismo vial para infusión ni en la misma vía intravenosa (ni siquiera con heparina).

Precauciones especiales de conservación

Estabilidad química y física durante el uso

Se ha demostrado que la solución reconstituida es estable durante 24 horas a 2-8 °C y durante 8 horas a 30 °C.

Estabilidad microbiológica durante el uso

Desde el punto de vista microbiológico, el producto debe ser utilizado inmediatamente luego de ser reconstituido. De no usarse de inmediato, el tiempo y las condiciones de conservación durante el uso antes de ser administrado son responsabilidad del usuario y, normalmente, no deben superar las 24 horas a 2-8 °C.

## Nuevas contraindicaciones

ACTILYSE® está contraindicado en

- pacientes con hipersensibilidad conocida al principio activo alteplasa o a cualquiera de los excipientes
- casos en que existe un alto riesgo de hemorragia como:
  - trastorno hemorrágico significativo actual o durante los últimos 6 meses, diátesis hemorrágica conocida.
  - pacientes que reciben tratamiento eficaz con anticoagulantes por vía oral (p. ej., warfarina sódica con INR > 1,3).
- antecedentes de daño al sistema nervioso central (p. ej., neoplasia, aneurisma, cirugía intracraneal o de la médula espinal).
- antecedentes, evidencia o sospecha de hemorragia intracraneal, incluida la hemorragia subaracnoidea.
- hipertensión arterial severa no controlada.
- cirugía mayor o traumatismo importante en los últimos 10 días (incluido cualquier traumatismo asociado con el infarto agudo de miocardio actual), traumatismo reciente de cabeza o de cráneo.
- reanimación cardiopulmonar prolongada o traumática (> 2 minutos), parto obstétrico en el transcurso de los últimos 10 días, punción reciente de un vaso sanguíneo no comprimible (p. ej., punción de la vena yugular o subclavia).
- enfermedad hepática grave, incluidas insuficiencia hepática, cirrosis, hipertensión portal (várices esofágicas) y hepatitis activa.
- endocarditis bacteriana, pericarditis.
- pancreatitis aguda.
- enfermedad gastrointestinal ulcerosa documentada durante los últimos 3 meses.
- aneurismas arteriales, malformaciones venosas/arteriales.
- neoplasia con mayor riesgo de sangrado.

En el tratamiento trombolítico del infarto agudo de miocardio también aplican las siguientes contraindicaciones:

- antecedentes de accidente cerebrovascular hemorrágico o accidente cerebrovascular de origen desconocido.
- accidente cerebrovascular isquémico o ataques isquémicos transitorios (AIT) dentro de los 6 meses previos, excepto accidente cerebrovascular isquémico agudo actual producido dentro de las últimas 4,5 horas.

En el tratamiento trombolítico de la embolia pulmonar masiva aguda con inestabilidad hemodinámica también aplican las siguientes contraindicaciones:

- antecedentes de accidente cerebrovascular hemorrágico o accidente cerebrovascular de origen desconocido.
- accidente cerebrovascular isquémico o ataques isquémicos transitorios (AIT) dentro de los 6 meses previos, excepto accidente cerebrovascular isquémico agudo actual producido dentro de las últimas 4,5 horas.

En el tratamiento trombolítico de accidente cerebrovascular isquémico agudo también aplican las siguientes contraindicaciones:

- síntomas de ataque isquémico que comenzaron más de 4,5 horas antes del inicio de la infusión o desconocimiento del momento de inicio de los síntomas.
- síntomas de accidente cerebrovascular isquémico agudo que fueron leves o mejoraron rápidamente antes del inicio de la infusión.
- accidente cerebrovascular grave según la evaluación clínica (p. ej., NIHSS > 25) y/o por estudios de diagnóstico por imágenes adecuados.
- convulsiones al inicio del accidente cerebrovascular.
- antecedentes de accidente cerebrovascular o traumatismo de cabeza serio en los últimos 3 meses.
- combinación de accidente cerebrovascular previo y diabetes mellitus.
- administración de heparina dentro de las 48 horas previas al inicio del accidente cerebrovascular con tiempo de tromboplastina parcial activada (aPTT) elevado al momento de la presentación.
- recuento de plaquetas inferior a 100.000 / mm<sup>3</sup>.
- presión arterial sistólica > 185 mmHg o presión arterial diastólica > 110 mmHg, o necesidad de manejo agresivo (medicación I.V.) para reducir la presión arterial a estos límites.
- glucemia < 50 mg/dL o > 400 mg/dL (< 2,8 mmol/L o > 22,2 mmol/L)
- Niños menores de 16 años (para obtener información sobre niños ≥ 16 años).

#### Nuevas precauciones y advertencias

Debe seleccionarse cuidadosamente la presentación adecuada del producto alteplasa de acuerdo con el uso previsto.

ACTILYSE® debe ser utilizado por médicos con experiencia en la administración de tratamiento trombolítico y con los medios para monitorear esa administración<sup>50</sup>. Al igual que con otros trombolíticos, se recomienda que durante la administración de ACTILYSE® haya disponible medicación y equipo de reanimación estándar en todas las circunstancias.

#### Trazabilidad

A fin de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre comercial y el número de partida del producto administrado deben registrarse claramente en la historia clínica del paciente.

## Hipersensibilidad

Las reacciones de hipersensibilidad mediadas por el sistema inmunitario asociadas a la administración de ACTILYSE® pueden ser causadas por el principio activo alteplasa o cualquiera de los excipientes.

Tras el tratamiento no se ha observado formación sostenida de anticuerpos contra la molécula del activador recombinante del plasminógeno tisular humano. No hay experiencia sistemática con la readministración de ACTILYSE®.

También existe el riesgo de reacciones de hipersensibilidad mediada por un mecanismo no inmunitario.

El angioedema representa la reacción de hipersensibilidad más frecuente informada con ACTILYSE®. Este riesgo puede aumentar en la indicación de accidente cerebrovascular isquémico agudo y/o por el tratamiento concomitante con inhibidores de la ECA. Se debe monitorear a los pacientes tratados por cualquiera de las indicaciones autorizadas a fin de detectar casos de angioedema durante la infusión y hasta las 24 h posteriores.

En el caso de producirse una reacción de hipersensibilidad grave (p. ej. angioedema), debe suspenderse la infusión e iniciarse de inmediato el tratamiento adecuado, que puede incluir la intubación.

## Sangrado

La complicación más común observada durante el tratamiento con ACTILYSE® es el sangrado. El uso concomitante de otros principios activos que afectan la coagulación o la función plaquetaria puede contribuir al sangrado. Como la fibrina es lisada durante el tratamiento con ACTILYSE®, puede presentarse sangrado en lugares de punción reciente. Por lo tanto, el tratamiento trombolítico requiere prestar cuidadosa atención a todos los posibles lugares de sangrado (incluyendo los de inserción de catéteres, punción arterial y venosa, y punción con agujas). El uso de catéteres rígidos, inyecciones intramusculares y todo manejo innecesario del paciente debe ser evitado durante el tratamiento con ACTILYSE®.

En caso de presentarse sangrado grave, en particular hemorragia cerebral, debe interrumpirse el tratamiento fibrinolítico, y la administración concomitante de heparina debe suspenderse inmediatamente. Debe considerarse la administración de protamina si se ha administrado heparina dentro de las 4 horas previas al inicio del sangrado. Puede indicarse el uso racional de productos de transfusión en los pocos pacientes que no respondan a estas medidas conservadoras.

Después de cada administración, debe realizarse una reevaluación clínica y de laboratorio para considerar la necesidad de transfundir crioprecipitado, plasma fresco congelado y plaquetas. Es

deseable alcanzar un nivel de fibrinógeno de 1 g/L con la infusión de crioprecipitado. También debe considerarse el uso de antifibrinolíticos.

No debe administrarse una dosis superior a 100 mg de ACTILYSE® en el infarto agudo de miocardio, así como en la embolia pulmonar, y a 90 mg en el accidente cerebrovascular isquémico agudo<sup>47</sup> porque ha sido asociado con un aumento del sangrado intracraneal.

Al igual que con todos los trombolíticos, el uso del tratamiento con ACTILYSE® tiene que ser evaluado cuidadosamente para balancear los posibles riesgos de sangrado con los beneficios esperados en las siguientes condiciones:

- inyecciones intramusculares recientes o traumatismos menores recientes, como biopsias, punción de vasos mayores, masaje cardíaco para reanimación.
- afecciones en las que existe un riesgo incrementado de hemorragia que no estén mencionadas en las contraindicaciones.
- pacientes que reciben tratamiento anticoagulante oral:

Puede considerarse el uso de ACTILYSE® cuando las pruebas de actividad anticoagulante apropiadas para los productos correspondientes no muestren actividad clínicamente relevante.

Para el tratamiento del infarto agudo de miocardio aplican, además, las siguientes advertencias y precauciones especiales:

- presión arterial sistólica > 160 mmHg.
- edad avanzada, lo cual puede aumentar el riesgo de hemorragia intracerebral. Como el beneficio terapéutico también es positivo en pacientes de edad avanzada, debe evaluarse cuidadosamente la relación riesgo-beneficio.

#### Arritmias

La trombólisis coronaria puede conducir a arritmia asociada con la reperfusión.

Las arritmias por reperfusión pueden producir un paro cardíaco, pueden ser potencialmente mortales y pueden requerir el uso de tratamientos antiarrítmicos convencionales.

#### Antagonistas del receptor de la glicoproteína IIb/IIIa

El uso concomitante de antagonistas del receptor de la GPIIb/IIIa aumenta el riesgo de sangrado.

#### Tromboembolismo

El uso de trombolíticos puede incrementar el riesgo de eventos tromboembólicos en los pacientes con trombos en el lado izquierdo del corazón, p. ej., estenosis mitral o fibrilación auricular.

Para el tratamiento de la embolia pulmonar masiva aguda aplican, además, las siguientes advertencias y precauciones especiales:

- presión arterial sistólica > 160 mmHg.
- edad avanzada, lo cual puede aumentar el riesgo de hemorragia intracerebral. Como el beneficio terapéutico también es positivo en pacientes de edad avanzada, debe evaluarse cuidadosamente la relación riesgo-beneficio.

Para el tratamiento del accidente cerebrovascular isquémico agudo aplican además las siguientes advertencias y precauciones especiales:

El tratamiento debe ser realizado bajo la responsabilidad de un médico entrenado y con experiencia en cuidados neurológicos. Para verificar la indicación a tratar, las medidas de diagnóstico remoto pueden considerarse adecuadas.

### Sangrado

Las hemorragias intracerebrales representan el principal evento adverso (hasta aproximadamente 15 % de los pacientes). Sin embargo, esto no ha evidenciado un aumento en la morbilidad y mortalidad general.

En comparación con otras indicaciones, los pacientes con accidente cerebrovascular isquémico agudo tratados con ACTILYSE® tienen un riesgo considerablemente mayor de hemorragia intracraneal ya que el sangrado se produce principalmente en la región infartada.

Esto aplica especialmente en los siguientes casos:

- todas las situaciones citadas en la sección contraindicaciones y, en general, todas las situaciones que involucran un alto riesgo de hemorragia.
- demora en el inicio del tratamiento.
- los pacientes pretratados con ácido acetilsalicílico (AAS) pueden tener un mayor riesgo de hemorragia intracerebral, particularmente si se demora el tratamiento con ACTILYSE®.
- en comparación con los pacientes más jóvenes, los pacientes de edad avanzada (más de 80 años) pueden tener resultados ligeramente peores independientes del tratamiento y un riesgo incrementado de hemorragia intracerebral cuando son tratados con trombólisis. En general, el índice riesgo-beneficio de la trombólisis en los pacientes de edad avanzada sigue siendo positivo. En los pacientes con accidente cerebrovascular isquémico agudo (ACIA), la trombólisis debe evaluarse en función de la relación riesgo-beneficio en cada caso.

El tratamiento no debe iniciarse más de 4,5 horas después de la aparición de los síntomas puesto que la relación riesgo-beneficio es desfavorable, principalmente debido a lo siguiente:

- los efectos positivos del tratamiento disminuyen con el tiempo.

- particularmente en los pacientes con tratamiento previo con ASA, la tasa de mortalidad se incrementa.
- existe un mayor riesgo de hemorragia sintomática.

#### Monitoreo de la presión arterial

Es necesario monitorear la presión arterial durante la administración del tratamiento y durante las 24 horas posteriores. Se recomienda tratamiento antihipertensivo intravenoso si la presión arterial sistólica es superior a 180 mmHg o la presión arterial diastólica es superior a 105 mmHg.

#### Grupos especiales de pacientes con relación riesgo-beneficio reducida

El beneficio terapéutico se reduce en los pacientes con accidente cerebrovascular previo o con diabetes no controlada. La relación riesgo-beneficio en estos pacientes se considera menos favorable, pero todavía positiva.

Los pacientes con infartos extensos presentan un mayor riesgo de un resultado desfavorable, incluidas hemorragia severa y muerte. En estos pacientes, debe considerarse cuidadosamente la relación riesgo-beneficio.

En los pacientes con accidente cerebrovascular, la probabilidad de un resultado favorable disminuye cuanto mayor es el tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta el tratamiento 59-60, con el aumento de la edad, el aumento de la severidad del accidente cerebrovascular y el aumento de los niveles de glucemia al momento del ingreso, mientras que la probabilidad de discapacidad severa y muerte o sangrado intracraneal sintomático aumenta, independientemente del tratamiento.

#### Edema cerebral

La reperusión del área afectada por la isquemia puede inducir edema cerebral en la zona infartada.

#### Población pediátrica

Por el momento, sólo existe experiencia limitada con el uso de ACTILYSE® en los niños.

En los niños  $\geq 16$  años, el beneficio debe sopesarse cuidadosamente frente a los riesgos para cada paciente en particular.

Después de confirmarse un accidente cerebrovascular isquémico por tromboembolia arterial, los niños  $\geq 16$  años deben ser tratados de acuerdo con la guía de tratamiento para la población adulta (descartando “imitadores del accidente cerebrovascular”)

#### Uso en poblaciones específicas

## Embarazo, lactancia y fertilidad

### Embarazo

Existe una limitada cantidad de datos relativos al uso de ACTILYSE® en mujeres embarazadas.

En los estudios preclínicos realizados con alteplasa en dosis mayores que las utilizadas en seres humanos se observó inmadurez fetal y/o embriotoxicidad, secundaria a la actividad farmacológica conocida del medicamento. La alteplasa no se considera teratogénica .

En los casos de una enfermedad aguda potencialmente mortal, se debe evaluar el beneficio frente al riesgo potencial.

### Lactancia

Se desconoce si la alteplasa se excreta en la leche materna.

Se debe tener precaución cuando se administra ACTILYSE® a una madre lactante y decidir si se debe interrumpir la lactancia durante las primeras 24 horas después de la administración de ACTILYSE®

### Fertilidad

No se cuenta con datos clínicos acerca de los efectos de ACTILYSE® sobre la fertilidad. En los estudios preclínicos con alteplasa no se observaron efectos adversos sobre la fertilidad.

## Nuevas interacciones

### Tratamiento trombolítico en el infarto agudo de miocardio:

No se han realizado estudios formales de interacciones entre ACTILYSE® y los medicamentos administrados comúnmente a pacientes con infarto agudo de miocardio.

### Medicamentos que afectan la coagulación / función plaquetaria:

Los medicamentos que afectan la coagulación o aquellos que alteran la función plaquetaria pueden aumentar el riesgo de sangrado antes, durante o después del tratamiento con ACTILYSE® y deben evitarse en las primeras 24 horas posteriores al tratamiento del accidente cerebrovascular isquémico agudo.

### Inhibidores de la ECA:

El tratamiento concomitante con inhibidores de la ECA puede aumentar el riesgo de sufrir una reacción de hipersensibilidad.

#### Nuevas reacciones adversas

La reacción adversa más frecuente asociada con ACTILYSE® es el sangrado ( $\geq 1:100$  a  $< 1:10$ : sangrados importantes;  $\geq 1:10$ : cualquier hemorragia) que provoca una disminución en los valores de hematocrito y/o hemoglobina. Puede producirse hemorragia en cualquier lugar o cavidad corporal, y puede resultar en situaciones de riesgo para la vida, discapacidad permanente o muerte.

El tipo de sangrado asociado con el tratamiento trombolítico puede dividirse en dos grandes categorías:

- sangrado superficial, normalmente proveniente de los lugares de punción o de vasos sanguíneos dañados.
- sangrados internos en cualquier lugar o cavidad corporal.

Con la hemorragia intracraneal pueden presentarse síntomas neurológicos asociados tales como somnolencia, afasia, hemiparesia y convulsiones.

La cantidad de pacientes tratados en los estudios clínicos en las indicaciones de embolia pulmonar masiva aguda y accidente cerebrovascular isquémico agudo (dentro de la ventana de tiempo de 0 - 4,5 horas) fue muy reducida en comparación con la cantidad de pacientes del estudio de infarto agudo de miocardio. Por lo tanto, las pequeñas diferencias numéricas observadas en comparación con el número de infartos agudos de miocardio fueron presumiblemente atribuibles a lo reducido del tamaño de la muestra. Excepto por la hemorragia intracraneal como efecto secundario en la indicación de accidente cerebrovascular isquémico agudo y de las arritmias por reperfusión en la indicación de infarto agudo de miocardio, no existe ninguna razón médica para suponer que el perfil cuali-cuantitativo de efectos secundarios de ACTILYSE® en las indicaciones de embolia pulmonar masiva aguda y accidente cerebrovascular isquémico agudo difiere del perfil de este producto en la indicación de infarto agudo de miocardio.

#### Lista de reacciones adversas

##### Trastornos del sistema inmunitario

reacciones anafilactoides, generalmente leves, pero que en casos aislados pueden ser potencialmente mortales.

Pueden presentarse como

- exantema
- urticaria

- broncoespasmo
- angioedema
- hipotensión
- shock o cualquier otro síntoma asociado con hipersensibilidad

#### Trastornos del sistema nervioso

##### hemorragias intracraneales, como

- hemorragia cerebral
- hematoma cerebral
- ACV hemorrágico
- transformación hemorrágica de ACV
- hematoma intracraneal
- hemorragia subaracnoidea

#### Trastornos oculares hemorragia ocular<sup>65</sup> Trastornos cardíacos hemorragia pericárdica

##### En el tratamiento trombolítico del infarto agudo de miocardio:

##### arritmias por reperfusión, como

- arritmia
- extrasístoles
- fibrilación auricular
- bradicardia
- taquicardia
- arritmia ventricular
- fibrilación ventricular
- la taquicardia ventricular se relaciona estrechamente con el tiempo de tratamiento con ACTILYSE®

#### Trastornos vasculares

- hemorragia, como hematoma
- embolia<sup>67-70</sup> que puede llevar a las consecuencias correspondientes en los órganos afectados
- sangrado de órganos parenquimatosos, como
- hemorragia hepática

#### Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

##### hemorragia del aparato respiratorio, como

- hemorragia faríngea
- hemoptisis
- epistaxis
- hemorragia pulmonar

#### Trastornos gastrointestinales

- hemorragias gastrointestinales, como
- hemorragia gástrica
- hemorragia de ulcera gástrica
- hemorragia rectal
- hematemesis
- melena
- hemorragia bucal
- sangrado gingival
- hemorragia retroperitoneal, como hematoma retroperitoneal
- náuseas
- vómitos

Las náuseas y los vómitos también pueden producirse como síntomas de un infarto de miocardio.

#### Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo equimosis

#### Trastornos renales y urinarios

#### hemorragia urogenital, como

- hematuria
- hemorragia del aparato urinario

#### Trastornos generales y afecciones del lugar de la administración:

#### hemorragia en el lugar de la inyección, hemorragia en el lugar de la punción, como

- hematoma en el sitio de inserción del catéter
- hemorragia en el sitio de inserción del catéter

#### Exploraciones complementarias:

disminución de la presión arterial  
aumento en la temperatura corporal

#### Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos:

embolia grasa\*, que puede llevar a las consecuencias correspondientes en los órganos afectados

\* El evento de embolia grasa no fue observado en la población del estudio clínico, sino que se detectó en informes espontáneos.

Procedimientos médicos y quirúrgicos:

Transfusión

Sobredosis

Síntomas

Si se excede la dosis máxima recomendada, aumenta el riesgo de sangrado intracraneal

A pesar de la relativa especificidad por la fibrina, puede producirse una reducción clínicamente significativa de los niveles de fibrinógeno y otros componentes involucrados en la coagulación sanguínea luego de una sobredosis.

Tratamiento

En la mayoría de los casos, es suficiente con aguardar la regeneración fisiológica de estos factores luego de finalizado el tratamiento con ACTILYSE®. Si, a pesar de ello, se produjera un sangrado severo, se recomienda la infusión de plasma fresco congelado o de sangre fresca y, en el caso de ser necesario, pueden administrarse antifibrinolíticos sintéticos

**CONCEPTO:** Revisada la información allegada la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante radicado 20221254108 se solicita aprobación de la modificación de dosificación, contraindicaciones, precauciones y advertencias, reacciones adversas e interacciones, así como la aprobación de IPP versión 2022abr11\_v17 e inserto versión v\_17 del 11 de abril de 2022 allegado mediante radicado 20221254108 para el medicamento ACTILYSE® 50 mg cuyo principio activo es Alteplase (Activador tisular del Plasminogeno Humano Recombinante). La Sala encuentra que las modificaciones en posología consiste en mejoras editoriales y precisión del tiempo de duración de infusión, así mismo, las modificaciones en contraindicaciones, precauciones y advertencias son aclaratorias y no modifican la esencia de la información. Con base en lo anterior la Sala recomienda aprobar la solicitud del interesado:

- **Modificación de dosificación / grupo etario**
- **Modificación de contraindicaciones**
- **Modificación de precauciones y advertencias**

Página 614 de 727

Acta No. 14 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación de interacciones**
- **Inserto N.º 2022abr11\_v17 allegado mediante radicado 20221254108**
- **Información para prescribir N.º v\_17 del 11 de abril de 2022 allegado mediante radicado 20221254108**

#### **Nueva dosificación / grupo etario:**

##### **Dosis**

**ACTILYSE® debe ser administrado lo antes posible tras el inicio de los síntomas**

##### **Tratamiento trombolítico en el infarto agudo de miocardio**

###### **a) Régimen posológico de 90 minutos (acelerado)**

**para los pacientes con infarto agudo de miocardio en los cuales el tratamiento puede iniciarse dentro de las 6 horas subsiguientes al inicio de los síntomas.**

###### **En pacientes con un peso corporal $\geq 65$ kg:**

- **15 mg como bolo intravenoso, seguido inmediatamente de 50 mg como infusión intravenosa durante los primeros 30 minutos, seguida inmediatamente de una infusión intravenosa de**
- **35 mg durante 60 minutos, hasta la dosis total máxima de 100 mg.**

###### **En pacientes con un peso corporal $< 65$ kg, la dosis total debe ajustarse en función del peso a**

- **15 g como bolo intravenoso, seguido inmediatamente de**
- **0,75 mg/kg de peso corporal como infusión intravenosa durante los primeros 30 minutos (máximo 50 mg), seguida inmediatamente de una infusión intravenosa de**
- **0,5 mg/kg durante 60 minutos (hasta un máximo de 35 mg).**

###### **b) Régimen posológico de 3 horas**

**para los pacientes con infarto agudo de miocardio en los cuales el tratamiento puede iniciarse dentro de las 6 a 12 horas subsiguientes al inicio de los síntomas.**

###### **En pacientes con un peso corporal $\geq 65$ kg:**

- **10 mg como bolo intravenoso, seguido inmediatamente de**
- **50 mg como infusión intravenosa durante la primera hora, seguida inmediatamente de una infusión intravenosa de**
- **40 mg durante dos horas, hasta alcanzar la dosis total máxima de 100 mg.**

###### **En pacientes con un peso corporal $< 65$ kg:**

- 10 mg como bolo intravenoso, seguido inmediatamente de
- una infusión intravenosa durante tres horas hasta alcanzar una dosis total máxima de 1,5 mg/kg de peso corporal.

#### Tratamiento complementario:

Se recomienda tratamiento antitrombótico complementario de acuerdo con las guías internacionales actuales para el manejo de pacientes con infarto de miocardio con elevación del segmento ST.

Tratamiento trombolítico en la embolia pulmonar masiva aguda con inestabilidad hemodinámica.

En pacientes con un peso corporal  $\geq 65$  kg:

Debe administrarse una dosis total de 100 mg en 2 horas. La mayor experiencia disponible corresponde al siguiente régimen posológico:

- 10 mg como bolo intravenoso durante 1-2 minutos, seguido inmediatamente de
- 90 mg como infusión intravenosa durante 2 horas hasta alcanzar la dosis total máxima de 100 mg.

En pacientes con un peso corporal  $< 65$  kg:

- 10 mg como bolo intravenoso durante 1-2 minutos, seguido inmediatamente de
- una infusión intravenosa durante dos horas hasta alcanzar una dosis total máxima de 1,5 mg/kg de peso corporal.

#### Tratamiento complementario:

Después del tratamiento con ACTILYSE® debe iniciarse (o reanudarse) el tratamiento con heparina en los casos en que los valores de aPTT sean inferiores al doble del límite superior normal. La infusión debe ajustarse de manera tal de mantener los valores de aPTT entre 50-70 segundos (1,5 a 2,5 veces el valor de referencia).

#### Tratamiento trombolítico del accidente cerebrovascular isquémico agudo

La dosis total recomendada es de 0,9 mg/kg de peso corporal (máximo de 90 mg). Se debe comenzar con el 10 % de la dosis total en forma de bolo intravenoso inicial, seguido inmediatamente del resto de la dosis total administrada por infusión intravenosa durante 60 minutos.

El tratamiento debe iniciarse a la mayor brevedad posible dentro de las 4,5 horas subsiguientes al inicio de los síntomas. El efecto del tratamiento depende del tiempo; por lo tanto, cuanto antes se inicie el tratamiento, mayores son las probabilidades de un resultado favorable.

<b>Tabla 1. TABLA DE DOSIFICACIÓN PARA EL ACCIDENTE CEREBROVASCULAR ISQUÉMICO AGUDO</b>			
<b>Peso (kg)</b>	<b>Dosis total (mg)</b>	<b>Dosis en bolo (mg)</b>	<b>Dosis de infusión*</b> (mg)
40	36,0	3,6	32,4
42	37,8	3,8	34,0
44	39,6	4,0	35,6
46	41,4	4,1	37,3
48	43,2	4,3	38,9
50	45,0	4,5	40,5
52	46,8	4,7	42,1
54	48,6	4,9	43,7
56	50,4	5,0	45,4

58	52,2	5,2	47,0
60	54,0	5,4	48,6
62	55,8	5,6	50,2
64	57,6	5,8	51,8
66	59,4	5,9	53,5
68	61,2	6,1	55,1
70	63,0	6,3	56,7
72	64,8	6,5	58,3
74	66,6	6,7	59,9
76	68,4	6,8	61,6
78	70,2	7,0	63,2
80	72,0	7,2	64,8
82	73,8	7,4	66,4
84	75,6	7,6	68,0
86	77,4	7,7	69,7
88	79,2	7,9	71,3
90	81,0	8,1	72,9
92	82,8	8,3	74,5
94	84,6	8,5	76,1
96	86,4	8,6	77,8
98	88,2	8,8	79,4
100+	90,0	9,0	81,0

**\* Administrada en una concentración de 1 mg/mL durante 60 min.**

### Tratamiento trombolítico del accidente cerebrovascular isquémico agudo

#### Tratamiento complementario:

La seguridad y la eficacia de este régimen con la administración concomitante de heparina o inhibidores de la agregación plaquetaria tales como ácido acetilsalicílico durante las primeras 24 horas después de la presentación de los síntomas no han sido suficientemente evaluadas. Por lo tanto, debe evitarse la administración de heparina intravenosa o de inhibidores de la agregación plaquetaria tales como ácido acetilsalicílico en las primeras 24 horas luego del tratamiento con ACTILYSE® debido al mayor riesgo de hemorragia.

Si se requiere heparina para otras indicaciones (p. ej., para la prevención de la trombosis venosa profunda), la dosis no debe superar las 10.000 UI por día, administrada por vía subcutánea.

#### Vía de administración

La solución reconstituida debe administrarse por vía intravenosa y utilizarse de inmediato.



#### Instrucciones de manipulación


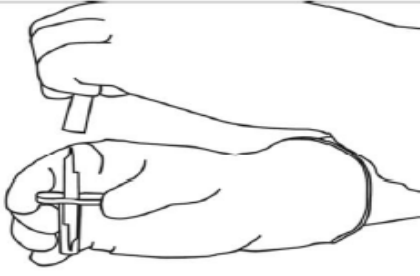
En condiciones de asepsia, el contenido de un vial de ACTILYSE® (50 mg) de polvo seco se disuelve con agua estéril para inyectables conforme a la siguiente tabla, para obtener una concentración final de 1 mg de alteplasa por mL.

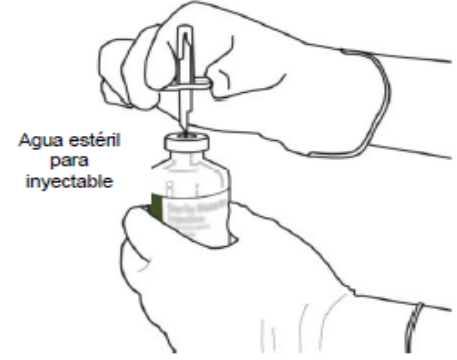
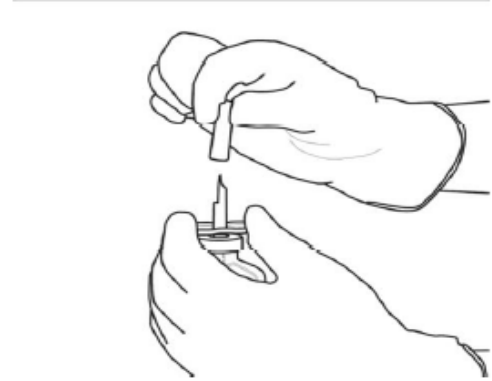
Polvo seco de ACTILYSE®	50 mg
Volumen de agua estéril para inyectables para agregar al polvo seco	50 mL
Concentración final:	1 mg alteplasa/mL

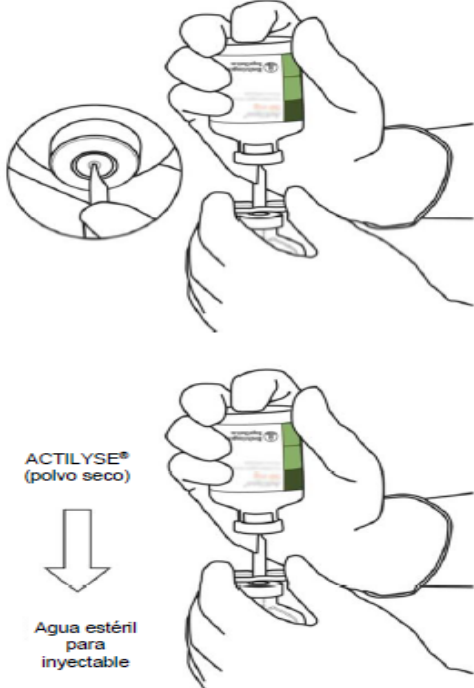
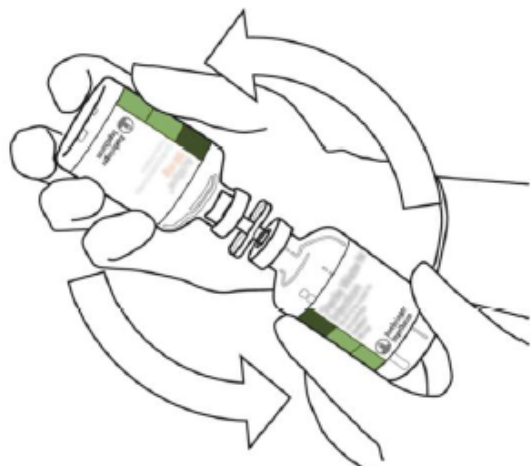
A este fin se incluye una cánula de transferencia para utilizar con la presentación de 50 mg.

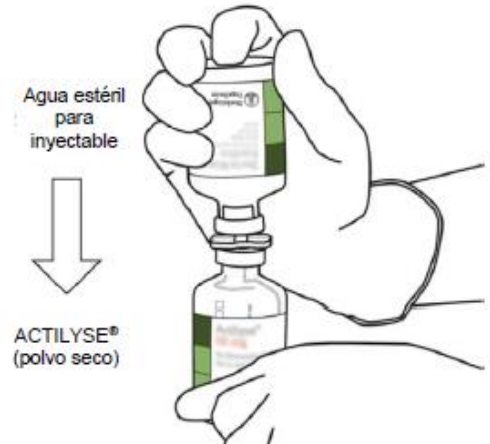

Tabla 2. Instrucciones para la reconstitución de ACTILYSE®


<p><b>1</b></p>	<p><b>Reconstituya el medicamento inmediatamente antes de la administración.</b></p>	 <p>The illustration shows two glass vials with white labels and colored caps (one green, one blue). To the right, a syringe is shown inside its protective packaging, which is partially torn.</p>
<p><b>2</b></p>	<p><b>Retire las tapas protectoras de los dos viales que contienen el agua estéril y el polvo seco de ACTILYSE® deslizándolas hacia arriba con el pulgar.</b></p>	 <p>The illustration shows two hands, one holding a vial. The left hand is shown with the thumb sliding the blue cap upwards. The right hand is shown with the thumb sliding the green cap upwards.</p>

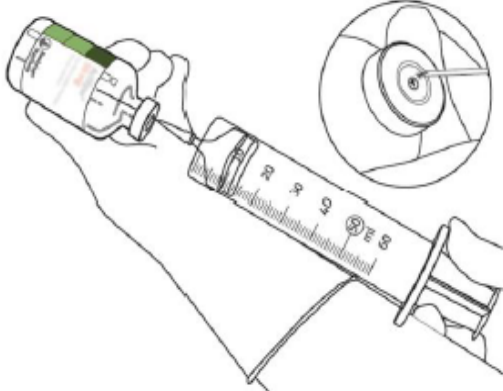
<p><b>3</b></p>	<p><b>Limpie la parte superior de caucho de cada vial con un paño impregnado en alcohol.</b></p>	
<p><b>4</b></p>	<p><b>Retire la cánula de transferencia* de su cubierta.</b></p> <p><b>No desinfecte ni esterilice la cánula de transferencia; es estéril.</b></p> <p><b>Quite una de las tapas.</b></p>	

<p><b>5</b></p>	<p><b>Coloque el vial de agua estéril hacia arriba en una superficie estable. Directamente desde arriba, pinche el centro del tapón de caucho verticalmente con la cánula de transferencia, presionando suave pero firmemente, sin girar.</b></p>	 <p>Agua estéril para inyectable</p>
<p><b>6</b></p>	<p><b>Sostenga constantemente el vial de agua estéril y la cánula de transferencia con una mano, usando las dos aletas laterales. Retire la tapa que queda en la parte superior de la cánula de transferencia.</b></p>	

<p>7</p>	<p><b>Sostenga constantemente el vial de agua estéril y la cánula de transferencia con una mano, usando las dos aletas laterales.</b></p> <p><b>Mantenga el vial con polvo seco de ACTILYSE® en posición vertical encima de la cánula de transferencia y coloque la punta de la cánula de transferencia justo en el centro del tapón.</b></p> <p><b>Presione el vial con el polvo seco contra la cánula de transferencia directamente desde arriba, pinchando el tapón de caucho en forma vertical y suave, pero firmemente sin girar.</b></p>	
<p>8</p>	<p><b>Invierta los dos viales y deje que el agua drene completamente en el polvo seco.</b></p>	

		
<p>9</p>	<p><b>Retire el vial de agua vacío junto con la cánula de transferencia.</b></p> <p><b>Ya puede desecharlos.</b></p>	

<p>10</p>	<p><b>Tome el vial con ACTILYSE<sup>®</sup> reconstituido y muévelo ligeramente en forma circular para disolver el polvo que pudiera quedar, pero no lo agite ya que eso produce espuma.</b></p> <p><b>Si hay burbujas, deje reposar la solución durante unos minutos para que desaparezcan.</b></p>	
<p>11</p>	<p><b>La solución reconstituida consiste en 1 mg/mL de ACTILYSE<sup>®</sup>. Debe ser límpida, entre incolora y ligeramente amarillenta, y no debe contener ninguna partícula.</b></p>	

12	<p><b>Retire solo la cantidad necesaria usando una aguja y una jeringa.</b></p> <p><b>No use el lugar donde pinchó con la cánula de transferencia a fin de evitar filtraciones.</b></p>	
13	<p><b>Use inmediatamente.</b></p> <p><b>Deseche la solución que no utilice.</b></p>	
<p>(*si el kit incluye una cánula de transferencia. La reconstitución también puede realizarse con una jeringa y una aguja).</p>		

La solución reconstituida de 1 mg/mL puede diluirse adicionalmente con solución estéril para inyectables de cloruro de sodio de 9 mg/mL (al 0,9 %) hasta una concentración mínima de 0,2 mg/mL dado que no puede descartarse que la solución reconstituida presente turbidez.

No se recomienda una dilución adicional de la solución reconstituida de 1 mg/mL con agua estéril para inyectables ni el uso de soluciones de carbohidratos para infusión en general, p. ej., dextrosa, debido a la creciente formación de turbidez de la solución reconstituida.

**ACTILYSE® no debe mezclarse con otros fármacos, ni en el mismo vial para infusión ni en la misma vía intravenosa (ni siquiera con heparina).**

**Precauciones especiales de conservación**

**Estabilidad química y física durante el uso**

Se ha demostrado que la solución reconstituida es estable durante 24 horas a 2-8 °C y durante 8 horas a 30 °C.

**Estabilidad microbiológica durante el uso**

Desde el punto de vista microbiológico, el producto debe ser utilizado inmediatamente luego de ser reconstituido. De no usarse de inmediato, el tiempo y las condiciones de

conservación durante el uso antes de ser administrado son responsabilidad del usuario y, normalmente, no deben superar las 24 horas a 2-8 °C.

#### Nuevas contraindicaciones

#### ACTILYSE® está contraindicado en

- **pacientes con hipersensibilidad conocida al principio activo alteplasa o a cualquiera de los excipientes**
- **casos en que existe un alto riesgo de hemorragia como:**
  - **trastorno hemorrágico significativo actual o durante los últimos 6 meses, diátesis hemorrágica conocida.**
  - **pacientes que reciben tratamiento eficaz con anticoagulantes por vía oral (p. ej., warfarina sódica con INR > 1,3).**
- **antecedentes de daño al sistema nervioso central (p. ej., neoplasia, aneurisma, cirugía intracraneal o de la médula espinal).**
- **antecedentes, evidencia o sospecha de hemorragia intracraneal, incluida la hemorragia subaracnoidea.**
- **hipertensión arterial severa no controlada.**
- **cirugía mayor o traumatismo importante en los últimos 10 días (incluido cualquier traumatismo asociado con el infarto agudo de miocardio actual), traumatismo reciente de cabeza o de cráneo.**
- **reanimación cardiopulmonar prolongada o traumática (> 2 minutos), parto obstétrico en el transcurso de los últimos 10 días, punción reciente de un vaso sanguíneo no comprimible (p. ej., punción de la vena yugular o subclavia).**
- **enfermedad hepática grave, incluidas insuficiencia hepática, cirrosis, hipertensión portal (várices esofágicas) y hepatitis activa.**
- **endocarditis bacteriana, pericarditis.**
- **pancreatitis aguda.**
- **enfermedad gastrointestinal ulcerosa documentada durante los últimos 3 meses.**
- **aneurismas arteriales, malformaciones venosas/arteriales.**
- **neoplasia con mayor riesgo de sangrado.**

En el tratamiento trombolítico del infarto agudo de miocardio también aplican las siguientes contraindicaciones:

- **antecedentes de accidente cerebrovascular hemorrágico o accidente cerebrovascular de origen desconocido.**
- **accidente cerebrovascular isquémico o ataques isquémicos transitorios (AIT) dentro de los 6 meses previos, excepto accidente cerebrovascular isquémico agudo actual producido dentro de las últimas 4,5 horas.**

En el tratamiento trombolítico de la embolia pulmonar masiva aguda con inestabilidad hemodinámica también aplican las siguientes contraindicaciones:

- antecedentes de accidente cerebrovascular hemorrágico o accidente cerebrovascular de origen desconocido.
- accidente cerebrovascular isquémico o ataques isquémicos transitorios (AIT) dentro de los 6 meses previos, excepto accidente cerebrovascular isquémico agudo actual producido dentro de las últimas 4,5 horas.

En el tratamiento trombolítico de accidente cerebrovascular isquémico agudo también aplican las siguientes contraindicaciones:

- síntomas de ataque isquémico que comenzaron más de 4,5 horas antes del inicio de la infusión o desconocimiento del momento de inicio de los síntomas.
- síntomas de accidente cerebrovascular isquémico agudo que fueron leves o mejoraron rápidamente antes del inicio de la infusión.
- accidente cerebrovascular grave según la evaluación clínica (p. ej., NIHSS > 25) y/o por estudios de diagnóstico por imágenes adecuados.
- convulsiones al inicio del accidente cerebrovascular.
- antecedentes de accidente cerebrovascular o traumatismo de cabeza serio en los últimos 3 meses.
- combinación de accidente cerebrovascular previo y diabetes mellitus.
- administración de heparina dentro de las 48 horas previas al inicio del accidente cerebrovascular con tiempo de tromboplastina parcial activada (aPTT) elevado al momento de la presentación.
- recuento de plaquetas inferior a 100.000 / mm<sup>3</sup>.
- presión arterial sistólica > 185 mmHg o presión arterial diastólica > 110 mmHg, o necesidad de manejo agresivo (medicación I.V.) para reducir la presión arterial a estos límites.
- glucemia < 50 mg/dL o > 400 mg/dL (< 2,8 mmol/L o > 22,2 mmol/L)
- Niños menores de 16 años (para obtener información sobre niños ≥ 16 años).

### Nuevas precauciones y advertencias

Debe seleccionarse cuidadosamente la presentación adecuada del producto alteplasa de acuerdo con el uso previsto.

**ACTILYSE®** debe ser utilizado por médicos con experiencia en la administración de tratamiento trombolítico y con los medios para monitorear esa administración<sup>50</sup>. Al igual que con otros trombolíticos, se recomienda que durante la administración de **ACTILYSE®** haya disponible medicación y equipo de reanimación estándar en todas las circunstancias.

## Trazabilidad

A fin de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre comercial y el número de partida del producto administrado deben registrarse claramente en la historia clínica del paciente.

## Hipersensibilidad

Las reacciones de hipersensibilidad mediadas por el sistema inmunitario asociadas a la administración de ACTILYSE® pueden ser causadas por el principio activo alteplasa o cualquiera de los excipientes.

Tras el tratamiento no se ha observado formación sostenida de anticuerpos contra la molécula del activador recombinante del plasminógeno tisular humano. No hay experiencia sistemática con la readministración de ACTILYSE®.

También existe el riesgo de reacciones de hipersensibilidad mediada por un mecanismo no inmunitario.

El angioedema representa la reacción de hipersensibilidad más frecuente informada con ACTILYSE®. Este riesgo puede aumentar en la indicación de accidente cerebrovascular isquémico agudo y/o por el tratamiento concomitante con inhibidores de la ECA. Se debe monitorear a los pacientes tratados por cualquiera de las indicaciones autorizadas a fin de detectar casos de angioedema durante la infusión y hasta las 24 h posteriores.

En el caso de producirse una reacción de hipersensibilidad grave (p. ej. angioedema), debe suspenderse la infusión e iniciarse de inmediato el tratamiento adecuado, que puede incluir la intubación.

## Sangrado

La complicación más común observada durante el tratamiento con ACTILYSE® es el sangrado. El uso concomitante de otros principios activos que afectan la coagulación o la función plaquetaria puede contribuir al sangrado. Como la fibrina es lisada durante el tratamiento con ACTILYSE®, puede presentarse sangrado en lugares de punción reciente. Por lo tanto, el tratamiento trombolítico requiere prestar cuidadosa atención a todos los posibles lugares de sangrado (incluyendo los de inserción de catéteres, punción arterial y venosa, y punción con agujas). El uso de catéteres rígidos, inyecciones intramusculares y todo manejo innecesario del paciente debe ser evitado durante el tratamiento con ACTILYSE®.

En caso de presentarse sangrado grave, en particular hemorragia cerebral, debe interrumpirse el tratamiento fibrinolítico, y la administración concomitante de heparina debe suspenderse inmediatamente. Debe considerarse la administración de protamina si

se ha administrado heparina dentro de las 4 horas previas al inicio del sangrado. Puede indicarse el uso racional de productos de transfusión en los pocos pacientes que no respondan a estas medidas conservadoras.

Después de cada administración, debe realizarse una reevaluación clínica y de laboratorio para considerar la necesidad de transfundir crioprecipitado, plasma fresco congelado y plaquetas. Es deseable alcanzar un nivel de fibrinógeno de 1 g/L con la infusión de crioprecipitado. También debe considerarse el uso de antifibrinolíticos.

No debe administrarse una dosis superior a 100 mg de ACTILYSE® en el infarto agudo de miocardio, así como en la embolia pulmonar, y a 90 mg en el accidente cerebrovascular isquémico agudo<sup>47</sup> porque ha sido asociado con un aumento del sangrado intracraneal.

Al igual que con todos los trombolíticos, el uso del tratamiento con ACTILYSE® tiene que ser evaluado cuidadosamente para balancear los posibles riesgos de sangrado con los beneficios esperados en las siguientes condiciones:

- inyecciones intramusculares recientes o traumatismos menores recientes, como biopsias, punción de vasos mayores, masaje cardíaco para reanimación.
- afecciones en las que existe un riesgo incrementado de hemorragia que no estén mencionadas en las contraindicaciones.
- pacientes que reciben tratamiento anticoagulante oral:

Puede considerarse el uso de ACTILYSE® cuando las pruebas de actividad anticoagulante apropiadas para los productos correspondientes no muestren actividad clínicamente relevante.

Para el tratamiento del infarto agudo de miocardio aplican, además, las siguientes advertencias y precauciones especiales:

- presión arterial sistólica > 160 mmHg.
- edad avanzada, lo cual puede aumentar el riesgo de hemorragia intracerebral. Como el beneficio terapéutico también es positivo en pacientes de edad avanzada, debe evaluarse cuidadosamente la relación riesgo-beneficio.

### Arritmias

La trombólisis coronaria puede conducir a arritmia asociada con la reperfusión.

Las arritmias por reperfusión pueden producir un paro cardíaco, pueden ser potencialmente mortales y pueden requerir el uso de tratamientos antiarrítmicos convencionales.

### Antagonistas del receptor de la glicoproteína IIb/IIIa

El uso concomitante de antagonistas del receptor de la GPIIb/IIIa aumenta el riesgo de sangrado.

### **Tromboembolismo**

El uso de trombolíticos puede incrementar el riesgo de eventos tromboembólicos en los pacientes con trombos en el lado izquierdo del corazón, p. ej., estenosis mitral o fibrilación auricular.

Para el tratamiento de la embolia pulmonar masiva aguda aplican, además, las siguientes advertencias y precauciones especiales:

- presión arterial sistólica > 160 mmHg.
- edad avanzada, lo cual puede aumentar el riesgo de hemorragia intracerebral. Como el beneficio terapéutico también es positivo en pacientes de edad avanzada, debe evaluarse cuidadosamente la relación riesgo-beneficio.

Para el tratamiento del accidente cerebrovascular isquémico agudo aplican además las siguientes advertencias y precauciones especiales:

El tratamiento debe ser realizado bajo la responsabilidad de un médico entrenado y con experiencia en cuidados neurológicos. Para verificar la indicación a tratar, las medidas de diagnóstico remoto pueden considerarse adecuadas.

### **Sangrado**

Las hemorragias intracerebrales representan el principal evento adverso (hasta aproximadamente 15 % de los pacientes). Sin embargo, esto no ha evidenciado un aumento en la morbilidad y mortalidad general.

En comparación con otras indicaciones, los pacientes con accidente cerebrovascular isquémico agudo tratados con ACTILYSE® tienen un riesgo considerablemente mayor de hemorragia intracraneal ya que el sangrado se produce principalmente en la región infartada.

Esto aplica especialmente en los siguientes casos:

- todas las situaciones citadas en la sección contraindicaciones y, en general, todas las situaciones que involucran un alto riesgo de hemorragia.
- demora en el inicio del tratamiento.
- los pacientes pretratados con ácido acetilsalicílico (AAS) pueden tener un mayor riesgo de hemorragia intracerebral, particularmente si se demora el tratamiento con ACTILYSE®.

- en comparación con los pacientes más jóvenes, los pacientes de edad avanzada (más de 80 años) pueden tener resultados ligeramente peores independientes del tratamiento y un riesgo incrementado de hemorragia intracerebral cuando son tratados con trombólisis. En general, el índice riesgo-beneficio de la trombólisis en los pacientes de edad avanzada sigue siendo positivo. En los pacientes con accidente cerebrovascular isquémico agudo (ACIA), la trombólisis debe evaluarse en función de la relación riesgo-beneficio en cada caso.

El tratamiento no debe iniciarse más de 4,5 horas después de la aparición de los síntomas puesto que la relación riesgo-beneficio es desfavorable, principalmente debido a lo siguiente:

- los efectos positivos del tratamiento disminuyen con el tiempo.
- particularmente en los pacientes con tratamiento previo con ASA, la tasa de mortalidad se incrementa.
- existe un mayor riesgo de hemorragia sintomática.

#### Monitoreo de la presión arterial

Es necesario monitorear la presión arterial durante la administración del tratamiento y durante las 24 horas posteriores. Se recomienda tratamiento antihipertensivo intravenoso si la presión arterial sistólica es superior a 180 mmHg o la presión arterial diastólica es superior a 105 mmHg.

#### Grupos especiales de pacientes con relación riesgo-beneficio reducida

El beneficio terapéutico se reduce en los pacientes con accidente cerebrovascular previo o con diabetes no controlada. La relación riesgo-beneficio en estos pacientes se considera menos favorable, pero todavía positiva.

Los pacientes con infartos extensos presentan un mayor riesgo de un resultado desfavorable, incluidas hemorragia severa y muerte. En estos pacientes, debe considerarse cuidadosamente la relación riesgo-beneficio.

En los pacientes con accidente cerebrovascular, la probabilidad de un resultado favorable disminuye cuanto mayor es el tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta el tratamiento 59-60, con el aumento de la edad, el aumento de la severidad del accidente cerebrovascular y el aumento de los niveles de glucemia al momento del ingreso, mientras que la probabilidad de discapacidad severa y muerte o sangrado intracraneal sintomático aumenta, independientemente del tratamiento.

#### Edema cerebral

La reperfusión del área afectada por la isquemia puede inducir edema cerebral en la zona infartada.

## **Población pediátrica**

**Por el momento, sólo existe experiencia limitada con el uso de ACTILYSE® en los niños.**

**En los niños  $\geq 16$  años, el beneficio debe sopesarse cuidadosamente frente a los riesgos para cada paciente en particular.**

**Después de confirmarse un accidente cerebrovascular isquémico por tromboembolia arterial, los niños  $\geq 16$  años deben ser tratados de acuerdo con la guía de tratamiento para la población adulta (descartando “imitadores del accidente cerebrovascular”)**

## **Uso en poblaciones específicas**

### **Embarazo, lactancia y fertilidad**

#### **Embarazo**

**Existe una limitada cantidad de datos relativos al uso de ACTILYSE® en mujeres embarazadas.**

**En los estudios preclínicos realizados con alteplasa en dosis mayores que las utilizadas en seres humanos se observó inmadurez fetal y/o embriotoxicidad, secundaria a la actividad farmacológica conocida del medicamento. La alteplasa no se considera teratogénica .**

**En los casos de una enfermedad aguda potencialmente mortal, se debe evaluar el beneficio frente al riesgo potencial.**

#### **Lactancia**

**Se desconoce si la alteplasa se excreta en la leche materna.**

**Se debe tener precaución cuando se administra ACTILYSE® a una madre lactante y decidir si se debe interrumpir la lactancia durante las primeras 24 horas después de la administración de ACTILYSE®**

#### **Fertilidad**

**No se cuenta con datos clínicos acerca de los efectos de ACTILYSE® sobre la fertilidad. En los estudios preclínicos con alteplasa no se observaron efectos adversos sobre la fertilidad.**

## Nuevas interacciones

### Tratamiento trombolítico en el infarto agudo de miocardio:

No se han realizado estudios formales de interacciones entre ACTILYSE® y los medicamentos administrados comúnmente a pacientes con infarto agudo de miocardio.

### Medicamentos que afectan la coagulación / función plaquetaria:

Los medicamentos que afectan la coagulación o aquellos que alteran la función plaquetaria pueden aumentar el riesgo de sangrado antes, durante o después del tratamiento con ACTILYSE® y deben evitarse en las primeras 24 horas posteriores al tratamiento del accidente cerebrovascular isquémico agudo.

### Inhibidores de la ECA:

El tratamiento concomitante con inhibidores de la ECA puede aumentar el riesgo de sufrir una reacción de hipersensibilidad.

## Nuevas reacciones adversas

La reacción adversa más frecuente asociada con ACTILYSE® es el sangrado ( $\geq 1:100$  a  $< 1:10$ : sangrados importantes;  $\geq 1:10$ : cualquier hemorragia) que provoca una disminución en los valores de hematocrito y/o hemoglobina. Puede producirse hemorragia en cualquier lugar o cavidad corporal, y puede resultar en situaciones de riesgo para la vida, discapacidad permanente o muerte.

El tipo de sangrado asociado con el tratamiento trombolítico puede dividirse en dos grandes categorías:

- sangrado superficial, normalmente proveniente de los lugares de punción o de vasos sanguíneos dañados.
- sangrados internos en cualquier lugar o cavidad corporal.

Con la hemorragia intracraneal pueden presentarse síntomas neurológicos asociados tales como somnolencia, afasia, hemiparesia y convulsiones.

La cantidad de pacientes tratados en los estudios clínicos en las indicaciones de embolia pulmonar masiva aguda y accidente cerebrovascular isquémico agudo (dentro de la ventana de tiempo de 0 - 4,5 horas) fue muy reducida en comparación con la cantidad de pacientes del estudio de infarto agudo de miocardio. Por lo tanto, las pequeñas diferencias numéricas observadas en comparación con el número de infartos agudos de miocardio fueron presumiblemente atribuibles a lo reducido del tamaño de la muestra.

**Excepto por la hemorragia intracraneal como efecto secundario en la indicación de accidente cerebrovascular isquémico agudo y de las arritmias por reperfusión en la indicación de infarto agudo de miocardio, no existe ninguna razón médica para suponer que el perfil cuali-cuantitativo de efectos secundarios de ACTILYSE® en las indicaciones de embolia pulmonar masiva aguda y accidente cerebrovascular isquémico agudo difiere del perfil de este producto en la indicación de infarto agudo de miocardio.**

#### **Lista de reacciones adversas**

##### **Trastornos del sistema inmunitario**

**reacciones anafilactoides, generalmente leves, pero que en casos aislados pueden ser potencialmente mortales.**

##### **Pueden presentarse como**

- **exantema**
- **urticaria**
- **broncoespasmo**
- **angioedema**
- **hipotensión**
- **shock o cualquier otro síntoma asociado con hipersensibilidad**

##### **Trastornos del sistema nervioso**

##### **hemorragias intracraneales, como**

- **hemorragia cerebral**
- **hematoma cerebral**
- **ACV hemorrágico**
- **transformación hemorrágica de ACV**
- **hematoma intracraneal**
- **hemorragia subaracnoidea**

##### **Trastornos oculares hemorragia ocular<sup>65</sup> Trastornos cardíacos hemorragia pericárdica**

##### **En el tratamiento trombolítico del infarto agudo de miocardio:**

##### **arritmias por reperfusión, como**

- **arritmia**
- **extrasístoles**
- **fibrilación auricular**
- **bradicardia**
- **taquicardia**

- **arritmia ventricular**
- **fibrilación ventricular**
- **la taquicardia ventricular se relaciona estrechamente con el tiempo de tratamiento con ACTILYSE®**

#### **Trastornos vasculares**

- **hemorragia, como hematoma**
- **embolia67-70 que puede llevar a las consecuencias correspondientes en los órganos afectados**
- **sangrado de órganos parenquimatosos, como**
- **hemorragia hepática**

#### **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos**

##### **hemorragia del aparato respiratorio, como**

- **hemorragia faríngea**
- **hemoptisis**
- **epistaxis**
- **hemorragia pulmonar**

#### **Trastornos gastrointestinales**

- **hemorragias gastrointestinales, como**
- **hemorragia gástrica**
- **hemorragia de ulcera gástrica**
- **hemorragia rectal**
- **hematemesis**
- **melena**
- **hemorragia bucal**
- **sangrado gingival**
- **hemorragia retroperitoneal, como hematoma retroperitoneal**
- **náuseas**
- **vómitos**

**Las náuseas y los vómitos también pueden producirse como síntomas de un infarto de miocardio.**

#### **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo equimosis**

#### **Trastornos renales y urinarios**

hemorragia urogenital, como

- hematuria
- hemorragia del aparato urinario

Trastornos generales y afecciones del lugar de la administración:

hemorragia en el lugar de la inyección, hemorragia en el lugar de la punción, como

- hematoma en el sitio de inserción del catéter
- hemorragia en el sitio de inserción del catéter

Exploraciones complementarias:

disminución de la presión arterial  
aumento en la temperatura corporal

Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos:

embolia grasa\*, que puede llevar a las consecuencias correspondientes en los órganos afectados

\* El evento de embolia grasa no fue observado en la población del estudio clínico, sino que se detectó en informes espontáneos.

Procedimientos médicos y quirúrgicos:

Transfusión

Sobredosis

Síntomas

Si se excede la dosis máxima recomendada, aumenta el riesgo de sangrado intracraneal

A pesar de la relativa especificidad por la fibrina, puede producirse una reducción clínicamente significativa de los niveles de fibrinógeno y otros componentes involucrados en la coagulación sanguínea luego de una sobredosis.

Tratamiento

En la mayoría de los casos, es suficiente con aguardar la regeneración fisiológica de estos factores luego de finalizado el tratamiento con ACTILYSE®. Si, a pesar de ello, se

Página 637 de 727

**produjera un sangrado severo, se recomienda la infusión de plasma fresco congelado o de sangre fresca y, en el caso de ser necesario, pueden administrarse antifibrinolíticos sintéticos**

### 3.5.3 OBIZUR®

Expediente : 20078765  
Radicado : 20221260119  
Fecha : 13/12/2022  
Interesado : Baxalta Colombia S.A.S.

Composición:

Cada mL contiene 500 IU de Susoctocog alfa

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Tratamiento de episodios de sangrado en pacientes con hemofilia A adquirida

Contraindicaciones: (Del Registro)

Hipersensibilidad al principio activo, a la proteína de hámster o a alguno de los excipientes.

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

- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Inserto e IPP Version 12 allegado mediante radicado 20221260119

Nuevas contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo, a la proteína de hámster o a alguno de los excipientes.
- Hemofilia A congénita con inhibidor (CHAWI)

Nueva dosificación / grupo etario:

## Posología y forma de administración

Un médico con experiencia en el tratamiento de la hemofilia debe supervisar el tratamiento con OBIZUR.

## Monitorización del tratamiento

El medicamento solo se puede administrar a los pacientes hospitalizados. Requiere supervisión clínica del estado hemorrágico del paciente.

Durante el transcurso del tratamiento, se aconseja determinar adecuadamente los niveles de factor VIII como ayuda para decidir la dosis a administrar y la frecuencia de repetición de las perfusiones. Los diferentes pacientes pueden presentar distintas respuestas al factor VIII, con diferentes semividas y recuperaciones. Es posible que sea necesario ajustar la dosis basada en el peso corporal para los pacientes cuyo peso sea inferior o superior al normal.

Concretamente, en el caso de intervenciones quirúrgicas mayores, es indispensable una monitorización del tratamiento sustitutivo mediante un análisis de la coagulación (actividad plasmática del factor VIII).

Cuando se utilice un ensayo de coagulación de una etapa basado en el tiempo de la tromboplastina in vitro (TTPa) para determinar la actividad del factor VIII en las muestras de sangre de los pacientes, los resultados de la actividad plasmática del factor VIII pueden verse afectados significativamente tanto por el tipo de reactivo de TTPa como por el estándar de referencia empleado en el ensayo. También puede haber discrepancias significativas entre los resultados de los ensayos obtenidos mediante el ensayo de coagulación de una etapa basado en el TTPa y el ensayo cromogénico de acuerdo con Ph. Eur. Esto es particularmente importante cuando se cambia el laboratorio y/o los reactivos utilizados en el ensayo.

## Posología

La dosis, la frecuencia y la duración del tratamiento con OBIZUR dependen de la localización, la extensión y la gravedad del episodio hemorrágico, la actividad del factor VIII a alcanzar y el estado clínico del paciente.

El número de unidades de factor VIII administradas se expresa en Unidades (U), que se obtienen a partir de un patrón interno calibrado con el patrón vigente de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para los productos de factor VIII.

Una Unidad (U) de actividad de factor VIII es equivalente a la cantidad de factor VIII existente en un ml de plasma humano normal.

La dosis inicial recomendada es de 200 U por kilogramo de peso corporal administradas mediante inyección intravenosa .

La dosis inicial de OBIZUR necesaria para un paciente se calcula mediante la siguiente fórmula:

$[Dosis\ inicial\ (U/kg) \div concentración\ del\ medicamento\ (U/vial)] \times peso\ corporal\ (kg) = número\ de\ viales$

por ejemplo, el número de viales para la dosis inicial en un paciente de 70 kg se calculará de la forma siguiente:

$[200\ U/kg \div 500\ U/vial] \times 70\ kg = 28\ viales$

Se debe vigilar la actividad de factor VIII y el estado clínico 30 minutos después de la primera inyección y 3 horas después de la administración de OBIZUR.

Se debe vigilar la actividad de factor VIII inmediatamente antes y 30 minutos después de las administraciones siguientes y consultar la tabla que figura a continuación para ver las concentraciones mínimas de factor VIII a alcanzar recomendadas.

Se recomienda utilizar el ensayo de coagulación de una etapa para el factor VIII, ya que ha sido el empleado para determinar la potencia de OBIZUR y la tasa de recuperación media.

La dosis y la frecuencia de la administración se deben basar en los resultados de la actividad de factor VIII (que se debe mantener dentro de los límites recomendados) y en la respuesta clínica obtenida.

Si la prueba de anticuerpos anti-rpFVIII es negativa al inicio del estudio, se puede usar una dosis inferior a las 200 U/kg recomendadas como dosis de tratamiento inicial. La respuesta clínica debe controlarse de cerca, ya que las dosis inferiores a 200 U/kg se han asociado con una falta de eficacia.

Los datos sobre eficacia y seguridad en pacientes con hemofilia adquirida son limitados.

Fase inicial

Tipo de sangrado	Actividad mínima de factor VIII a alcanzar (unidades por dl o % de lo normal)	Dosis inicial (unidades por kg)	Dosis siguientes	Frecuencia y duración de las dosis siguientes
Sangrado leve a moderado de la musculatura superficial/sin afectación neurovascular y sangrado articular	> 50 %	200	Ajuste las dosis siguientes en función de la respuesta clínica y para mantener la actividad mínima a alcanzar de factor VIII	Administre las dosis a intervalos de entre 4 y 12 horas; la frecuencia se puede ajustar en función de la respuesta clínica y la actividad de factor VIII cuantificada
Sangrado abundante de moderado a grave intramuscular, retroperitoneal, gastrointestinal, intracraneal	> 80 %			

#### Fase de cese del sangrado

Cuando el sangrado comience a remitir (normalmente en las 24 primeras horas), continúe administrando OBIZUR en la dosis necesaria para mantener la actividad mínima de factor VIII en un 30-40 % hasta que el sangrado cese por completo. La actividad máxima de factor VIII en sangre no debe superar el 200 %.

La duración del tratamiento depende del juicio clínico.

#### Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de OBIZUR en niños y adolescentes menores de 18 años con hemofilia adquirida. No se dispone de datos.

#### Forma de administración

Vía intravenosa.

El volumen total de OBIZUR reconstituido se debe administrar a una velocidad de entre 1 y 2 ml por minuto.

Para consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante radicado 20221260119 se solicita Modificación de contraindicaciones, Modificación de dosificación / grupo etario e Inserto e IPP Version 12 allegado mediante radicado 20221260119 para OBIZUR® Susoctocog alfa 500 IU/mL polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable.

**La Sala recomienda aprobar:**

- **Modificación de contraindicaciones**
- **Modificación de dosificación / grupo etario**
- **Inserto e IPP Version 12 allegado mediante radicado 20221260119**

**Nuevas contraindicaciones**

- **Hipersensibilidad al principio activo, a la proteína de hámster o a alguno de los excipientes.**
- **Hemofilia A congénita con inhibidor (CHAWI)**

**Nueva dosificación / grupo etario:**

**Posología y forma de administración**

**Un médico con experiencia en el tratamiento de la hemofilia debe supervisar el tratamiento con OBIZUR.**

**Monitorización del tratamiento**

**El medicamento solo se puede administrar a los pacientes hospitalizados. Requiere supervisión clínica del estado hemorrágico del paciente.**

**Durante el transcurso del tratamiento, se aconseja determinar adecuadamente los niveles de factor VIII como ayuda para decidir la dosis a administrar y la frecuencia de repetición de las perfusiones. Los diferentes pacientes pueden presentar distintas respuestas al factor VIII, con diferentes semividas y recuperaciones. Es posible que sea necesario ajustar la dosis basada en el peso corporal para los pacientes cuyo peso sea inferior o superior al normal.**

**Concretamente, en el caso de intervenciones quirúrgicas mayores, es indispensable una monitorización del tratamiento sustitutivo mediante un análisis de la coagulación (actividad plasmática del factor VIII).**

**Cuando se utilice un ensayo de coagulación de una etapa basado en el tiempo de la**

Página 642 de 727

tromboplastina in vitro (TTPa) para determinar la actividad del factor VIII en las muestras de sangre de los pacientes, los resultados de la actividad plasmática del factor VIII pueden verse afectados significativamente tanto por el tipo de reactivo de TTPa como por el estándar de referencia empleado en el ensayo. También puede haber discrepancias significativas entre los resultados de los ensayos obtenidos mediante el ensayo de coagulación de una etapa basado en el TTPa y el ensayo cromogénico de acuerdo con Ph. Eur. Esto es particularmente importante cuando se cambia el laboratorio y/o los reactivos utilizados en el ensayo.

### Posología

La dosis, la frecuencia y la duración del tratamiento con OBIZUR dependen de la localización, la extensión y la gravedad del episodio hemorrágico, la actividad del factor VIII a alcanzar y el estado clínico del paciente.

El número de unidades de factor VIII administradas se expresa en Unidades (U), que se obtienen a partir de un patrón interno calibrado con el patrón vigente de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para los productos de factor VIII.

Una Unidad (U) de actividad de factor VIII es equivalente a la cantidad de factor VIII existente en un ml de plasma humano normal.

La dosis inicial recomendada es de 200 U por kilogramo de peso corporal administradas mediante inyección intravenosa .

La dosis inicial de OBIZUR necesaria para un paciente se calcula mediante la siguiente fórmula:

$$[\text{Dosis inicial (U/kg)} \div \text{concentración del medicamento (U/vial)}] \times \text{peso corporal (kg)} = \text{número de viales}$$

por ejemplo, el número de viales para la dosis inicial en un paciente de 70 kg se calculará de la forma siguiente:

$$[200 \text{ U/kg} \div 500 \text{ U/vial}] \times 70 \text{ kg} = 28 \text{ viales}$$

Se debe vigilar la actividad de factor VIII y el estado clínico 30 minutos después de la primera inyección y 3 horas después de la administración de OBIZUR.

Se debe vigilar la actividad de factor VIII inmediatamente antes y 30 minutos después de las administraciones siguientes y consultar la tabla que figura a continuación para ver las concentraciones mínimas de factor VIII a alcanzar recomendadas.

Se recomienda utilizar el ensayo de coagulación de una etapa para el factor VIII, ya que ha sido el empleado para determinar la potencia de OBIZUR y la tasa de recuperación media.

La dosis y la frecuencia de la administración se deben basar en los resultados de la actividad de factor VIII (que se debe mantener dentro de los límites recomendados) y en la respuesta clínica obtenida.

Si la prueba de anticuerpos anti-rpFVIII es negativa al inicio del estudio, se puede usar una dosis inferior a las 200 U/kg recomendadas como dosis de tratamiento inicial. La respuesta clínica debe controlarse de cerca, ya que las dosis inferiores a 200 U/kg se han asociado con una falta de eficacia.

Los datos sobre eficacia y seguridad en pacientes con hemofilia adquirida son limitados.

### Fase inicial

Tipo de sangrado	Actividad mínima de factor VIII a alcanzar (unidades por dl o % de lo normal)	Dosis inicial (unidades por kg)	Dosis siguientes	Frecuencia y duración de las dosis siguientes
Sangrado leve a moderado de la musculatura superficial/sin afectación neurovascular y sangrado articular	> 50 %	200	Ajuste las dosis siguientes en función de la respuesta clínica y para mantener la actividad mínima a alcanzar de factor VIII	Administre las dosis a intervalos de entre 4 y 12 horas; la frecuencia se puede ajustar en función de la respuesta clínica y la actividad de factor VIII cuantificada
Sangrado abundante de moderado a grave intramuscular, retroperitoneal, gastrointestinal, intracraneal	> 80 %			

### Fase de cese del sangrado

Cuando el sangrado comience a remitir (normalmente en las 24 primeras horas), continúe administrando OBIZUR en la dosis necesaria para mantener la actividad mínima de factor VIII en un 30-40 % hasta que el sangrado cese por completo. La actividad máxima de factor VIII en sangre no debe superar el 200 %.

La duración del tratamiento depende del juicio clínico.

### **Población pediátrica**

**No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de OBIZUR en niños y adolescentes menores de 18 años con hemofilia adquirida. No se dispone de datos.**

### **Forma de administración**

**Vía intravenosa.**

**El volumen total de OBIZUR reconstituido se debe administrar a una velocidad de entre 1 y 2 ml por minuto.**

**Para consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración.**

### **3.5.4 KEYTRUDA® 100 mg**

Expediente : 20085509  
Radicado : 20221262444  
Fecha : 14/12/2022  
Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S

Composición:

Cada vial por 4 mL contiene 100 mg de Pembrolizumab

Forma farmacéutica: Solución para infusión

Indicaciones: (Del Registro)

Melanoma

Keytruda (pembrolizumab) está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma no reseccable 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 reseccable, de células escamosas de cabeza y cuello recurrente (HNSCC) que expresan PD-L1 [puntuación positiva combinada (CPS)  $\geq 1$ ] 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 reseccable y cuyos tumores expresan pd-l1 [puntuación positiva combinada (CPS)  $\geq 1$ ] 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)  $\geq 10$ ] 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 irreseccable o metastásico en adultos cuyos tumores expresen PD-L1 con una CPS  $\geq 10$

#### 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 reseccable 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 reseccable o metastásico cuyos tumores expresan PD-L1 [puntuación positiva combinada (CPS)  $\geq 10$ ] 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  $\geq 1$ .

#### Contraindicaciones: (Del Registro)

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

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

- Modificación de dosificación / grupo etario

- Modificación de reacciones adversas
- Inseto e IPPP versión 082022A fecha de revisión 29-noviembre-2022 allegado mediante radicado 20221262444

Nueva dosificación / grupo etario:

Dosis y administración

General

Selección de Pacientes

Si está especificado en la indicación, seleccione a los pacientes para recibir el tratamiento con KEYTRUDA con base en la presencia de expresión positiva de PD-L1.

Seleccionar a los pacientes para el tratamiento con KEYTRUDA® con base en el estatus del tumor de elevada inestabilidad de microsatélites (MSI-H) o reparación deficiente de errores del emparejamiento (dMMR) en CRC no reseccable o metastásico.

Dosis Recomendada

KEYTRUDA es administrado como una infusión intravenosa durante 30 minutos.

La dosis recomendada de KEYTRUDA en adultos es:

- 200 mg cada 3 semanas ó
- 400 mg cada 6 semanas

Para el uso en combinación, ver la información para prescribir de las terapias concomitantes. Al administrar KEYTRUDA como parte de una combinación con quimioterapia intravenosa, KEYTRUDA debe administrarse primero.

Para los pacientes con RCC tratados con KEYTRUDA en combinación con axitinib, consulte la información para prescribir con respecto a la dosis de axitinib. Cuando se usa en combinación con KEYTRUDA, puede considerarse el escalamiento de la dosis de axitinib por encima de la dosis inicial de 5 mg a intervalos de seis semanas o más.

Para pacientes con RCC tratados con KEYTRUDA en combinación con lenvatinib, la dosis inicial recomendada de lenvatinib es de 20 mg por vía oral una vez al día hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Los pacientes deben ser tratados con KEYTRUDA hasta la progresión de la enfermedad o presencia de toxicidad inaceptable. Se han observado respuestas atípicas (es decir, un aumento

Página 648 de 727

Acta No. 14 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

inicial y transitorio en el tamaño del tumor o nuevas lesiones pequeñas dentro de los primeros meses, seguidas de contracción del tumor). Los pacientes clínicamente estables, con evidencia inicial de progresión de la enfermedad, deben permanecer en tratamiento hasta que se confirme la progresión de la enfermedad.

Para el tratamiento adyuvante de melanoma, KEYTRUDA debe ser administrado hasta por un año o hasta la recaída de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

#### Modificaciones de la dosis

No se recomiendan reducciones de dosis de KEYTRUDA. Suspender o discontinuar KEYTRUDA para manejar las reacciones adversas como se describe en la Tabla 1.

Tabla 1: Modificaciones de Dosis Recomendadas

Reacciones Adversas	Severidad	Modificación de la dosis
Neumonitis Inmunomediada	Moderada (Grado 2)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4) o moderada recurrente (Grado 2)	Descontinuar permanentemente
Colitis Inmunomediada	Moderada o grave (Grados 2 o 3)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Que amenaza la vida (Grado 4) o grave recurrente (Grado 3)	Descontinuar permanentemente
Nefritis Inmunomediada	Moderada (Grado 2)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4)	Descontinuar permanentemente

Endocrinopatías Inmunomediadas	Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*  Para pacientes con endocrinopatía grave (Grado 3) o que amenaza la vida (Grado 4) que mejora a Grado 2 o menor y es controlada con reemplazo hormonal, puede considerarse la continuación de KEYTRUDA®.
Hepatitis inmunomediada  Para las elevaciones de enzimas hepáticas en pacientes con RCC tratados con terapia de combinación con axitinib, consulte las guías de dosificación que se encuentran a continuación de esta tabla	Aspartato aminotransferasa (AST) o alanina aminotransferasa (ALT) >3 a 5 veces el límite superior normal (LSN) o bilirrubina total >1.5 a 3 veces el LSN	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	AST o ALT >5 veces el LSN o bilirrubina total >3 veces el LSN	Descontinuar permanentemente
	Para pacientes con metástasis hepáticas que inician tratamiento con elevación moderada (Grado 2) de AST o ALT, si AST o ALT incrementa $\geq 50\%$ con relación a su valor basal y dura $\geq 1$ semana	Descontinuar permanentemente

Reacciones cutáneas inmunomediadas o síndrome de Stevens-Johnson (SJS, por sus siglas en inglés) o necrólisis epidérmica tóxica (TEN, por sus siglas en inglés)	Reacciones cutáneas graves (Grado 3) o sospecha de SJS o de TEN	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Reacciones cutáneas graves (Grado 4) o SJS o TEN confirmados	Descontinuar permanentemente
Otras reacciones adversas inmunomediadas	Con base en la gravedad y tipo de reacción (Grado 2 o Grado 3)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Miocarditis, encefalitis, o síndrome de Guillain-Barré graves o que amenazan la vida (Grados 3 o 4)	Descontinuar permanentemente
	Que amenaza la vida (Grado 4) o grave recurrente (Grado 3)	Descontinuar permanentemente
Reacciones relacionadas con la infusión	Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4)	Descontinuar permanentemente

Nota: los grados de toxicidad están de acuerdo con los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer, Versión 4.0 (NCI CTCAE v.4)

\* Si la dosis de los corticosteroides no puede ser reducida a  $\leq 10$  mg de prednisona o equivalente por día dentro de 12 semanas o la toxicidad relacionada con el tratamiento no se resuelve a Grados 0-1 dentro de 12 semanas después de la última dosis de KEYTRUDA®, entonces KEYTRUDA® debe descontinuar permanentemente.

En pacientes con cHL, con toxicidad hematológica Grado 4, debe suspenderse KEYTRUDA® hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1.

En pacientes con RCC tratados con KEYTRUDA en combinación con axitinib:

- Si la ALT o la AST se incrementan  $\geq 3$  veces el LSN pero  $< 10$  veces el LSN sin bilirrubina total concurrente  $\geq 2$  veces el LSN, suspender tanto KEYTRUDA como axitinib hasta que estas reacciones adversas se recuperen hasta los Grados 0-1. Considerar la posibilidad de un tratamiento con corticosteroides. Considerar la reexposición del paciente con uno solo de los medicamentos o una reexposición secuencial con ambos medicamentos después de la recuperación. Si va a haber una reexposición de axitinib, considerar la reducción de la dosis según la información de prescripción de axitinib.
- Si ALT o AST se incrementan  $\geq 10$  veces el LSN o  $> 3$  veces el LSN con una bilirrubina total concurrente  $\geq 2$  veces el LSN, descontinuar permanentemente tanto KEYTRUDA como axitinib y considerar la terapia con corticosteroides.

Cuando se administre KEYTRUDA en combinación con lenvatinib, interrumpir uno o ambos o reducir la dosis o descontinuar lenvatinib para manejar las reacciones adversas según corresponda. No se recomiendan reducciones de dosis para KEYTRUDA.

Para obtener recomendaciones para el manejo de las reacciones adversas de lenvatinib, consulte la información para prescribir de lenvatinib. Las reducciones de dosis recomendadas para lenvatinib cuando se usa para tratar el RCC se muestran en la Tabla 2. Para información sobre la mediana de la dosis y la mediana de la duración a la exposición de lenvatinib en RCC, ver Sección 9 Estudios clínicos, Carcinoma de Células Renales.

Tabla 2: Reducciones de Dosis Recomendadas de Lenvatinib para las Reacciones Adversas

Indicación	Dosis Inicial	Primera Reducción de Dosis a	Segunda Reducción de Dosis a	Tercera Reducción de Dosis a
RCC	20 mg oral una vez al día	14 mg una vez al día	10 mg una vez al día	8 mg una vez al día

#### Modificaciones de Dosis de Lenvatinib para Insuficiencia Renal Grave

La dosis recomendada de lenvatinib para pacientes con RCC e insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina inferior a 30 mL/min calculado mediante la ecuación de Cockcroft-Gault utilizando el peso corporal real) es de 10 mg por vía oral una vez al día. Para información adicional sobre la toxicidad renal con lenvatinib, consulte la información para prescribir de lenvatinib.

#### Modificaciones de Dosis de Lenvatinib para Insuficiencia Hepática Grave

La dosis recomendada de lenvatinib para pacientes con RCC e insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C) es de 10 mg por vía oral una vez al día. Para información adicional sobre hepatotoxicidad con lenvatinib, consulte la información para prescribir de lenvatinib.

#### Preparación y Administración:

- Proteger de la luz. No congelar. No agitar.
- Espere a que el vial de KEYTRUDA alcance la temperatura ambiente.
- Antes de la dilución, la solución del vial del líquido puede mantenerse sin refrigerar (a temperatura de 25° C o menor) hasta por 24 horas.
- Los medicamentos parenterales deben ser inspeccionados visualmente para detectar partículas extrañas y decoloración antes de su administración. KEYTRUDA es una solución transparente a ligeramente opalescente, incolora a ligeramente amarilla. Desechar el vial si se observan partículas.
- Retirar el volumen requerido hasta 4 mL (100 mg) de KEYTRUDA y transferir a una bolsa intravenosa que contenga cloruro de sodio al 0.9% o glucosa (dextrosa) al 5%, para preparar

Página 652 de 727

Acta No. 14 de 2023 SEMNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

una solución diluida con una concentración final que oscile de 1 a 10 mg/mL. Mezclar la solución diluida invirtiendo suavemente.

- No congelar la solución para infusión.
- El producto no contiene conservantes. El producto diluido debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, las soluciones diluidas de KEYTRUDA se pueden conservar a temperatura ambiente por un periodo acumulativo de hasta 6 horas. Las soluciones diluidas de KEYTRUDA también se pueden conservar en refrigeración a una temperatura entre 2°C y 8°C; sin embargo, el tiempo total desde la dilución de KEYTRUDA hasta terminar la infusión no debe exceder 96 horas. Si se refrigera, permita que los viales y/o bolsas IV alcancen la temperatura ambiente antes de utilizarlos.
- Se pueden ver partículas proteicas translúcidas a blancas en la solución diluida. Administrar la solución para infusión por vía intravenosa durante 30 minutos, utilizando un filtro de 0.2 a 5 µm, estéril, no pirógeno, de baja unión a proteínas, conectado en línea o añadido.
- No administrar concomitantemente otros medicamentos a través de la misma línea de infusión.
- Desechar cualquier porción no utilizada del vial.

#### Pacientes Pediátricos

No se ha establecido todavía la seguridad, y eficacia de KEYTRUDA en niños menores de 18 años de edad.

#### Pacientes Geriátricos

No se reportaron diferencias generales, en la seguridad o eficacia, entre pacientes de edad avanzada (65 años y más) y pacientes más jóvenes (menos de 65 años). No es necesario ajustar la dosis en esta población.

#### Insuficiencia Renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. KEYTRUDA no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia renal grave.

#### Insuficiencia Hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. KEYTRUDA no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave.

#### Nuevas reacciones adversas

Página 653 de 727

Acta No. 14 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

## Experiencia en los Estudios Clínicos

La seguridad de KEYTRUDA® se evaluó en 2799 pacientes en estudios controlados y no controlados. La mediana de duración del tratamiento fue de 4.2 meses (rango 1 día a 30.4 meses) incluyendo 1153 pacientes tratados durante seis meses o más y 600 pacientes tratados durante un año o más. KEYTRUDA® fue descontinuado por reacciones adversas relacionadas con el tratamiento en el 5% de los pacientes. Ocurrieron eventos adversos serios (EAS) relacionados al tratamiento reportados hasta 90 días después de la última dosis en el 10% de los pacientes que recibieron KEYTRUDA®. De estos EAS relacionados con el tratamiento, los más comunes fueron neumonitis, colitis, diarrea y pirexia.

## Reacciones adversas inmunomediadas

Las reacciones adversas inmunomediadas se presentan con base en 2799 pacientes con melanoma y NSCLC. El perfil de seguridad fue generalmente similar para los pacientes con melanoma y NSCLC. La Tabla 3 presenta la incidencia de las reacciones adversas inmunomediadas de acuerdo al Grado que ocurrieron en pacientes que recibieron KEYTRUDA®

Tabla 3: Reacciones Adversas Inmunomediadas

Reacción Adversa	KEYTRUDA® 2 mg/Kg cada 3 semanas o 10 mg/Kg cada 2 o 3 semanas n=2799				
	Todos los grados (%)	Grado 2 (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Grado 5 (%)
Hipotiroidismo*	8.5	6.2	0.1	0	0
Hipertiroidismo	3.4	0.8	0.1	0	0
Neumonitis†	3.4	1.3	0.9	0.3	0.1
Colitis	1.7	0.4	1.1	<0.1	0
Insuficiencia Suprarrenal	0.8	0.3	0.3	<0.1	0
Hepatitis	0.7	0.1	0.4	<0.1	0
Hipofisitis	0.6	0.2	0.3	<0.1	0
Nefritis‡	0.3	0.1	0.1	<0.1	0
Diabetes Mellitus Tipo 1	0.2	<0.1	0.1	0.1	0

\* En estudios individuales de pacientes con HNSCC tratados con KEYTRUDA® como monoterapia (n=909) la incidencia de hipotiroidismo fue de 16.1% (todos los Grados) con 0.3% de Grado 3. En pacientes con HNSCC tratados con KEYTRUDA® en combinación con quimioterapia de platino y 5-FU (n=276), la incidencia de hipotiroidismo fue de 15.2%, todos los casos fueron Grados 1 o 2. En pacientes con cHL (n=389) la incidencia de hipotiroidismo fue de 17%, todos los casos fueron de Grado 1 o 2.

† En pacientes con cHL tratados con KEYTRUDA® como monoterapia, la incidencia de neumonitis (todos los Grados) varió de 5.2% a 10.8% para pacientes con cHL en KEYNOTE-087 (n=210) y en KEYNOTE-204 (n=148), respectivamente.

‡ En pacientes con NSCLC no escamoso tratados con KEYTRUDA® 200 mg en combinación con pemetrexed y quimioterapia basada en platino (n = 405) la incidencia de nefritis fue del 1.7% (todos los grados) con 1.0% Grado 3 y 0.5% Grado 4.

Endocrinopatías: La mediana de tiempo de inicio de la insuficiencia suprarrenal fue de 5.3 meses (rango 26 días a 16.6 meses). No se alcanzó la mediana de la duración (rango 4 días a 1.9+ años). La insuficiencia suprarrenal llevó a la discontinuación de KEYTRUDA® en 1 (<0.1%) paciente. La insuficiencia suprarrenal se resolvió en 5 pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición de la hipofisitis fue de 3.7 meses (rango 1 día a 11.9 meses). La mediana de la duración fue de 4.7 meses (rango 8+ días a 12.7 + meses). La hipofisitis condujo a la discontinuación de KEYTRUDA® en 4 (0.1%) pacientes. La hipofisitis se resolvió en 7 pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición del hipertiroidismo fue de 1.4 meses (rango 1 día a 21.9 meses). La mediana de la duración fue de 2.1 meses (rango 3 días a 15.0+ meses). El hipertiroidismo provocó discontinuación de KEYTRUDA® en 2 (<0.1%) pacientes. El hipertiroidismo se resolvió en 71 pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición del hipotiroidismo fue de 3.5 meses (rango 1 día a 18.9 meses). La mediana de la duración no se alcanzó (rango 2 días a 27.7+ meses). Un paciente (<0.1%) discontinuó KEYTRUDA® debido a hipotiroidismo.

Neumonitis: La mediana de tiempo hasta la aparición de neumonitis fue de 3.3 meses (rango 2 días a 19.3 meses). La mediana de la duración fue de 1.5 meses (rango 1 día a 17.2+ meses). La neumonitis condujo a la discontinuación de KEYTRUDA® en 36 (1.3%) pacientes. La neumonitis se resolvió en 55 pacientes.

Colitis: La mediana de tiempo hasta la aparición de colitis fue de 3.5 meses (rango 10 días a 16.2 meses). La mediana de la duración fue de 1.3 meses (rango 1 día a 8.7+ meses). La colitis condujo a la discontinuación de KEYTRUDA® en 15 (0.5%) pacientes. La colitis se resolvió en 41 pacientes.

Hepatitis: La mediana de tiempo hasta la aparición de hepatitis fue de 1.3 meses (rango 8 días a 21.4 meses). La mediana de la duración fue de 1.8 meses (rango 8 días a 20.9+ meses). La hepatitis condujo a la discontinuación de KEYTRUDA® en 6 (0.2%) pacientes. La hepatitis se resolvió en 15 pacientes.

Nefritis: La mediana del tiempo hasta la aparición de la nefritis fue de 5.1 meses (rango 12 días a 12.8 meses). La mediana de duración fue de 3.3 meses (rango 12 días a 8.9+ meses). La nefritis condujo a la discontinuación de KEYTRUDA® en 3 (0.1%) pacientes. La nefritis se resolvió en 5 pacientes.

#### Otros eventos adversos

#### Melanoma

La tabla 4 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes con melanoma tratados con KEYTRUDA® en KEYNOTE-006. Los eventos adversos más comunes (reportados en al menos el 15% de los pacientes) fueron artralgias y tos.

Tabla 4: Eventos Adversos que Ocurrieron en  $\geq 10\%$  de los Pacientes Tratados con KEYTRUDA® y con una Incidencia Mayor que en el Brazo de Ipilimumab (Diferencia Entre Brazos de  $\geq 5\%$  [Todos los Grados] o  $\geq 2\%$  [Grado 3]) (KEYNOTE-006)

Eventos Adversos	KEYTRUDA® 10 mg/Kg cada 2 o 3 semanas n=555		Ipilimumab 3 mg/Kg cada 3 semanas n=256	
	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)
<b>Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo</b>				
Artralgia	18	0	10	1
Dolor de espalda	12	1	7	1
<b>Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos</b>				
Tos	17	0	7	0
<b>Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo</b>				
Vitiligo	11	0	2	0

\* De estos eventos adversos en  $\geq 10\%$ , ninguno fue reportado como Grado 4.

La Tabla 5 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes con melanoma tratados con KEYTRUDA® a una dosis de 2 mg/Kg en KEYNOTE-002. El evento adverso más común (reportado en al menos el 20% de los pacientes) fue prurito.

Tabla 5: Eventos Adversos que Ocurren en  $\geq 10\%$  de los Pacientes con Melanoma Tratados con KEYTRUDA® y con una Incidencia Mayor que en el Brazo de Quimioterapia (Diferencia Entre Brazos de  $\geq 5\%$  [Todos los Grados] o  $\geq 2\%$  [Grados 3-4]) (KEYNOTE-002)

Eventos Adversos	KEYTRUDA® 2 mg/Kg cada 3 semanas n=178		Quimioterapia n=171	
	Todos los Grados (%)	Grados 3-4* (%)	Todos los Grados(%)	Grados 3-4* (%)
<b>Trastornos Gastrointestinales</b>				
Dolor abdominal	13	2	8	1
<b>Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo</b>				
Prurito	25	0	8	0
Erupción	13	0	8	0
<b>Trastornos de la Nutrición y del Metabolismo</b>				
Hiponatremia	11	3	5	1
<b>Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo</b>				
Artralgia	15	1	10	1

\* De estos eventos adversos en  $\geq 10\%$ , ninguno fue reportado como Grado 4 en pacientes que recibieron KEYTRUDA® a dosis de 2 mg/Kg. La hiponatremia se reportó como Grado 4 en un paciente que recibió quimioterapia.

En general, el perfil de seguridad fue similar entre todas las dosis y entre los pacientes previamente tratados con ipilimumab y los pacientes que no habían recibido tratamiento con ipilimumab.

#### Melanoma Resecado

Entre los 1019 pacientes con melanoma resecado incluidos en KEYNOTE-054, las reacciones adversas fueron generalmente similares a las que ocurrieron en pacientes con melanoma no resecable o metastásico o NSCLC.

#### Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas

##### Monoterapia

La Tabla 6 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes con NSCLC previamente tratados que recibieron KEYTRUDA® en KEYNOTE-010. El evento adverso más común (reportado en al menos el 15% de los pacientes) fue tos. Los eventos adversos que ocurrieron en pacientes con NSCLC no tratado previamente que recibieron KEYTRUDA® en KEYNOTE-024 fueron generalmente similares a aquellos que ocurrieron en los pacientes en KEYNOTE-010.

Tabla 6: Eventos Adversos que Ocurrieron en  $\geq 10\%$  de los Pacientes con NSCLC Tratados con KEYTRUDA® y con una Incidencia Mayor que en el Brazo de Docetaxel (Diferencia Entre Brazos de  $\geq 5\%$  [Todos los Grados] o  $\geq 2\%$  [Grado 3] ) (KEYNOTE-010)

Evento Adverso	KEYTRUDA® 2 o 10 mg/Kg cada 3 semanas n=682		Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> cada 3 semanas n=309	
	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)
<b>Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos</b>				
Tos	19	1	14	0
<b>Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo</b>				
Erupción	14	<1	7	0
Prurito	11	0	3	<1

\* De estos eventos adversos en  $\geq 10\%$ , ninguno fue reportado como Grado 4.

### Terapia Combinada

La tabla 7 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 20% de los pacientes tratados con KEYTRUDA®, pemetrexed y quimioterapia con platino en KEYNOTE-189. Los eventos adversos que ocurrieron en pacientes con NSCLC no tratados previamente que recibieron KEYTRUDA® en combinación con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel en KEYNOTE-407 fueron en general similares a los que ocurrieron en pacientes en KEYNOTE-189 con la excepción de alopecia (46%) y artralgia (21%).

Tabla 7: Eventos Adversos que Ocurrieron en  $\geq 20\%$  de los Pacientes que Recibieron KEYTRUDA® con Pemetrexed y Quimioterapia basada en Platino y con una Incidencia Mayor que en Pacientes que Recibieron Placebo con Pemetrexed y Quimioterapia basada en Platino (Diferencia Entre los Brazos  $\geq 5\%$  [Todos los Grados] o  $\geq 2\%$  [Grados 3-4]) (KEYNOTE-189)

Eventos Adversos	KEYTRUDA® + Pemetrexed + Quimioterapia basada en platino n=405		Placebo + Pemetrexed + Quimioterapia basada en platino n=202	
	Todos los Grados* (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)
<b>Trastornos Generales y Condiciones en el Sitio de Administración</b>				
Fatiga	41	6	38	2.5
Astenia	20	6	24	3.5
<b>Trastornos Gastrointestinales</b>				
Diarrea	31	5	21	3.0
<b>Trastornos Hematológicos y del Sistema Linfático</b>				
Neutropenia	27	16	24	12
<b>Trastornos de la Piel y Tejido Subcutáneo</b>				
Erupción	20	1.7	11	1.5

\* Clasificado por NCI CTCAE v4.03

## Otros tipos de Cáncer

### Monoterapia

Los eventos adversos que ocurrieron en los pacientes con HNSCC, cHL, carcinoma urotelial, cáncer esofágico o CRC fueron generalmente similares a los que ocurrieron en pacientes con melanoma o NSCLC.

### Terapia de Combinación

#### Cáncer de Cabeza y Cuello

En pacientes con HNSCC que recibieron KEYTRUDA® más quimioterapia (platino y 5-FU), los eventos adversos que ocurrieron con una mayor severidad (Grados 3-4) y con una mayor incidencia (diferencia  $\geq 2\%$ ) comparado con cetuximab más quimioterapia (platino y 5-FU) fueron: fatiga (7% versus 4.9%), inflamación de la mucosa (10% versus 5%) y estomatitis (8% versus 3.5%).

#### Cáncer de Cérnix

En pacientes con cáncer de cérvix que reciben KEYTRUDA® más quimioterapia (paclitaxel y cisplatino o paclitaxel y carboplatino) con o sin bevacizumab, los eventos adversos que ocurren con una mayor incidencia ( $\geq 2\%$  de diferencia) de Grados 3-5 de gravedad para KEYTRUDA® más quimioterapia con o sin bevacizumab en comparación con placebo más quimioterapia con o sin bevacizumab fueron: anemia (30% vs. 27%), neutropenia (12% vs. 10%), trombocitopenia (8% vs. 5%), astenia (3.6% vs. 1.6%).

### Cáncer Esofágico

En pacientes con cáncer esofágico, los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 20% de los pacientes y con una incidencia mayor ( $\geq 2\%$  de diferencia) de reacciones con severidad Grado 3-5 para el brazo de KEYTRUDA en combinación con quimioterapia (cisplatino y 5-FU) en comparación con el brazo de placebo más quimioterapia (cisplatino y 5-FU) fueron: vómito (7% vs 5%), estomatitis (6% vs 3.8%), disminución en el recuento de neutrófilos (24.1% versus 17.3%), y disminución en el recuento de leucocitos (9.2% vs 4.9%).

### Carcinoma de Células Renales

En combinación con Axitinib (KEYNOTE-426)

Los eventos adversos más comunes que ocurrieron en al menos el 20% de los pacientes con RCC no tratados previamente que recibieron KEYTRUDA® y axitinib en KEYNOTE-426 fueron diarrea, hipertensión, fatiga, hipotiroidismo, disminución del apetito, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, náuseas, ALT aumentada, AST aumentada, disfonía, tos y estreñimiento.

En KEYNOTE-426, se observó una incidencia mayor a la esperada de incremento de ALT (20%) e incremento de AST (13%) de Grados 3 y 4 en pacientes con RCC sin tratamiento previo que recibieron KEYTRUDA® en combinación con axitinib. La mediana de tiempo para el inicio del incremento de ALT fue de 2.3 meses (rango: 7 días a 19.8 meses). En pacientes con ALT  $\geq 3$  veces el LSN (Grados 2-4, n= 116), la elevación de ALT se resolvió a Grados 0-1 en el 94%. El cincuenta y nueve por ciento de los pacientes con aumento de ALT recibieron corticosteroides sistémicos. De los pacientes que se recuperaron, 92 (84%) fueron expuestos nuevamente ya sea a monoterapia con KEYTRUDA® (3%) o axitinib (31%) o con ambos (50%). De estos pacientes, el 55% no tuvo recurrencia de ALT  $>3$  veces el LSN, y de aquellos pacientes con recurrencia de ALT  $>3$  veces el LSN, todos se recuperaron. No hubo eventos adversos hepáticos de Grado 5.

En Combinación con Lenvatinib (KEYNOTE-581)

La Tabla 8 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos 20% de los pacientes tratados con KEYTRUDA® y lenvatinib en KEYNOTE-581.

Tabla 8: Eventos Adversos que Ocurrieron en  $\geq 20\%$  de Pacientes que Recibieron KEYTRUDA® con Lenvatinib y con una Incidencia Mayor que en Pacientes que Recibieron Sunitinib (Diferencia Entre Brazos  $\geq 5\%$  [Todos los Grados] o  $\geq 2\%$  [Grados 3-4]) (KEYNOTE-581)

Eventos Adversos	KEYTRUDA® + lenvatinib n=352		Sunitinib n=340	
	Todos los Grados* (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)
<b>Trastornos Gastrointestinales</b>				
Diarrea	61	10	49	5
Náusea	36	2.6	33	0.6
Vómito	26	3.4	20	1.5
Estreñimiento	25	0.9	19	0
Dolor abdominal	21	2.0	8	0.9
<b>Trastornos Vasculares</b>				
Hipertensión	55	28	41	19
<b>Trastornos Endocrinos</b>				
Hipotiroidismo	47	1.4	26	0
<b>Trastornos del Metabolismo y Nutricionales</b>				
Disminución del apetito	40	4.0	31	1.5
<b>Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastinales</b>				
Disfonia	30	0	4.1	0
<b>Exámenes</b>				
Disminución de peso	30	8	9	0.3
<b>Trastornos Renales y Urinarios</b>				
Proteinuria	30	8	13	2.9
<b>Trastornos de Piel y Tejido Subcutáneo</b>				
Erupción	27	3.7	14	0.6
<b>Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo</b>				
Artralgia	28	1.4	15	0.3
<b>Trastornos del Sistema Nervioso</b>				
Cefalea	23	0.6	16	0.9

\* Calificado por NCI CTCAE v4.03

Cáncer de Mama Triple Negativo

En pacientes con TNBC que reciben KEYTRUDA en combinación con quimioterapia (paclitaxel, nab- paclitaxel, o gemcitabina y carboplatino), los eventos adversos que ocurren en al menos el

Página 661 de 727

Acta No. 14 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

20% de los pacientes y a una mayor incidencia (diferencia  $\geq 5\%$ ) comparado con los pacientes con TNBC que reciben placebo en combinación con quimioterapia (paclitaxel, nab paclitaxel, o gemcitabina y carboplatino) fueron diarrea (28% vs. 23%), apetito disminuido (21% vs. 14%) y erupción (20% vs. 12%). De estos eventos adversos, los eventos de Grados 3-4 fueron diarrea (1.8% vs. 1.8%), apetito disminuido (0.8% vs. 0.4%) y erupción (0.8% vs. 0.0%).

#### Experiencia postcomercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la aprobación de KEYTRUDA®. Debido a que estas reacciones se reportan voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar con fiabilidad su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: artritis  
Trastornos oculares: Síndrome Vogt-Koyanagi-Harada  
Trastornos del sistema inmune: linfocitosis hemofagocítica  
Trastornos del sistema Nervioso: neuritis óptica

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala encuentra que el interesado solicita modificación de: dosificación / grupo etario, reacciones adversas y aprobación de información de inserto e IPP versión 082022A fecha de revisión 29-Noviembre-2022 allegados mediante radicado 20221262444. para el producto KEYTRUDA®, principio Pembrolizumab. La Sala recomienda aprobar la solicitud del interesado.

La Sala informa que la información farmacológica aprobada a la fecha para pembrolizumab es la siguiente:

#### Composición:

Cada vial por 4 mL contiene 100 mg de Pembrolizumab

#### Forma farmacéutica:

Solución para infusión

#### Indicaciones:

Pembrolizumab (Keytruda®) está indicado en:

#### Melanoma:

- Tratamiento de pacientes con melanoma no resecable o metastásico.
- 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 (NSCLC):

Página 662 de 727

Acta No. 14 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- 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.
- En combinación con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC escamoso metastásico.
- 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.
- Como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con NSCLC avanzado, cuyos tumores expresan PD-L1 con un  $\geq 1\%$  PPT, determinado mediante una prueba validada y que han recibido quimioterapia con platino. Los pacientes con aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber recibido la terapia previa para estas aberraciones antes de recibir KEYTRUDA®.

#### Cáncer de Cabeza y Cuello (HNSCC):

- 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)  $\geq 1$ ] determinado por una prueba validada.
- Como monoterapia, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con HNSCC recurrente, metastásico o no resecable y cuyos tumores expresan PD-L1 [Puntuación positiva combinada (CPS)  $\geq 1$ ] determinado por una prueba validada.

#### Linfoma de Hodgkin Clásico (cLH):

- 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:

- Tratamiento de pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico, que han recibido quimioterapia que contiene platino.

#### Cáncer Esofágico

- Tratamiento de pacientes con cáncer esofágico localmente avanzado recurrente o metastásico cuyos tumores expresan PD-L1 [Puntuación positiva combinada (CPS)  $\geq 10$ ] 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 escamocelular de esófago o de la unión gastroesofágica localmente avanzado irresecable o metastásico en adultos cuyos tumores expresen PD-L1 con una CPS  $\geq 10$ .

#### **Carcinoma de células renales (RCC):**

- En combinación con axitinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de células renales avanzado (RCC).
- En combinación con lenvatinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de células renales avanzado (RCC).

#### **Cáncer Colorrectal (CRC):**

- 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 (TNBC):**

- 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)  $\geq 10$ ] según lo determinado por una prueba validada.

#### **Cáncer de Cérvix:**

- 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  $\geq 1$ .

#### **Carcinoma Endometrial:**

- En combinación con lenvatinib, está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma endometrial avanzado que tienen progresión de la enfermedad después de un tratamiento sistémico previo en cualquier escenario y que no son candidatos a radiación o cirugía curativa.

#### **Nueva dosificación / grupo etario:**

#### **Dosis y administración**

#### **General**

#### **Selección de Pacientes**

Si está especificado en la indicación, seleccione a los pacientes para recibir el tratamiento con KEYTRUDA® con base en la presencia de expresión positiva de PD-L1 (ver *Indicaciones*).

Seleccionar a los pacientes para el tratamiento con KEYTRUDA® con base en el estatus del tumor de elevada inestabilidad de microsatélites (MSI-H) o reparación deficiente de errores del emparejamiento (dMMR) en CRC no resecable o metastásico.

#### **Dosis Recomendada**

Página 664 de 727

Acta No. 14 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

**KEYTRUDA® es administrado como una infusión intravenosa durante 30 minutos. La dosis recomendada de KEYTRUDA® en adultos es:**

- 200 mg cada 3 semanas ó
- 400 mg cada 6 semanas

Para el uso en combinación, ver la información para prescribir de las terapias concomitantes. Al administrar KEYTRUDA® como parte de una combinación con quimioterapia intravenosa, KEYTRUDA® debe administrarse primero.

Para los pacientes con RCC tratados con KEYTRUDA® en combinación con axitinib, consulte la información para prescribir con respecto a la dosis de axitinib. Cuando se usa en combinación con KEYTRUDA®, puede considerarse el escalamiento de la dosis de axitinib por encima de la dosis inicial de 5 mg a intervalos de seis semanas o más.

Para pacientes con RCC tratados con KEYTRUDA® en combinación con lenvatinib, la dosis inicial recomendada de lenvatinib es de 20 mg por vía oral una vez al día hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Los pacientes deben ser tratados con KEYTRUDA® hasta la progresión de la enfermedad o presencia de toxicidad inaceptable. Se han observado respuestas atípicas (es decir, un aumento inicial y transitorio en el tamaño del tumor o nuevas lesiones pequeñas dentro de los primeros meses, seguidas de contracción del tumor). Los pacientes clínicamente estables, con evidencia inicial de progresión de la enfermedad, deben permanecer en tratamiento hasta que se confirme la progresión de la enfermedad.

Para el tratamiento adyuvante de melanoma, KEYTRUDA® debe ser administrado hasta por un año o hasta la recaída de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

#### Modificaciones de la dosis

No se recomiendan reducciones de dosis de KEYTRUDA®. Suspender o discontinuar KEYTRUDA® para manejar las reacciones adversas como se describe en la Tabla 1.

**Tabla 1: Modificaciones de Dosis Recomendadas (ver Advertencias y Precauciones)**

Reacciones Adversas	Severidad	Modificación de la dosis
Neumonitis Inmunomediada	Moderada (Grado 2)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4) o moderada recurrente (Grado 2)	Descontinuar permanentemente
Colitis Inmunomediada	Moderada o grave (Grados 2 o 3)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*

	Que amenaza la vida (Grado 4) o grave recurrente (Grado 3)	Descontinuar permanentemente
Nefritis Inmunomediada	Moderada (Grado 2)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4)	Descontinuar Permanentemente
Endocrinopatías Inmunomediadas	Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*  Para pacientes Con endocrinopatía grave (Grado 3) o que amenaza la vida (Grado 4) que mejora a Grado 2 o menor y es controlada con reemplazo hormonal, puede considerarse la continuación de KEYTRUDA®.
	Aspartato aminotransferasa (AST) o alanina aminotransferasa (ALT) >3 a 5 veces el límite superior normal (LSN) o bilirrubina total >1.5 a 3 veces el LSN	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
Hepatitis inmunomediada  Para las elevaciones de enzimas hepáticas en pacientes Con RCC tratados con terapia de combinación con axitinib, Consulte las guías de dosificación que se encuentran a continuación de esta tabla	AST o ALT >5 veces el LSN o bilirrubina total >3 veces el LSN	Descontinuar permanentemente
	Para pacientes con metástasis hepáticas que inician tratamiento Con elevación moderada (Grado 2) de AST o ALT, si AST o ALT incrementa ≥50% con relación a su valor basal y dura ≥1 semana	Descontinuar permanentemente
Reacciones Cutáneas inmunomediadas o síndrome de Stevens-Johnson (SJS, por sus siglas en inglés) o necrólisis epidérmica tóxica (TEN, por sus siglas en inglés)	Reacciones Cutáneas graves (Grado 3) o sospecha de SJS o de TEN	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Reacciones cutáneas graves (Grado 4) o SJS o TEN Confirmados	Descontinuar permanentemente
Otras reacciones adversas inmunomediadas	Con base en la gravedad y tipo de reacción (Grado 2 o Grado 3)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Miocarditis, encefalitis, o síndrome de Guillain-Barré graves o que amenazan la vida (Grados 3 o 4)	Descontinuar permanentemente
	Que amenaza la vida (Grado 4) o grave recurrente (Grado 3)	Descontinuar permanentemente
Reacciones relacionadas con la infusión	Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4)	Descontinuar permanentemente

Nota: Los grados de toxicidad están de acuerdo con los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer, Versión 4.0 (NCI CTCAE v.4)

\* Si la dosis de los corticosteroides no puede ser reducida a ≤10 mg de prednisona o equivalente por día dentro de 12 semanas o la toxicidad relacionada Con el tratamiento no se resuelve a Grados 0-1 dentro de 12 semanas después de la última dosis de KEYTRUDA®, entonces KEYTRUDA® debe descontinuar permanentemente.

En pacientes con cHL, con toxicidad hematológica Grado 4, debe suspenderse KEYTRUDA® hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1.

En pacientes con RCC tratados con KEYTRUDA® en combinación con axitinib:

- Si la ALT o la AST se incrementan  $\geq 3$  veces el LSN pero  $< 10$  veces el LSN sin bilirrubina total concurrente  $\geq 2$  veces el LSN, suspender tanto KEYTRUDA® como axitinib hasta que estas reacciones adversas se recuperen hasta los Grados 0-1. Considerar la posibilidad de un tratamiento con corticosteroides. Considerar la reexposición del paciente con uno solo de los medicamentos o una reexposición secuencial con ambos medicamentos después de la recuperación. Si va a haber una reexposición de axitinib, considerar la reducción de la dosis según la información de prescripción de axitinib.
- Si ALT o AST se incrementan  $\geq 10$  veces el LSN o  $> 3$  veces el LSN con una bilirrubina total concurrente  $\geq 2$  veces el LSN, discontinuar permanentemente tanto KEYTRUDA® como axitinib y considerar la terapia con corticosteroides.

Cuando se administre KEYTRUDA® en combinación con lenvatinib, interrumpir uno o ambos o reducir la dosis o discontinuar lenvatinib para manejar las reacciones adversas según corresponda. No se recomiendan reducciones de dosis para KEYTRUDA®.

Para obtener recomendaciones para el manejo de las reacciones adversas de lenvatinib, consulte la información para prescribir de lenvatinib. Las reducciones de dosis recomendadas para lenvatinib cuando se usa para tratar el RCC se muestran en la Tabla 2. Para información sobre la mediana de la dosis y la mediana de la duración a la exposición de lenvatinib en RCC, ver *Estudios clínicos, Carcinoma de Células Renales*.

Tabla 2: Reducciones de Dosis Recomendadas de Lenvatinib para las Reacciones Adversas

Indicación	Dosis Inicial	Primera Reducción de Dosis a	Segunda Reducción de Dosis a	Tercera Reducción de Dosis a
RCC	20 mg oral una vez al día	14 mg una vez al día	10 mg una vez al día	8 mg una vez al día

#### Modificaciones de Dosis de Lenvatinib para Insuficiencia Renal Grave

La dosis recomendada de lenvatinib para pacientes con RCC e insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina inferior a 30 mL/min calculado mediante la ecuación de Cockcroft-Gault utilizando el peso corporal real) es de 10 mg por vía oral una vez al día. Para información adicional sobre la toxicidad renal con lenvatinib, consulte la información para prescribir de lenvatinib.

#### Modificaciones de Dosis de Lenvatinib para Insuficiencia Hepática Grave

La dosis recomendada de lenvatinib para pacientes con RCC e insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C) es de 10 mg por vía oral una vez al día. Para información adicional sobre hepatotoxicidad con lenvatinib, consulte la información para prescribir de lenvatinib.

#### Preparación y Administración:

- Proteger de la luz. No congelar. No agitar.
- Espere a que el vial de KEYTRUDA® alcance la temperatura ambiente.
- Antes de la dilución, la solución del vial del líquido puede mantenerse sin refrigerar (a temperatura de 25° C o menor) hasta por 24 horas.
- Los medicamentos parenterales deben ser inspeccionados visualmente para detectar partículas extrañas y decoloración antes de su administración. KEYTRUDA® es una solución transparente a ligeramente opalescente, incolora a ligeramente amarilla. Desechar el vial si se observan partículas.
- Retirar el volumen requerido hasta 4 mL (100 mg) de KEYTRUDA® y transferir a una bolsa intravenosa que contenga cloruro de sodio al 0.9% o glucosa (dextrosa) al 5%, para preparar una solución diluida con una concentración final que oscile de 1 a 10 mg/mL. Mezclar la solución diluida invirtiendo suavemente.
- No congelar la solución para infusión.
- El producto no contiene conservantes. El producto diluido debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, las soluciones diluidas de KEYTRUDA® se pueden conservar a temperatura ambiente por un periodo acumulativo de hasta 6 horas. Las soluciones diluidas de KEYTRUDA® también se pueden conservar en refrigeración a una temperatura entre 2°C y 8°C; sin embargo, el tiempo total desde la dilución de KEYTRUDA® hasta terminar la infusión no debe exceder 96 horas. Si se refrigera, permita que los viales y/o bolsas IV alcancen la temperatura ambiente antes de utilizarlos.
- Se pueden ver partículas proteicas translúcidas a blancas en la solución diluida. Administrar la solución para infusión por vía intravenosa durante 30 minutos, utilizando un filtro de 0.2 a 5 µm, estéril, no pirógeno, de baja unión a proteínas, conectado en línea o añadido.
- No administrar concomitantemente otros medicamentos a través de la misma línea de infusión.
- Desechar cualquier porción no utilizada del vial.

#### Pacientes Pediátricos

No se ha establecido todavía la seguridad, y eficacia de KEYTRUDA en niños menores de 18 años de edad.

#### Pacientes Geriátricos

No se reportaron diferencias generales, en la seguridad o eficacia, entre pacientes de edad avanzada (65 años y más) y pacientes más jóvenes (menos de 65 años). No es necesario ajustar la dosis en esta población.

#### **Insuficiencia Renal**

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. KEYTRUDA® no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia renal grave.

#### **Insuficiencia Hepática**

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. KEYTRUDA® no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave.

#### **Contraindicaciones:**

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

#### **Advertencias y Precauciones:**

##### **Reacciones adversas inmunomediadas**

En pacientes que recibieron KEYTRUDA® han ocurrido reacciones adversas inmunomediadas, incluyendo casos graves y fatales. Las reacciones adversas inmunomediadas, pueden ocurrir después de la discontinuación del tratamiento. En los estudios clínicos, la mayoría de las reacciones adversas inmunomediadas fueron reversibles y manejadas con interrupciones de KEYTRUDA®, administración de corticosteroides y/o con tratamiento de apoyo. Pueden ocurrir simultáneamente reacciones adversas inmunomediadas que afectan más de un sistema corporal.

Cuando se sospechan reacciones adversas inmunomediadas, se debe asegurar una evaluación adecuada para confirmar la etiología o excluir otras causas. Con base en la severidad de la reacción adversa, suspender KEYTRUDA® y considerar la administración de corticosteroides. Después de mejorar a Grado 1 o menos, iniciar la disminución gradual de corticosteroides y continuar la disminución gradual durante al menos 1 mes. Con base en datos limitados de los estudios clínicos en pacientes cuyas reacciones adversas inmunomediadas no pudieron ser controladas con el uso de corticosteroides, puede considerarse la administración de otros inmunosupresores sistémicos.

Reiniciar KEYTRUDA® si la reacción adversa permanece en Grado 1 o menor después de la disminución gradual de corticosteroides. Si ocurre otro episodio de reacción adversa grave, discontinuar KEYTRUDA® permanentemente (*ver Dosis y Administración y Reacciones Adversas*).

##### **Neumonitis inmunomediada**

Se ha reportado neumonitis (incluyendo los casos fatales) en pacientes que recibieron KEYTRUDA® (*ver Reacciones Adversas*). Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de neumonitis. Si se sospecha neumonitis, evaluar con imágenes radiográficas y excluir otras causas. Administrar corticosteroides para eventos de Grado 2 o mayores

(dosis inicial de prednisona de 1-2 mg/Kg/día o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender KEYTRUDA® en caso de neumonitis moderada (Grado 2) y discontinuar permanentemente KEYTRUDA® en neumonitis grave (Grado 3), que amenace la vida (Grado 4) o moderada recurrente (Grado 2) (*ver Dosis y Administración y Reacciones adversas inmunomediadas, anteriormente*).

#### **Colitis inmunomediada**

Se ha reportado colitis en pacientes que reciben KEYTRUDA® (*ver Reacciones Adversas*). Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de colitis y excluir otras causas. Administrar corticosteroides para los eventos Grado 2 o mayores (dosis inicial de prednisona de 1-2 mg/Kg/día o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender KEYTRUDA® en caso de colitis moderada (Grado 2) o colitis grave (Grado 3) y discontinuar permanentemente KEYTRUDA® en caso de colitis que amenace la vida (Grado 4). (*ver Dosis y Administración y Reacciones adversas inmunomediadas, anteriormente*).

#### **Hepatitis inmunomediada**

Se ha reportado hepatitis en pacientes que reciben KEYTRUDA® (*ver Reacciones Adversas*). Monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función hepática (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y según esté indicado con base en la evaluación clínica) y síntomas de hepatitis y excluir otras causas. Administrar corticosteroides (dosis inicial de prednisona 0.5-1 mg/Kg/día [para eventos Grado 2] y 1-2 mg/Kg/día [para eventos Grado 3 o mayores] o su equivalente, seguido de una reducción gradual de la dosis) y con base en la severidad de las elevaciones de las enzimas hepáticas, suspender o discontinuar KEYTRUDA® (*ver Dosis y Administración y Reacciones adversas inmunomediadas, anteriormente*).

#### **Nefritis inmunomediada**

Se ha reportado nefritis en pacientes que reciben KEYTRUDA® (*ver Reacciones Adversas*). Monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función renal y excluir otras causas. Administrar corticosteroides para eventos Grado 2 o mayores (dosis inicial de prednisona de 1-2 mg/Kg/día o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender KEYTRUDA® en caso de nefritis moderada (Grado 2) y discontinuar permanentemente KEYTRUDA® en caso de nefritis grave (Grado 3) o que amenace la vida (Grado 4) (*Ver Dosis y Administración y Reacciones adversas inmunomediadas, anteriormente*).

#### **Endocrinopatías inmunomediadas**

Se ha reportado insuficiencia suprarrenal (primaria y secundaria) en pacientes que reciben KEYTRUDA®. También se ha reportado hipofisitis en pacientes que reciben KEYTRUDA® (*ver Reacciones Adversas*). Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de insuficiencia suprarrenal e hipofisitis (incluyendo hipopituitarismo) y excluir otras causas. Administrar corticosteroides para tratar la insuficiencia suprarrenal y otro reemplazo hormonal según lo indicado clínicamente, suspender KEYTRUDA® por hipofisitis o

insuficiencia suprarrenal moderadas (Grado 2), suspender o discontinuar KEYTRUDA® por hipofisitis o insuficiencia suprarrenal graves (Grado 3) o que amenacen la vida (Grado 4) (*ver Dosis y Administración y Reacciones adversas inmunomediadas, anteriormente*).

Se ha reportado diabetes mellitus tipo 1, incluyendo cetoacidosis diabética, en pacientes que reciben KEYTRUDA® (*ver Reacciones Adversas*). Monitorear a los pacientes para detectar hiperglucemia u otros signos y síntomas de diabetes. Administrar insulina para la diabetes tipo 1 y suspender KEYTRUDA® en casos de hiperglucemia grave, hasta que se logre el control metabólico. Se han reportado trastornos de la tiroides, incluyendo hipertiroidismo, hipotiroidismo y tiroiditis, en pacientes que reciben KEYTRUDA® y pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento; por tanto, se debe monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función tiroidea (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y según lo indicado con base en la evaluación clínica) y signos y síntomas clínicos de trastornos de la tiroides. El hipotiroidismo se puede manejar con terapia de reemplazo sin interrupción del tratamiento y sin corticosteroides. El hipertiroidismo se puede manejar sintomáticamente. Suspender o discontinuar KEYTRUDA® en caso de hipertiroidismo grave (Grado 3) o que amenace la vida (Grado 4) (*ver Dosis y Administración, Reacciones Adversas y Reacciones adversas inmunomediadas, anteriormente*).

Se puede considerar la continuación de KEYTRUDA® en pacientes con endocrinopatía grave (Grado 3) o que amenace la vida (Grado 4) que mejoran a Grado 2 o menor y se controlan con reemplazo hormonal.

#### **Reacciones cutáneas graves**

Se han reportado reacciones cutáneas graves inmunomediadas en pacientes tratados con KEYTRUDA®. Monitorear a los pacientes con sospecha de reacciones cutáneas graves y excluir otras causas. Basándose en la severidad de la reacción adversa, suspender o discontinuar permanentemente KEYTRUDA® y administrar corticosteroides (*ver Dosis y Administración*).

Se han reportado casos de síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y de necrólisis epidérmica tóxica (TEN), algunos con resultado fatal, en pacientes tratados con KEYTRUDA®. En caso de signos o síntomas de SJS o TEN, suspender KEYTRUDA® y dirigir al paciente a una atención especializada para evaluación y tratamiento. Si se confirma SJS o TEN, discontinuar permanentemente KEYTRUDA® (*ver Dosis y Administración*).

#### **Otras reacciones adversas inmunomediadas**

En menos del 1% de los pacientes tratados con KEYTRUDA® en KEYNOTE-001, KEYNOTE-002, KEYNOTE-006 y KEYNOTE-010 se reportaron las siguientes reacciones adversas inmunomediadas clínicamente significativas adicionales: uveítis, miositis, síndrome de Guillain-Barré, pancreatitis, encefalitis, sarcoidosis, síndrome miasténico/miastenia gravis (incluyendo exacerbación), mielitis, vasculitis e

hipoparatiroidismo. En otros estudios clínicos con KEYTRUDA® o en el uso postcomercialización se ha reportado: miocarditis y colangitis esclerosante.

En estudios clínicos o en el uso posterior a la comercialización, se han reportado casos de estas reacciones adversas inmunomediadas, algunas de las cuales fueron graves.

#### ***Reacciones adversas relacionadas con trasplantes***

El rechazo de trasplante de órganos sólidos ha sido reportado en el contexto postcomercialización en pacientes tratados con KEYTRUDA®. El tratamiento con KEYTRUDA® puede aumentar el riesgo de rechazo en receptores de trasplante de órganos sólidos. Considerar el beneficio del tratamiento con KEYTRUDA® versus el riesgo de posible rechazo de órganos en estos pacientes.

Se ha reportado enfermedad del injerto contra huésped aguda (GVHD, por sus siglas en inglés), incluyendo GVHD fatal después del tratamiento con KEYTRUDA®, en pacientes con antecedentes de trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (HSCT por sus siglas en inglés). Los pacientes que han experimentado GVHD después del procedimiento del trasplante pueden estar en mayor riesgo de GVHD después del tratamiento con KEYTRUDA®. Considere el beneficio del tratamiento con KEYTRUDA® versus el riesgo de una posible GVHD en pacientes con una historia de HSCT alogénico.

#### ***Elevación de enzimas hepáticas cuando KEYTRUDA® se administra en combinación con axitinib para RCC***

Cuando KEYTRUDA® se administra con axitinib, se han reportado frecuencias mayores a las esperadas de elevaciones de ALT y AST Grados 3 y 4 en pacientes con RCC avanzado (*ver Reacciones Adversas*). Monitorear las enzimas hepáticas antes del inicio y periódicamente durante todo el tratamiento. Considerar un monitoreo más frecuente de las enzimas hepáticas en comparación al que se hace cuando los medicamentos se usan en monoterapia. Siga las pautas de manejo médico para ambos medicamentos (*ver Dosis y Administración y la información para prescribir de axitinib*).

#### ***Aumento de la mortalidad en pacientes con mieloma múltiple cuando KEYTRUDA® se agrega a un análogo de Talidomida y Dexametasona***

En dos estudios clínicos aleatorizados, en pacientes con mieloma múltiple, la adición de KEYTRUDA® a un análogo de la Talidomida más Dexametasona, un uso para el cual no están indicados los anticuerpos bloqueadores de PD-1 o PD-L1, resultó en un aumento de la mortalidad. No se recomienda el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple con un anticuerpo bloqueador de PD-1 o PD-L1 en combinación con un análogo de la Talidomida más Dexametasona fuera de los estudios clínicos controlados.

#### ***Reacciones relacionadas con la infusión***

Se han reportado reacciones de infusión graves, incluyendo hipersensibilidad y anafilaxia, en 6 (0.2%) de los 2799 pacientes que reciben KEYTRUDA® en KEYNOTE-001, KEYNOTE-

002, KEYNOTE-006 y KEYNOTE-010. En caso de reacciones graves a la infusión, suspender la infusión y descontinuar permanentemente KEYTRUDA® (ver *Dosis y Administración*). Los pacientes con reacciones leves o moderadas a la infusión pueden continuar recibiendo KEYTRUDA® con supervisión cercana; se puede considerar la premedicación con antipiréticos y antihistamínicos.

#### Interacciones:

No se han realizado estudios farmacocinéticos formales de interacciones medicamentosas con KEYTRUDA®. Debido a que pembrolizumab es eliminado de la circulación a través de catabolismo, no se esperan interacciones medicamentosas metabólicas.

Se debe evitar el uso de corticosteroides sistémicos o inmunosupresores antes de iniciar el tratamiento con KEYTRUDA® debido a su potencial interferencia con la actividad farmacodinámica y la eficacia de KEYTRUDA®. Sin embargo, los corticosteroides sistémicos y otros inmunosupresores pueden utilizarse después de iniciar KEYTRUDA® para el tratamiento de reacciones adversas inmunomediadas (ver *Advertencias y Precauciones*). Los corticosteroides también pueden ser usados como pre-medicación, cuando KEYTRUDA® se utiliza en combinación con quimioterapia, como profilaxis antiemética y/o para mitigar las reacciones adversas relacionadas con la quimioterapia.

#### Uso en poblaciones específicas:

##### Embarazo

No existen datos sobre el uso de pembrolizumab en mujeres embarazadas. Tampoco se han realizado estudios de reproducción animal con pembrolizumab; sin embargo, se ha demostrado que el bloqueo de la señalización PD-L1, en modelos murinos de gestación, afecta la tolerancia al feto y resulta en un aumento de pérdidas fetales. Estos resultados indican un riesgo potencial, con base en su mecanismo de acción, que la administración de KEYTRUDA® durante el embarazo pudiera causar daño fetal, incluyendo aumento de las tasas de aborto o nacimiento de fetos muertos. Se sabe que la IgG4 (inmunoglobulina) humana cruza la barrera placentaria y pembrolizumab es una IgG4; por tanto, el pembrolizumab tiene el potencial de ser transmitido de la madre al feto en desarrollo. KEYTRUDA® no se recomienda durante el embarazo, a menos que el beneficio clínico supere el riesgo potencial para el feto. Las mujeres en edad fértil deben utilizar anticoncepción eficaz durante el tratamiento con KEYTRUDA® y al menos durante 4 meses después de la última dosis de KEYTRUDA®.

##### Madres Lactantes

Se desconoce si KEYTRUDA® es secretado en la leche humana. Debido a que muchos fármacos se secretan en la leche humana, se debe tomar una decisión de descontinuar la lactancia o descontinuar KEYTRUDA®, teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio de KEYTRUDA® para la madre.

Nuevas reacciones adversas:

### Experiencia en los Estudios Clínicos

La seguridad de KEYTRUDA® se evaluó en 2799 pacientes en estudios controlados y no controlados. La mediana de duración del tratamiento fue de 4.2 meses (rango 1 día a 30.4 meses) incluyendo 1153 pacientes tratados durante seis meses o más y 600 pacientes tratados durante un año o más. KEYTRUDA® fue descontinuado por reacciones adversas relacionadas con el tratamiento en el 5% de los pacientes. Ocurrieron eventos adversos serios (EAS) relacionados al tratamiento reportados hasta 90 días después de la última dosis en el 10% de los pacientes que recibieron KEYTRUDA®. De estos EAS relacionados con el tratamiento, los más comunes fueron neumonitis, colitis, diarrea y pirexia.

### Reacciones adversas inmunomediadas

Las reacciones adversas inmunomediadas se presentan con base en 2799 pacientes con melanoma y NSCLC. El perfil de seguridad fue generalmente similar para los pacientes con melanoma y NSCLC. La Tabla 3 presenta la incidencia de las reacciones adversas inmunomediadas de acuerdo al Grado que ocurrieron en pacientes que recibieron KEYTRUDA®

Tabla 3: Reacciones Adversas Inmunomediadas

Reacción Adversa	KEYTRUDA® 2 mg/Kg cada 3 semanas o 10 mg/Kg cada 2 o 3 semanas n=2799				
	Todos los grados (%)	Grado 2(%)	Grado 3 (%)	Grado 4(%)	Grado 5(%)
Hipotiroidismo*	8.5	6.2	0.1	0	0
Hipertiroidismo	3.4	0.8	0.1	0	0
Neumonitis†	3.4	1.3	0.9	0.3	0.1
Colitis	1.7	0.4	1.1	<0.1	0
Insuficiencia Suprarrenal	0.8	0.3	0.3	<0.1	0
Hepatitis	0.7	0.1	0.4	<0.1	0
Hipofisitis	0.6	0.2	0.3	<0.1	0
Nefritis‡	0.3	0.1	0.1	<0.1	0
Diabetes Mellitus Tipo 1	0.2	<0.1	0.1	0.1	0

\* En estudios individuales de pacientes Con HNSCC tratados con KEYTRUDA® como monoterapia (n=909) la incidencia de hipotiroidismo fue de 16.1% (todos los Grados) Con 0.3% de Grado 3. En pacientes con HNSCC tratados con KEYTRUDA® en combinación con quimioterapia de platino y 5-FU (n=276), la incidencia de hipotiroidismo fue de 15.2%, todos los casos fueron Grados 1 o 2. En pacientes Con CHL (n=389) la incidencia de hipotiroidismo fue de 17%, todos los casos fueron de Grado 1 o 2.

† En pacientes con CHL tratados con KEYTRUDA® como monoterapia, la incidencia de neumonitis (todos los Grados) varió de 5.2% a 10.8% para pacientes con CHL en KEYNOTE-087 (n=210) y en KEYNOTE-204 (n=148), respectivamente.

‡ En pacientes con NSCLC no escamoso tratados con KEYTRUDA® 200 mg en combinación con pemetrexed y quimioterapia basada en platino (n = 405) la incidencia de nefritis fue del 1.7% (todos los grados) con 1.0% Grado 3 y 0.5% Grado 4.

**Endocrinopatías:** La mediana de tiempo de inicio de la insuficiencia suprarrenal fue de 5.3 meses (rango 26 días a 16.6 meses). No se alcanzó la mediana de la duración (rango 4 días a 1.9+ años). La insuficiencia suprarrenal llevó a la descontinuación de KEYTRUDA® en 1

(<0.1%) paciente. La insuficiencia suprarrenal se resolvió en 5 pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición de la hipofisitis fue de 3.7 meses (rango 1 día a 11.9 meses). La mediana de la duración fue de 4.7 meses (rango 8+ días a 12.7 + meses). La hipofisitis condujo a la discontinuación de KEYTRUDA® en 4 (0.1%) pacientes. La hipofisitis se resolvió en 7 pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición del hipertiroidismo fue de 1.4 meses (rango 1 día a 21.9 meses). La mediana de la duración fue de 2.1 meses (rango 3 días a 15.0+ meses). El hipertiroidismo provocó discontinuación de KEYTRUDA® en 2 (<0.1%) pacientes. El hipertiroidismo se resolvió en 71 pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición del hipotiroidismo fue de 3.5 meses (rango 1 día a 18.9 meses). La mediana de la duración no se alcanzó (rango 2 días a 27.7+ meses). Un paciente (<0.1%) discontinuó KEYTRUDA® debido a hipotiroidismo.

**Neumonitis:** La mediana de tiempo hasta la aparición de neumonitis fue de 3.3 meses (rango 2 días a 19.3 meses). La mediana de la duración fue de 1.5 meses (rango 1 día a 17.2+ meses). La neumonitis condujo a la discontinuación de KEYTRUDA® en 36 (1.3%) pacientes. La neumonitis se resolvió en 55 pacientes.

**Colitis:** La mediana de tiempo hasta la aparición de colitis fue de 3.5 meses (rango 10 días a 16.2 meses). La mediana de la duración fue de 1.3 meses (rango 1 día a 8.7+ meses). La colitis condujo a la discontinuación de KEYTRUDA® en 15 (0.5%) pacientes. La colitis se resolvió en 41 pacientes.

**Hepatitis:** La mediana de tiempo hasta la aparición de hepatitis fue de 1.3 meses (rango 8 días a 21.4 meses). La mediana de la duración fue de 1.8 meses (rango 8 días a 20.9+ meses). La hepatitis condujo a la discontinuación de KEYTRUDA® en 6 (0.2%) pacientes. La hepatitis se resolvió en 15 pacientes.

**Nefritis:** La mediana del tiempo hasta la aparición de la nefritis fue de 5.1 meses (rango 12 días a 12.8 meses). La mediana de duración fue de 3.3 meses (rango 12 días a 8.9+ meses). La nefritis condujo a la discontinuación de KEYTRUDA® en 3 (0.1%) pacientes. La nefritis se resolvió en 5 pacientes.

## Otros eventos adversos

### **Melanoma**

La tabla 4 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes con melanoma tratados con KEYTRUDA® en KEYNOTE-006. Los eventos adversos más comunes (reportados en al menos el 15% de los pacientes) fueron artralgias y tos.

**Tabla 4: Eventos Adversos que ocurrieron en  $\geq 10\%$  de los pacientes tratados con KEYTRUDA® y con una Incidencia mayor que en el brazo de Ipilimumab (Diferencia entre brazos de  $\geq 5\%$  [Todos los Grados] o  $\geq 2\%$  [Grado 3]) (KEYNOTE-006)**

Eventos Adversos	KEYTRUDA® 10 mg/Kg cada 2 o 3 semanas n=555		Ipilimumab 3 mg/Kg cada 3 semanas n=256	
	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)
<b>Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo</b>				
Artralgia	18	0	10	1
Dolor de espalda	12	1	7	1
<b>Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos</b>				
Tos	17	0	7	0
<b>Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo</b>				
Vitiligo	11	0	2	0

\*De estos eventos adversos en  $\geq 10\%$ , ninguno fue reportado como Grado 4.

La Tabla 5 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes con melanoma tratados con KEYTRUDA® a una dosis de 2 mg/Kg en KEYNOTE-002. El evento adverso más común (reportado en al menos el 20% de los pacientes) fue prurito.

Tabla 5: Eventos Adversos que ocurren en  $\geq 10\%$  de los pacientes con Melanoma tratados con KEYTRUDA® y con una incidencia mayor que en el brazo de Quimioterapia (Diferencia entre brazos de  $\geq 5\%$  [Todos los Grados] o  $\geq 2\%$  [Grados 3-4]) (KEYNOTE-002)

Eventos Adversos	KEYTRUDA® 2 mg/Kg cada 3 semanas n=178		Quimioterapia n=171	
	Todos los Grados (%)	Grados 3-4* (%)	Todos los Grados (%)	Grados 3-4* (%)
<b>Trastornos Gastrointestinales</b>				
Dolor abdominal	13	2	8	1
<b>Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo</b>				
Prurito	25	0	8	0
Erupción	13	0	8	0
<b>Trastornos de la Nutrición y del Metabolismo</b>				
Hiponatremia	11	3	5	1
<b>Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo</b>				
Artralgia	15	1	10	1

\*De estos eventos adversos en  $\geq 10\%$ , ninguno fue reportado como Grado 4 en pacientes que recibieron KEYTRUDA® a dosis de 2 mg/Kg. La hiponatremia se reportó Como Grado 4 en un paciente que recibió quimioterapia.

En general, el perfil de seguridad fue similar entre todas las dosis y entre los pacientes previamente tratados con ipilimumab y los pacientes que no habían recibido tratamiento con ipilimumab.

### Melanoma Resecado

Entre los 1019 pacientes con melanoma reseado incluidos en KEYNOTE-054, las reacciones adversas fueron generalmente similares a las que ocurrieron en pacientes con melanoma no reseable o metastásico o NSCLC.

### Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas

#### *Monoterapia*

La Tabla 6 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes con NSCLC previamente tratados que recibieron KEYTRUDA® en KEYNOTE-010. El evento adverso más común (reportado en al menos el 15% de los pacientes) fue tos. Los eventos adversos que ocurrieron en pacientes con NSCLC no tratado previamente que recibieron KEYTRUDA® en KEYNOTE-024 fueron generalmente similares a aquellos que ocurrieron en los pacientes en KEYNOTE-010.

Tabla 6: Eventos Adversos que ocurrieron en  $\geq 10\%$  de los pacientes con NSCLC tratados con KEYTRUDA® y con una Incidencia mayor que en el brazo de Docetaxel (Diferencia entre Brazos de  $\geq 5\%$  [Todos los Grados] o  $\geq 2\%$  [Grado 3] ) (KEYNOTE-010)

Evento Adverso	KEYTRUDA® 2 o 10 mg/Kg cada 3 semanas n=682		Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> cada 3 semanas n=309	
	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)
<b>Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos</b>				
Tos	19	1	14	0
<b>Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo</b>				
Erupción	14	<1	7	0
Prurito	11	0	3	<1

\*De estos eventos adversos en  $\geq 10\%$ , ninguno fue reportado Como Grado 4.

#### *Terapia Combinada*

La tabla 7 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 20% de los pacientes tratados con KEYTRUDA®, pemetrexed y quimioterapia con platino en KEYNOTE-189. Los eventos adversos que ocurrieron en pacientes con NSCLC no tratados previamente que recibieron KEYTRUDA® en combinación con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel en KEYNOTE-407 fueron en general similares a los que ocurrieron en pacientes en KEYNOTE-189 con la excepción de alopecia (46%) y artralgia (21%).

Tabla 7: Eventos Adversos que ocurrieron en  $\geq 20\%$  de los pacientes que recibieron KEYTRUDA® con Pemetrexed y Quimioterapia basada en Platino y con una Incidencia mayor que en pacientes que recibieron Placebo con Pemetrexed y Quimioterapia basada en Platino (Diferencia entre los brazos  $\geq 5\%$  [Todos los Grados] o  $\geq 2\%$  [Grados 3-4]) (KEYNOTE-189)

Eventos Adversos	KEYTRUDA® + Pemetrexed + Quimioterapia basada en platino n=405		Placebo + Pemetrexed + Quimioterapia basada en platino n=202	
	Todos los Grados* (%)	Grados 3- 4 (%)	Todos los Grados (%)	Grados 3- 4 (%)
<b>Trastornos Generales y Condiciones en el Sitio de Administración</b>				
Fatiga	41	6	38	2.5
Astenia	20	6	24	3.5
<b>Trastornos Gastrointestinales</b>				
Diarrea	31	5	21	3.0
<b>Trastornos Hematológicos y del Sistema Linfático</b>				
Neutropenia	27	16	24	12
<b>Trastornos de la Piel y Tejido Subcutáneo</b>				
Erupción	20	1.7	11	1.5

\*Clasificado por NCI CTCAE v4.03

### Otros tipos de Cáncer

#### **Monoterapia**

Los eventos adversos que ocurrieron en los pacientes con HNSCC, cHL, carcinoma urotelial, cáncer esofágico o CRC fueron generalmente similares a los que ocurrieron en pacientes con melanoma o NSCLC.

#### **Terapia de Combinación**

##### **Cáncer de Cabeza y Cuello**

En pacientes con HNSCC que recibieron KEYTRUDA® más quimioterapia (platino y 5-FU), los eventos adversos que ocurrieron con una mayor severidad (Grados 3-4) y con una mayor incidencia (diferencia  $\geq 2\%$ ) comparado con cetuximab más quimioterapia (platino y 5-FU) fueron: fatiga (7% versus 4.9%), inflamación de la mucosa (10% versus 5%) y estomatitis (8% versus 3.5%).

##### **Cáncer de Cérvix**

En pacientes con cáncer de cérvix que reciben KEYTRUDA® más quimioterapia (paclitaxel y cisplatino o paclitaxel y carboplatino) con o sin bevacizumab, los eventos adversos que ocurren con una mayor incidencia ( $\geq 2\%$  de diferencia) de Grados 3-5 de gravedad para KEYTRUDA® más quimioterapia con o sin bevacizumab en comparación con placebo más quimioterapia con o sin bevacizumab fueron: anemia (30% vs.27%), neutropenia (12% vs.10%), trombocitopenia (8% vs. 5%), astenia (3.6% vs. 1.6%).

##### **Cáncer Esofágico**

En pacientes con cáncer esofágico, los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 20% de los pacientes y con una incidencia mayor ( $\geq 2\%$  de diferencia) de reacciones con

severidad Grado 3-5 para el brazo de KEYTRUDA® en combinación con quimioterapia (cisplatino y 5-FU) en comparación con el brazo de placebo más quimioterapia (cisplatino y 5-FU) fueron: vómito (7% vs 5%), estomatitis (6% vs 3.8%), disminución en el recuento de neutrófilos (24.1% versus 17.3%), y disminución en el recuento de leucocitos (9.2% vs 4.9%).

### Carcinoma de Células Renales

#### En combinación con Axitinib (KEYNOTE-426)

Los eventos adversos más comunes que ocurrieron en al menos el 20% de los pacientes con RCC no tratados previamente que recibieron KEYTRUDA® y axitinib en KEYNOTE-426 fueron diarrea, hipertensión, fatiga, hipotiroidismo, disminución del apetito, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, náuseas, ALT aumentada, AST aumentada, disfonía, tos y estreñimiento.

En KEYNOTE-426, se observó una incidencia mayor a la esperada de incremento de ALT (20%) e incremento de AST (13%) de Grados 3 y 4 en pacientes con RCC sin tratamiento previo que recibieron KEYTRUDA® en combinación con axitinib. La mediana de tiempo para el inicio del incremento de ALT fue de 2.3 meses (rango: 7 días a 19.8 meses). En pacientes con ALT  $\geq 3$  veces el LSN (Grados 2-4, n= 116), la elevación de ALT se resolvió a Grados 0-1 en el 94%. El cincuenta y nueve por ciento de los pacientes con aumento de ALT recibieron corticosteroides sistémicos. De los pacientes que se recuperaron, 92 (84%) fueron expuestos nuevamente ya sea a monoterapia con KEYTRUDA® (3%) o axitinib (31%) o con ambos (50%). De estos pacientes, el 55% no tuvo recurrencia de ALT  $>3$  veces el LSN, y de aquellos pacientes con recurrencia de ALT  $>3$  veces el LSN, todos se recuperaron. No hubo eventos adversos hepáticos de Grado 5.

#### En Combinación con Lenvatinib (KEYNOTE-581)

La Tabla 8 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos 20% de los pacientes tratados con KEYTRUDA® y lenvatinib en KEYNOTE-581.

Tabla 8: Eventos Adversos que ocurrieron en  $\geq 20\%$  de pacientes que recibieron KEYTRUDA® con Lenvatinib y con una incidencia mayor que en pacientes que recibieron Sunitinib (Diferencia entre Brazos  $\geq 5\%$  [Todos los Grados] o  $\geq 2\%$  [Grados 3-4]) (KEYNOTE-581)

Eventos Adversos	KEYTRUDA® + lenvatinib n=352		Sunitinibn=340	
	Todos los Grados* (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)
<b>Trastornos Gastrointestinales</b>				
<b>Diarrea</b>	<b>61</b>	<b>10</b>	<b>49</b>	<b>5</b>
<b>Náusea</b>	<b>36</b>	<b>2.6</b>	<b>33</b>	<b>0.6</b>
<b>Vómito</b>	<b>26</b>	<b>3.4</b>	<b>20</b>	<b>1.5</b>
<b>Estreñimiento</b>	<b>25</b>	<b>0.9</b>	<b>19</b>	<b>0</b>

Página 679 de 727

Acta No. 14 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Dolor abdominal	21	2.0	8	0.9
<b>Trastornos Vasculares</b>				
Hipertensión	55	28	41	19
<b>Trastornos Endocrinos</b>				
Hipotiroidismo	47	1.4	26	0
<b>Trastornos del Metabolismo y Nutricionales</b>				
Disminución del apetito	40	4.0	31	1.5
<b>Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastinales</b>				
Disfonía	30	0	4.1	0
<b>Exámenes</b>				
Disminución de peso	30	8	9	0.3
<b>Trastornos Renales y Urinarios</b>				
Proteinuria	30	8	13	2.9
<b>Trastornos de Piel y Tejido Subcutáneo</b>				
Erupción	27	3.7	14	0.6
<b>Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo</b>				
Artralgia	28	1.4	15	0.3
<b>Trastornos del Sistema Nervioso</b>				
Cefalea	23	0.6	16	0.9

\*Calificado por NCI CTCAE v4.03

### **Cáncer de Mama Triple Negativo**

En pacientes con TNBC que reciben KEYTRUDA® en combinación con quimioterapia (paclitaxel, nab- paclitaxel, o gemcitabina y carboplatino), los eventos adversos que ocurren en al menos el 20% de los pacientes y a una mayor incidencia (diferencia  $\geq 5\%$ ) comparado con los pacientes con TNBC que reciben placebo en combinación con quimioterapia (paclitaxel, nab paclitaxel, o gemcitabina y carboplatino) fueron diarrea (28% vs. 23%), apetito disminuido (21% vs. 14%) y erupción (20% vs. 12%). De estos eventos adversos, los eventos de Grados 3-4 fueron diarrea (1.8% vs. 1.8%), apetito disminuido (0.8% vs. 0.4%) y erupción (0.8% vs. 0.0%).

### **Experiencia postcomercialización**

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la aprobación de KEYTRUDA®. Debido a que estas reacciones se reportan voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar con fiabilidad su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

**Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: artritis**

**Trastornos oculares: Síndrome Vogt-Koyanagi-Harada**

**Trastornos del sistema inmune: linfocitosis hemofagocítica**

**Trastornos del sistema Nervioso: neuritis óptica**

**Sobredosis:**

No hay información sobre sobredosificación con KEYTRUDA®. No se ha determinado la dosis máxima tolerada de KEYTRUDA®. En estudios clínicos, los pacientes recibieron hasta 10 mg/Kg con un perfil de seguridad similar al observado en pacientes que recibieron 2 mg/Kg.

En caso de sobredosis, los pacientes deben ser vigilados estrechamente en busca de signos o síntomas de reacciones adversas y deben recibir tratamiento sintomático apropiado.

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar Inserto e IPP versión 082022A fecha de revisión 29-noviembre-2022 allegado mediante radicado 20221262444.

### 3.6. MODIFICACIONES DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS POR CAMBIOS NORMATIVOS

#### 3.6.1. BERIGLOBINA-P

Expediente : 49642  
Radicado : 20211065526 / 20221203320 / 20221246573  
Fecha : 25/11/2022  
Interesado : CSL Behring Colombia SAS

**Composición:**

Cada ml contiene 160 mg de Inmunoglobulina humana normal (pureza mínima del 95%)

Forma farmacéutica: Solución inyectable

**Indicaciones:**

Indicaciones para la administración subcutánea (IgSC)

La terapia de reemplazo en adultos, niños y adolescentes (0-18 años) en:

- Síndromes de inmunodeficiencia primaria con la producción de anticuerpos alterada.
- Hipogammaglobulinemia e infecciones bacterianas recurrentes en pacientes con leucemia linfocítica crónica (LLC), en los que los antibióticos profilácticos no han funcionado o están contraindicados.

- Infecciones bacterianas recurrentes e hipogammaglobulinemia en pacientes con mieloma múltiple (MM).
- Hipogammaglobulinemia en pacientes pre y post trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (TCMH).

Indicaciones para la administración intramuscular (IgIM)

Profilaxis de la Hepatitis A

En adultos, niños y adolescentes (0-18 años):

- Profilaxis de pre-exposición, preferiblemente en combinación con vacunación, en individuos no vacunados que se desplacen en menos de 2 semanas a áreas de riesgo de Hepatitis A.
- Profilaxis de post-exposición en individuos no vacunados durante las 2 semanas posteriores a la exposición al virus de la Hepatitis A (HAV).

También se deben tener en cuenta otras guías oficiales sobre el uso adecuado en la profilaxis de la hepatitis A.

Para la profilaxis de la hepatitis A a largo plazo, se recomienda la vacunación.

Tratamiento de mucositis radiogénica.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

BERIGLOBINA P no debe ser administrado intravascularmente.

Tampoco se debe administrar intramuscularmente en casos de trombocitopenia grave y otros trastornos de la homeostasis.

Precauciones y advertencias:

Si BERIGLOBINA P se administra accidentalmente en un vaso sanguíneo, los pacientes podrían desarrollar un shock.

La velocidad de perfusión recomendada, debe seguirse rigurosamente. Los pacientes deben ser estrechamente monitorizados y observados cuidadosamente para cualquier reacción adversa durante todo el periodo de perfusión.

Ciertas reacciones adversas pueden aparecer muy frecuentemente en pacientes que reciben inmunoglobulina humana normal por primera vez, o raramente, cuando se cambia de inmunoglobulina humana normal o cuando ha pasado un intervalo largo de tiempo desde la infusión previa.

Las complicaciones potenciales asociadas con la administración subcutánea a menudo se pueden evitar por:

- Inyectar inicialmente el producto lentamente (10 ml/h)

Garantizar que los pacientes son monitorizados cuidadosamente para cualquier reacción adversa durante todo el periodo de perfusión. En particular, pacientes no tratados previamente con inmunoglobulina humana normal, pacientes que pasaron de un producto alternativo o cuando no se administra a intervalos regulares, deben ser monitorizados durante la primera perfusión y durante la primera hora después de la primera perfusión, a fin de detectar potenciales signos adversos.

El resto de pacientes deben ser observados durante al menos 20 minutos después de la administración.

En caso de reacciones adversas, debe reducirse la tasa de administración o interrumpirse la infusión. El tratamiento requerido depende de la naturaleza y gravedad de la reacción adversa.

En caso de shock, se debe implementar el tratamiento médico estándar para el shock.

#### Hipersensibilidad

Las reacciones alérgicas verdaderas son raras. Pueden ocurrir particularmente en pacientes con anticuerpos anti-IgA que deben ser tratados con especial precaución. Los pacientes con anticuerpos anti-IgA, en los que el tratamiento con productos de IgG subcutáneas sigue siendo la única opción, deben ser tratados con BERIGLOBINA P sólo bajo estricta supervisión médica.

En raras ocasiones, la inmunoglobulina humana normal puede inducir una caída de la presión sanguínea con reacción anafiláctica, incluso en pacientes que toleraron tratamientos anteriores con inmunoglobulina humana normal.

#### Tromboembolismo

El uso de inmunoglobulinas se ha asociado con eventos tromboembólicos arteriales y venosos, incluyendo infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, trombosis venosa profunda y embolia pulmonar. Los pacientes deben ser hidratados suficientemente antes de usar inmunoglobulinas. Se debe tener precaución en pacientes con factores de riesgo preexistentes para eventos trombóticos (como edad avanzada, hipertensión, diabetes mellitus y antecedentes de enfermedad vascular o episodios trombóticos vasculares, pacientes con trombofilia adquirida o heredada, pacientes con periodos prolongados de inmovilización, pacientes hipovolémicos graves, pacientes con enfermedades que incrementen la viscosidad de la sangre).

Se debe informar a los pacientes acerca de los primeros síntomas de eventos tromboembólicos incluyendo falta de aliento, dolor e hinchazón de una extremidad, déficits neurológicos focales y dolor en el pecho y así como de que contacten con su médico inmediatamente después de la aparición de los síntomas.

#### Síndrome de meningitis aséptica (SMA)

Se ha notificado el síndrome de meningitis aséptica en asociación con el tratamiento con inmunoglobulina subcutánea; los síntomas comienzan generalmente dentro de varias horas a 2 días después del tratamiento. La suspensión del tratamiento con inmunoglobulina puede dar lugar a la remisión de SMA dentro de varios días, sin secuelas.

Se debe informar a los pacientes acerca de los primeros síntomas que pueden abarcar dolor de cabeza severo, rigidez en el cuello, somnolencia, fiebre, fotofobia, náuseas y vómitos.

Información importante sobre algunos de los componentes de BERIGLOBINA P.

Este medicamento contiene hasta 110 mg (4,78 mmol) de sodio por dosis (75 kg de peso corporal) si se administra la dosis diaria máxima (11,25 g = 70,3 ml). Esto debe tenerse en cuenta en pacientes con dietas pobres en sodio.

Interferencia en pruebas serológicas

Después de la inyección de inmunoglobulina, el incremento transitorio de varios anticuerpos transferidos pasivamente a la sangre del paciente puede dar lugar a falsos positivos en las pruebas serológicas.

La transmisión pasiva de anticuerpos contra antígenos eritrocitarios, por ejemplo, A, B, D puede interferir con algunas pruebas serológicas de anticuerpos eritrocitarios, por ejemplo la prueba directa de antiglobulina (prueba DAT, test de Coombs directo).

Agentes Transmisibles

Las medidas estándar para prevenir infecciones resultantes del uso de medicamentos derivados de sangre o plasma humanos incluyen la selección de donantes, análisis individuales de las donaciones y los bancos de plasma para marcadores específicos de infección y la inclusión de etapas de fabricación eficaces para la inactivación / eliminación de virus. A pesar de esto, cuando se administran medicamentos derivados de sangre o plasma humanos, la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos no se puede excluir totalmente. Esto también se aplica a los virus desconocidos o emergentes y otros patógenos.

Las medidas tomadas se consideran eficaces frente a virus encapsulados tales como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), virus de la hepatitis B (VHB) y virus de la hepatitis C (VHC), así como frente a los virus no encapsulados virus hepatitis A (VHA) y los virus parvovirus B19. Existe experiencia clínica que confirma la ausencia de hepatitis A o parvovirus B19 con las inmunoglobulinas y se asume asimismo que el contenido en anticuerpos constituye una importante contribución a la seguridad vírica.

Se recomienda encarecidamente que cada vez que se administre BERIGLOBINA P, se registre el nombre y el número de lote del medicamento para mantener un seguimiento entre el paciente y el lote del producto.

Población pediátrica

Las advertencias y precauciones enumeradas se aplican tanto a los adultos como los niños.

Página 684 de 727

Acta No. 14 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Reacciones adversas:

#### Resumen del perfil de seguridad

Ocasionalmente pueden ocurrir reacciones adversas tales como escalofríos, dolor de cabeza, mareo, fiebre, vómitos, reacciones alérgicas, náuseas, artralgia, hipotensión y dolor moderado en la parte baja de la espalda.

Raramente, las inmunoglobulinas humanas normales pueden causar una disminución repentina de la presión arterial y, en casos aislados, un shock anafiláctico, incluso cuando el paciente no ha mostrado hipersensibilidad a una administración previa.

Pueden ocurrir con frecuencia reacciones locales en el lugar de la inyección: inflamación, dolor, eritema, induración, calor, prurito, moretones y sarpullidos.

#### Tabla de reacciones adversas

La tabla presentada a continuación sigue la clasificación por grupos y sistemas de MedDRA (SOC y nivel de Término Preferente).

La categorización de la frecuencia se ha aplicado a las reacciones adversas recogidas en los ensayos clínicos. Sin embargo, para las reacciones adversas recogidas de la experiencia post-comercialización no siempre es posible estimar de manera fiable la frecuencia ya que son notificadas voluntariamente por una población de tamaño incierto. A estas reacciones se les ha asignado la frecuencia "no conocida".

Las frecuencias se han evaluado de acuerdo a la siguiente convención: Muy frecuente ( $\geq 1/10$ ); frecuente ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuente ( $\geq 1/1,000$  a  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10,000$  a  $< 1/1,000$ ); muy raro ( $< 1/10,000$ ), no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Frecuencia de Reacciones Adversas (RA) con BERIGLOBINA P:

Clasificación de órganos y sistemas MedDRA (SOC)	Reacción Adversa	Frecuencia (administración s.c.)	Frecuencia (administración i.m.)
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad (incluyendo disminución de la presión arterial)	Frecuente <sup>‡</sup>	No conocida
	Shock anafiláctico/reacción anafiláctica (incluyendo disnea, reacción cutánea)	No conocida	No conocida
Sistema nervioso	Dolor de cabeza	Frecuente <sup>‡</sup>	Frecuente <sup>‡</sup>
	Sincope, mareo	Frecuente <sup>‡</sup>	No conocida
Trastornos cardiacos	Trastorno cardiovascular <sup>†</sup>	No conocida	No conocida
Trastornos vasculares	Tromboembolismo (incluyendo infarto de miocardio, accidente cerebrovascular isquémico, trombosis venosa profunda y embolia pulmonar) <sup>  </sup>	No conocida	(---)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Broncoespasmo	Frecuente <sup>‡</sup>	No conocida
Trastornos gastrointestinales	Náuseas, vómitos	No conocida	No conocida
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción	Frecuente <sup>‡</sup>	No conocida
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor de espalda <sup>§</sup>	Frecuente <sup>‡</sup>	No conocida
	Artralgia	No conocida	No conocida

Clasificación de órganos y sistemas MedDRA (SOC)	Reacción Adversa	Frecuencia (administración s.c.)	Frecuencia (administración i.m.)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Dolor en la zona de inyección <sup>§</sup>	Muy frecuente	Muy frecuente
	Hinchazón de la zona de inyección, eritema en la zona de inyección, induración de la zona de inyección, calor en el lugar de inyección, prurito en la zona de inyección, cardenales en la zona de inyección y erupción en la zona de inyección §	Muy frecuente	No conocida
	Urticaria en la zona de inyección <sup>†</sup>	(---)	No conocida
	Pirexia	Frecuente <sup>‡</sup>	Frecuente <sup>‡</sup>
	Escalofríos, malestar general	Frecuente <sup>‡</sup>	No conocida

<sup>‡</sup> Reportado en casos aislados de ensayos clínicos.

<sup>¶</sup> Trastorno cardiovascular, en particular si el producto ha sido inyectado por vía intravascular de forma involuntaria.

<sup>||</sup> Tromboembolismo (incluyendo infarto de miocardio, accidente cerebrovascular isquémico, la trombosis venosa profunda y embolia pulmonar) se ha observado solamente en asociación con la terapia de sustitución s.c.

<sup>§</sup> En un estudio clínico con administración s.c frecuente, las reacciones locales en la zona de inyección (incluyendo dolor, hinchazón, eritema, calor, prurito, cardenales, erupción) disminuyeron muy rápidamente con las diez primeras perfusiones, cuando los pacientes se acostumbraron a la forma de tratamiento s.c.

<sup>†</sup> Urticaria en el sitio de inyección solamente se ha observado con la administración i.m.

#### Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Urticaria en el lugar de inyección solamente se ha observado con la administración i.m.  
Tromboembolismo (incluyendo infarto de miocardio, accidente cerebrovascular isquémico, la trombosis venosa profunda y embolia pulmonar) se ha observado solamente en asociación con la terapia de sustitución s.c.

#### Población pediátrica

Se espera que la frecuencia, el tipo y la severidad de las reacciones adversas en niños sea la misma que en adultos.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaRAM.es>

#### Interacciones:

##### Vacunas con virus vivos atenuados

La administración de inmunoglobulinas puede disminuir, durante un período de al menos 6 semanas hasta 3 meses, la eficacia de las vacunas de virus vivos atenuados como sarampión, rubéola, paperas y varicela.

Tras la administración de este medicamento, debe transcurrir un intervalo de al menos 3 meses antes de la vacunación con vacunas de virus vivos atenuados.

En el caso del sarampión, esta disminución puede persistir hasta 1 año. Por lo tanto, los pacientes que recibieron la vacuna contra el sarampión deben comprobar el estado de sus anticuerpos.

#### Población pediátrica

Las interacciones enumeradas se aplican tanto a los adultos como a los niños.

#### Vía de administración: Subcutánea

#### Dosificación y Grupo etario:

La terapia de reemplazo debe ser iniciada y controlada bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la inmunodeficiencia.

#### Posología

La dosis y el régimen de dosificación dependen de la indicación.

#### Terapia de reemplazo

El producto debe administrarse por vía subcutánea.

En la terapia de reemplazo, la dosis puede tener que ser individualizada para cada paciente según la respuesta clínica y farmacocinética de la dosis. Los siguientes regímenes de dosis se dan como una guía.

El régimen de dosis debe alcanzar un nivel valle de IgG (medido antes de la próxima infusión) de por lo menos 5 a 6 g / l y estar dentro del intervalo de referencia de suero IgG para la edad. Puede ser necesaria una dosis de carga de al menos 0,2 a 0,5 g / kg (1.3 a 3.1 ml / kg) por peso corporal. Puede ser necesario dividir durante varios días, con una dosis diaria máxima de 0,1 a 0,15 g / kg.

Una vez se han alcanzado los niveles de IgG en el estado estacionario, las dosis de mantenimiento se administran a intervalos repetidos (aproximadamente una vez por semana) para llegar a una dosis mensual acumulada del orden de 0,4-0,8 g / kg. Cada dosis individual puede ser inyectada en diferentes sitios anatómicos.

Los niveles mínimos deben ser medidos y evaluados en conjunto con la incidencia de la infección. Para reducir la tasa de infección, puede ser necesario aumentar la dosis y el objetivo para los niveles valle más altos.

#### Profilaxis de la hepatitis A

El producto se administra por vía intramuscular.

Para lograr un nivel de protección mínima de 10 mIU/ml con IgIM con un contenido mínimo de anticuerpos VHA de 100 UI/ml, se recomienda la siguiente dosis:

- La profilaxis de pre-exposición en individuos no vacunados que se desplazaran en menos de 2 semanas a áreas de riesgo de Hepatitis A (profilaxis a corto plazo):

Para estancias en áreas endémicas durante menos de tres meses: 0,17 ml/kg de peso corporal (administrada preferiblemente en combinación con la vacunación)

- Profilaxis de post-exposición en individuos no vacunados durante las 2 semanas posteriores a la exposición: 0,17 ml/kg de peso corporal.

#### Terapia de mucosis radiogénica

El producto se administra por vía intramuscular.

Inicialmente 10 ml (1600 mg), después 2 días 5 ml (800 mg) y después 2 días más otra vez 5 ml (800mg).

El tratamiento se puede repetir tantas veces como sea necesario.

#### Población pediátrica:

La posología en niños y adolescentes (0-18 años) no es diferente a la de los adultos, debido a que la posología para cada indicación viene dada por el peso corporal y ajustado a la evolución clínica en indicaciones de terapia de sustitución.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

**Solicitud:** El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2022000398 emitido mediante Acta No. 14 de 2021 SEMNNIMB, numeral 3.6.7, con el fin de dar respuesta a los requerimientos, con el fin de continuar con el proceso de modificaciones de medicamentos biológicos por cambios normativos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión H3601 G95 del CCDS de 22 de junio de 2015 allegado mediante radicado No. 20211065526
- Inserto versión H3601 G95 del CCDS de 22 de junio de 2015 allegado mediante radicado No. 20211065526
- Declaración sucinta Basado en CCDS de 22 de junio de 2015 allegado mediante radicado No. 20211065526
- Instructivo de uso Basado en CCDS de 22 de junio de 2015 allegado mediante radicado No. 20211065526

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado presenta respuesta al Auto No. 2022000398 emitido mediante Acta No. 14 de 2021 SEMNNIMB, numeral 3.6.7., para BERIGLOBINA-P y dado que presentó respuesta satisfactoria al auto, la Sala recomienda aprobar la evaluación farmacológica, con la siguiente información:

**Composición:**

Cada ml contiene 160 mg de Inmunoglobulina humana normal (pureza mínima del 95%)

**Forma farmacéutica:** Solución inyectable

**Indicaciones:**

**Indicaciones para la administración subcutánea (IgSC)**

**La terapia de reemplazo en adultos, niños y adolescentes (0-18 años) en:**

- Síndromes de inmunodeficiencia primaria con la producción de anticuerpos alterada.
- Hipogammaglobulinemia e infecciones bacterianas recurrentes en pacientes con leucemia linfocítica crónica (LLC), en los que los antibióticos profilácticos no han funcionado o están contraindicados.

Página 690 de 727

Acta No. 14 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- Infecciones bacterianas recurrentes e hipogammaglobulinemia en pacientes con mieloma múltiple (MM).
- Hipogammaglobulinemia en pacientes pre y post trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (TCMH).

#### Indicaciones para la administración intramuscular (IgIM)

#### Profilaxis de la Hepatitis A

En adultos, niños y adolescentes (0-18 años):

- Profilaxis de pre-exposición, preferiblemente en combinación con vacunación, en individuos no vacunados que se desplacen en menos de 2 semanas a áreas de riesgo de Hepatitis A.
- Profilaxis de post-exposición en individuos no vacunados durante las 2 semanas posteriores a la exposición al virus de la Hepatitis A (HAV).

También se deben tener en cuenta otras guías oficiales sobre el uso adecuado en la profilaxis de la hepatitis A.

Para la profilaxis de la hepatitis A a largo plazo, se recomienda la vacunación.

Tratamiento de mucositis radiogénica.

#### Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

**BERIGLOBINA P no debe ser administrado intravascularmente.**

Tampoco se debe administrar intramuscularmente en casos de trombocitopenia grave y otros trastornos de la homeostasis.

#### Precauciones y advertencias:

Si BERIGLOBINA P se administra accidentalmente en un vaso sanguíneo, los pacientes podrían desarrollar un shock.

La velocidad de perfusión recomendada, debe seguirse rigurosamente. Los pacientes deben ser estrechamente monitorizados y observados cuidadosamente para cualquier reacción adversa durante todo el periodo de perfusión.

Ciertas reacciones adversas pueden aparecer muy frecuentemente en pacientes que reciben inmunoglobulina humana normal por primera vez, o raramente, cuando se cambia de inmunoglobulina humana normal o cuando ha pasado un intervalo largo de tiempo desde la infusión previa.

Las complicaciones potenciales asociadas con la administración subcutánea a menudo se pueden evitar por:

**- Inyectar inicialmente el producto lentamente (10 ml/h)**

**Garantizar que los pacientes son monitorizados cuidadosamente para cualquier reacción adversa durante todo el periodo de perfusión. En particular, pacientes no tratados previamente con inmunoglobulina humana normal, pacientes que pasaron de un producto alternativo o cuando no se administra a intervalos regulares, deben ser monitorizados durante la primera perfusión y durante la primera hora después de la primera perfusión, a fin de detectar potenciales signos adversos.**

**El resto de pacientes deben ser observados durante al menos 20 minutos después de la administración.**

**En caso de reacciones adversas, debe reducirse la tasa de administración o interrumpirse la infusión. El tratamiento requerido depende de la naturaleza y gravedad de la reacción adversa.**

**En caso de shock, se debe implementar el tratamiento médico estándar para el shock.**

#### **Hipersensibilidad**

**Las reacciones alérgicas verdaderas son raras. Pueden ocurrir particularmente en pacientes con anticuerpos anti-IgA que deben ser tratados con especial precaución. Los pacientes con anticuerpos anti-IgA, en los que el tratamiento con productos de IgG subcutáneas sigue siendo la única opción, deben ser tratados con BERIGLOBINA P sólo bajo estricta supervisión médica.**

**En raras ocasiones, la inmunoglobulina humana normal puede inducir una caída de la presión sanguínea con reacción anafiláctica, incluso en pacientes que toleraron tratamientos anteriores con inmunoglobulina humana normal.**

#### **Tromboembolismo**

**El uso de inmunoglobulinas se ha asociado con eventos tromboembólicos arteriales y venosos, incluyendo infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, trombosis venosa profunda y embolia pulmonar. Los pacientes deben ser hidratados suficientemente antes de usar inmunoglobulinas. Se debe tener precaución en pacientes con factores de riesgo preexistentes para eventos trombóticos (como edad avanzada, hipertensión, diabetes mellitus y antecedentes de enfermedad vascular o episodios trombóticos vasculares, pacientes con trombofilia adquirida o heredada, pacientes con periodos prolongados de inmovilización, pacientes hipovolémicos graves, pacientes con enfermedades que incrementen la viscosidad de la sangre).**

**Se debe informar a los pacientes acerca de los primeros síntomas de eventos tromboembólicos incluyendo falta de aliento, dolor e hinchazón de una extremidad,**

déficits neurológicos focales y dolor en el pecho y así como de que contacten con su médico inmediatamente después de la aparición de los síntomas.

### **Síndrome de meningitis aséptica (SMA)**

Se ha notificado el síndrome de meningitis aséptica en asociación con el tratamiento con inmunoglobulina subcutánea; los síntomas comienzan generalmente dentro de varias horas a 2 días después del tratamiento. La suspensión del tratamiento con inmunoglobulina puede dar lugar a la remisión de SMA dentro de varios días, sin secuelas. Se debe informar a los pacientes acerca de los primeros síntomas que pueden abarcar dolor de cabeza severo, rigidez en el cuello, somnolencia, fiebre, fotofobia, náuseas y vómitos.

### **Información importante sobre algunos de los componentes de BERIGLOBINA P.**

Este medicamento contiene hasta 110 mg (4,78 mmol) de sodio por dosis (75 kg de peso corporal) si se administra la dosis diaria máxima (11,25 g = 70,3 ml). Esto debe tenerse en cuenta en pacientes con dietas pobres en sodio.

### **Interferencia en pruebas serológicas**

Después de la inyección de inmunoglobulina, el incremento transitorio de varios anticuerpos transferidos pasivamente a la sangre del paciente puede dar lugar a falsos positivos en las pruebas serológicas.

La transmisión pasiva de anticuerpos contra antígenos eritrocitarios, por ejemplo, A, B, D puede interferir con algunas pruebas serológicas de anticuerpos eritrocitarios, por ejemplo la prueba directa de antiglobulina (prueba DAT, test de Coombs directo).

### **Agentes Transmisibles**

Las medidas estándar para prevenir infecciones resultantes del uso de medicamentos derivados de sangre o plasma humanos incluyen la selección de donantes, análisis individuales de las donaciones y los bancos de plasma para marcadores específicos de infección y la inclusión de etapas de fabricación eficaces para la inactivación / eliminación de virus. A pesar de esto, cuando se administran medicamentos derivados de sangre o plasma humanos, la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos no se puede excluir totalmente. Esto también se aplica a los virus desconocidos o emergentes y otros patógenos.

Las medidas tomadas se consideran eficaces frente a virus encapsulados tales como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), virus de la hepatitis B (VHB) y virus de la hepatitis C (VHC), así como frente a los virus no encapsulados virus hepatitis A (VHA) y los virus parvovirus B19.

Existe experiencia clínica que confirma la ausencia de hepatitis A o parvovirus B19 con las inmunoglobulinas y se asume asimismo que el contenido en anticuerpos constituye una importante contribución a la seguridad vírica.

Se recomienda encarecidamente que cada vez que se administre BERIGLOBINA P, se registre el nombre y el número de lote del medicamento para mantener un seguimiento entre el paciente y el lote del producto.

#### Población pediátrica

Las advertencias y precauciones enumeradas se aplican tanto a los adultos como los niños.

#### Reacciones adversas:

#### Resumen del perfil de seguridad

Ocasionalmente pueden ocurrir reacciones adversas tales como escalofríos, dolor de cabeza, mareo, fiebre, vómitos, reacciones alérgicas, náuseas, artralgia, hipotensión y dolor moderado en la parte baja de la espalda.

Raramente, las inmunoglobulinas humanas normales pueden causar una disminución repentina de la presión arterial y, en casos aislados, un shock anafiláctico, incluso cuando el paciente no ha mostrado hipersensibilidad a una administración previa.

Pueden ocurrir con frecuencia reacciones locales en el lugar de la inyección: inflamación, dolor, eritema, induración, calor, prurito, moretones y sarpullidos.

#### Tabla de reacciones adversas

La tabla presentada a continuación sigue la clasificación por grupos y sistemas de MedDRA (SOC y nivel de Término Preferente).

La categorización de la frecuencia se ha aplicado a las reacciones adversas recogidas en los ensayos clínicos. Sin embargo, para las reacciones adversas recogidas de la experiencia post-comercialización no siempre es posible estimar de manera fiable la frecuencia ya que son notificadas voluntariamente por una población de tamaño incierto. A estas reacciones se les ha asignado la frecuencia “no conocida”.

Las frecuencias se han evaluado de acuerdo a la siguiente convención: Muy frecuente ( $\geq 1/10$ ); frecuente ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuente ( $\geq 1/1,000$  a  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10,000$  a  $< 1/1,000$ ); muy raro ( $< 1/10,000$ ), no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

#### Frecuencia de Reacciones Adversas (RA) con BERIGLOBINA P:

Clasificación de órganos y sistemas MedDRA (SOC)	Reacción Adversa	Frecuencia (administración s.c.)	Frecuencia (administración i.m.)
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad (incluyendo disminución de la presión arterial)	Frecuente <sup>‡</sup>	No conocida
	Shock anafiláctico/reacción anafiláctica (incluyendo disnea, reacción cutánea)	No conocida	No conocida
Sistema nervioso	Dolor de cabeza	Frecuente <sup>‡</sup>	Frecuente <sup>‡</sup>
	Sincope, mareo	Frecuente <sup>‡</sup>	No conocida
Trastornos cardiacos	Trastorno cardiovascular <sup>†</sup>	No conocida	No conocida
Trastornos vasculares	Tromboembolismo (incluyendo infarto de miocardio, accidente cerebrovascular isquémico, trombosis venosa profunda y embolia pulmonar) <sup>  </sup>	No conocida	(---)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Broncoespasmo	Frecuente <sup>‡</sup>	No conocida
Trastornos gastrointestinales	Náuseas, vómitos	No conocida	No conocida
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción	Frecuente <sup>‡</sup>	No conocida
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor de espalda <sup>§</sup>	Frecuente <sup>‡</sup>	No conocida
	Artralgia	No conocida	No conocida

Clasificación de órganos y sistemas MedDRA (SOC)	Reacción Adversa	Frecuencia (administración s.c.)	Frecuencia (administración i.m.)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Dolor en la zona de inyección <sup>§</sup>	Muy frecuente	Muy frecuente
	Hinchazón de la zona de inyección, eritema en la zona de inyección, induración de la zona de inyección, calor en el lugar de inyección, prurito en la zona de inyección, cardenales en la zona de inyección y erupción en la zona de inyección <sup>§</sup>	Muy frecuente	No conocida
	Urticaria en la zona de inyección <sup>†</sup>	(---)	No conocida
	Pirexia	Frecuente <sup>‡</sup>	Frecuente <sup>‡</sup>
	Escalofríos, malestar general	Frecuente <sup>‡</sup>	No conocida

<sup>‡</sup> Reportado en casos aislados de ensayos clínicos.

<sup>¶</sup> Trastorno cardiovascular, en particular si el producto ha sido inyectado por vía intravascular de forma involuntaria.

<sup>||</sup> Tromboembolismo (incluyendo infarto de miocardio, accidente cerebrovascular isquémico, la trombosis venosa profunda y embolia pulmonar) se ha observado solamente en asociación con la terapia de sustitución s.c.

<sup>§</sup> En un estudio clínico con administración s.c frecuente, las reacciones locales en la zona de inyección (incluyendo dolor, hinchazón, eritema, calor, prurito, cardenales, erupción) disminuyeron muy rápidamente con las diez primeras perfusiones, cuando los pacientes se acostumbraron a la forma de tratamiento s.c.

<sup>†</sup> Urticaria en el sitio de inyección solamente se ha observado con la administración i.m.

## Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Urticaria en el lugar de inyección solamente se ha observado con la administración i.m. Tromboembolismo (incluyendo infarto de miocardio, accidente cerebrovascular isquémico, la trombosis venosa profunda y embolia pulmonar) se ha observado solamente en asociación con la terapia de sustitución s.c.

## Población pediátrica

Se espera que la frecuencia, el tipo y la severidad de las reacciones adversas en niños sea la misma que en adultos.

#### **Notificación de sospechas de reacciones adversas**

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaRAM.es>

#### **Interacciones:**

##### **Vacunas con virus vivos atenuados**

La administración de inmunoglobulinas puede disminuir, durante un período de al menos 6 semanas hasta 3 meses, la eficacia de las vacunas de virus vivos atenuados como sarampión, rubéola, paperas y varicela.

Tras la administración de este medicamento, debe transcurrir un intervalo de al menos 3 meses antes de la vacunación con vacunas de virus vivos atenuados.

En el caso del sarampión, esta disminución puede persistir hasta 1 año. Por lo tanto, los pacientes que recibieron la vacuna contra el sarampión deben comprobar el estado de sus anticuerpos.

##### **Población pediátrica**

Las interacciones enumeradas se aplican tanto a los adultos como a los niños.

##### **Vía de administración: Subcutánea**

##### **Dosificación y Grupo etario:**

La terapia de reemplazo debe ser iniciada y controlada bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la inmunodeficiencia.

##### **Posología**

La dosis y el régimen de dosificación dependen de la indicación.

##### **Terapia de reemplazo**

El producto debe administrarse por vía subcutánea.

En la terapia de reemplazo, la dosis puede tener que ser individualizada para cada paciente según la respuesta clínica y farmacocinética de la dosis. Los siguientes regímenes de dosis se dan como una guía.

El régimen de dosis debe alcanzar un nivel valle de IgG (medido antes de la próxima infusión) de por lo menos 5 a 6 g / l y estar dentro del intervalo de referencia de suero IgG para la edad. Puede ser necesaria una dosis de carga de al menos 0,2 a 0,5 g / kg (1.3 a 3.1 ml / kg) por peso corporal. Puede ser necesario dividir durante varios días, con una dosis diaria máxima de 0,1 a 0,15 g / kg.

Una vez se han alcanzado los niveles de IgG en el estado estacionario, las dosis de mantenimiento se administran a intervalos repetidos (aproximadamente una vez por semana) para llegar a una dosis mensual acumulada del orden de 0,4-0,8 g / kg. Cada dosis individual puede ser inyectada en diferentes sitios anatómicos.

Los niveles mínimos deben ser medidos y evaluados en conjunto con la incidencia de la infección. Para reducir la tasa de infección, puede ser necesario aumentar la dosis y el objetivo para los niveles valle más altos.

#### Profilaxis de la hepatitis A

El producto se administra por vía intramuscular.

Para lograr un nivel de protección mínima de 10 mIU/ml con IgM con un contenido mínimo de anticuerpos VHA de 100 UI/ml, se recomienda la siguiente dosis:

- La profilaxis de pre-exposición en individuos no vacunados que se desplazaran en menos de 2 semanas a áreas de riesgo de Hepatitis A (profilaxis a corto plazo):  
Para estancias en áreas endémicas durante menos de tres meses: 0,17 ml/kg de peso corporal (administrada preferiblemente en combinación con la vacunación)
- Profilaxis de post-exposición en individuos no vacunados durante las 2 semanas posteriores a la exposición: 0,17 ml/kg de peso corporal.

#### Terapia de mucosis radiogénica

El producto se administra por vía intramuscular.

Inicialmente 10 ml (1600 mg), después 2 días 5 ml (800 mg) y después 2 días más otra vez 5 ml (800mg).

El tratamiento se puede repetir tantas veces como sea necesario.

#### Población pediátrica:

La posología en niños y adolescentes (0-18 años) no es diferente a la de los adultos, debido a que la posología para cada indicación viene dada por el peso corporal y ajustado a la evolución clínica en indicaciones de terapia de sustitución.

**Condición de venta: Venta con fórmula médica**

**Norma farmacológica: 18.2.0.0.N10**

La Sala recomienda aprobar el Inserto versión H3601 G95 del CCDS de 22 de junio de 2015 allegado mediante radicado No. 20211065526.

Con respecto a la declaración sucinta, la Sala no se pronuncia dado que no es un documento definido en el numeral 6. Lineamientos para la elaboración y armonización de insertos/IPP de la “GUIA PARA LA PRESENTACIÓN DE MODIFICACIONES AL REGISTRO SANITARIO PARA LA DIRECCIÓN DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS”- Código: ASS-RSA-GU044.

Aprobado PGR Versión 1 del producto Beriglobina P 160 mg/ml solución inyectable., se solicita informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

En lo relacionado al cumplimiento de calidad y de los Laboratorios 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.

### **3.6.2. ERITROMAX® 4000 U.I./ML**

Expediente : 19960160  
Radicado : 20221244945  
Fecha : 24/11/2022  
Interesado : Blau Farmacéutica Colombia S.A.S.

Composición: Cada mL contiene Eritropoyetina Recombinante Humana 4000 IU

Forma farmacéutica: Solución inyectable

#### Indicaciones:

- Anemia asociada a insuficiencia renal crónica;
- Anemia debida a Zidovudina en pacientes con HVI;
- Anemia debida a quimioterapia en pacientes con cáncer;
- Reducción de transfusión alogénica.

#### Contraindicaciones:

- Hipertensión no controlada;
- Aplasia de células rojas asociadas a eritropoyetina o sus análogos;
- Hipersensibilidad a eritropoyetina.

#### Precauciones y advertencias:

Advertencias: Si es observado el desarrollo de hipertensión se debe excluir la sobrecarga de fluidos y se debe prescribir drogas antihipertensivas, de preferencia vasodilatadores periféricos. Si ocurrieran encefalopatías debido a la hipertensión aguda (con o sin convulsiones), debe ser realizado un tratamiento antihipertensivo agresivo y el tratamiento con ERITROMAX® deberá ser interrumpido. Luego de controlada la hipertensión, y si fuera recomendada la continuación del tratamiento con eritropoyetina, su administración deberá ser reestablecida con bajas dosis (15-20 U.I./Kg, tres veces a la semana) y bajo control médico y monitoreo riguroso de la hemoglobina y de la presión sanguínea. Si la hipertensión permaneciera bajo control, el tratamiento podrá continuar hasta que la hemoglobina alcance valores entre 10-12 g/dL. No se recomienda su uso en anemias intensas que requieren de corrección del volumen globular.

El tratamiento debe ser individualizado y utilizar la dosis más baja de este medicamento para reducir la necesidad de trasfusiones de glóbulos rojos en este tipo de pacientes con el fin de evitar el aumento del riesgo de acontecimientos cardiovasculares graves.

Precauciones: En pacientes con hipertensión arterial incontrolable, con enfermedad isquémica y/o antecedentes de convulsiones y pérdida de la memoria, este medicamento deberá ser administrado con extremo cuidado, y solamente con un monitoreo clínico riguroso, incluyendo evidencia de aumento de hipertensión. Durante el tratamiento con ERITROMAX®, debe ser controlada la presión arterial, los electrolitos de la sangre, las plaquetas y la hemoglobina. Las plaquetas pueden crecer moderadamente durante el tratamiento inicial. Si la presión arterial comenzara a aumentar, eventualmente acompañada de dolor de cabeza, se debe realizar un tratamiento agresivo antihipertensivo.

Los pacientes con dificultad para controlar la presión arterial deben ser tratados clínicamente hasta que adquieran un adecuado control de la presión sanguínea. Durante el tratamiento con este medicamento, la hemoglobina debe ser controlada, por lo menos 1-2 veces a la semana,

Página 700 de 727

Acta No. 14 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

hasta que alcance un nivel estable de 10-12 g/dL. Una vez que la hemoglobina se estabilice a un valor deseado, debe ser controlada semanalmente. Durante el tratamiento de la anemia, puede ocurrir aumento del apetito asociado a un aumento del potasio. Si durante la diálisis se observa la hipercalemia, se debe ajustar la dieta y el régimen de diálisis. Si es observado un aumento de la viscosidad sanguínea debido a un aumento de la masa ser exigida una adición en la demanda de heparina.

#### Reacciones adversas:

Los datos que se disponen en la actualidad indican que este producto es, en general, bien aceptado. Los efectos adversos que fueron descritos no son necesariamente atribuidos a la terapia con eritropoyetina. Se ha descrito como efecto secundario: hipertensión, trombosis, síntomas “flulike” (similares a los de la gripe), hipercalemia.

#### Interacciones:

Las interacciones medicamentosas mencionadas a continuación fueron seleccionadas en vista de su potencial clínico (no ocurren necesariamente). Nota: Combinaciones que contengan alguno de esos medicamentos, pueden interactuar con la Eritropoyetina. Agentes antihipertensivos: La Eritropoyetina aumenta la presión sanguínea, posiblemente el nivel de hipertensión, especialmente cuando el hematocrito crece rápidamente, se aconseja la administración de una terapia antihipertensiva más intensiva (aumento en la dosis, administración adicional y/o medicamentos más potentes), como un control en la presión sanguínea. Heparina: Un aumento en la dosis de heparina puede ser exigida en pacientes que reciben hemodiálisis, porque la eritropoyetina humana recombinante aumenta el volumen celular sanguíneo, que puede llevar a la coagulación en el dializador y/o acceso vascular. Suplementos de hierro: Algunos médicos recomiendan la suplementación de hierro por vía oral o, endovenosa, así como el dextrano, por aumentar la Eritropoyesis.

Vía de administración: intravenosa  
subcutánea

#### Dosificación y Grupo etario:

##### Posología y modo de uso

##### Dosis inicial:

Para el tratamiento inicial, cuando sea necesario, la dosis deberá ser aumentada de 15- 25 U.I./Kg tres veces a la semana, con intervalos de 2 semanas, o mejor, después de dos semanas del tratamiento inicial, a 40-55 U.I./Kg tres veces a la semana, y si es necesario aumentar, llegar a 60- 75 U.I. /Kg hasta alcanzar un nivel óptimo de hemoglobina de 10-12 g/dL (hematocrito 30-35%).

Los niveles de hierro deben ser analizados antes y durante el tratamiento. En caso de deficiencia de hierro se puede administrar hierro por vía oral o intravenosa. Las reservas de hierro pueden

bajar de forma rápida al iniciar el tratamiento y normalmente, el nivel de hierro ferritina debe ser mantenido cerca de 100ng/mL, antes y durante el tratamiento.

Si la hemoglobina del paciente aumenta muy rápidamente (cerca de 2g/dL a la semana), el tratamiento con ERITROMAX® debe ser reducido o suspendido y reiniciado con dosis menores, cuando son reestablecidos los niveles deseados. Antes de iniciar el tratamiento, deberán ser tenidas en cuenta otras causas de anemia (deficiencia de vitamina B12 o ácido fólico, intoxicación con aluminio, deficiencia de hierro, infecciones, etc.), caso contrario, la eficiencia de la eritropoyetina no puede ser garantizada.

El límite máximo de la dosis de este medicamento es de 225 U.I./Kg a la semana, no debe jamás ser sobrepasado sin ser analizados previamente otros factores que pueden contribuir para la falta de respuesta de la eritropoyesis. Los pacientes con medula ósea funcional, reservas de hierro y exenta de infecciones, normalmente responden al tratamiento con 50 U.I./Kg (o menos) tres veces a la semana y llegan a los niveles esperados en 3-6 semanas.

#### Tratamiento prolongado:

Se recomienda una dosis media de mantenimiento de 60-100 U.I./Kg a la semana, dividida en 2 a 3 dosis.

Una vez que la dosis de mantenimiento es establecida, el hematocrito/hemoglobina debe ser analizado semanalmente. Si la respuesta hematológica indica la necesidad de una dosis de mantenimiento que exceda a 100-125 U.I./Kg a la semana, se debe analizar detalladamente el nivel de hierro, pérdida de sangre, condiciones inflamatorias, infecciones, exceso de aluminio y otras causas de hipoplasia de medula ósea y entonces solamente así la dosis de ERITROMAX® podrá ser aumentada en niveles escalonados de 15-25 U.I./Kg por dosis durante un período de 3-4 semanas, bajo la supervisión de un médico. No se recomienda exceder 200 U.I./Kg tres veces a la semana. En pacientes con reservas bajas de hierro, o con infecciones, o con intoxicación por aluminio, el efecto de la eritropoyetina puede ser retardado o reducido.

#### Sobredosis:

La dosis máxima que puede ser administrada en dosis única o múltiples dosis no fue determinada. Dosis mayores que 1.500 U.I./Kg. por tres o cuatro semanas fueron administradas sin ser observado efecto tóxico directo. La terapia con ERI-TROMAX® puede resultar en policitemia si el hematocrito no es cuidadosamente monitoreado y la dosis apropiadamente ajustada. Si el valor del hematocrito excediera los niveles esperados, el tratamiento con ERITROMAX® podrá ser interrumpido temporalmente hasta volver a los valores propuestos; la terapia podrá ser mantenida utilizándose dosis bajas. Una flebotomía podrá ser indicada en caso de constatarse un nivel muy elevado de hemoglobina y/o hematocrito.

#### Uso durante el embarazo y lactación:

Durante la gestación y lactación, este medicamento deberá ser administrado solamente en casos de extrema necesidad. No se conoce los efectos de la administración de eritropoyetina durante este periodo sobre el feto o recién nacido, o sobre la capacidad reproductiva.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

**Solicitud:** El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos con el fin de continuar con el proceso de modificaciones de medicamentos biológicos por cambios normativos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 20221244945

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que, el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad, los cuales se relacionarán y detallarán en el acto administrativo.

Adicionalmente, el interesado debe allegar un documento con información para prescribir y otro documento con inserto para pacientes, siguiendo los lineamientos dados por el INVIMA en el numeral 6. LINEAMIENTOS PARA LA ELABORACIÓN Y ARMONIZACIÓN DE INSERTOS/IPP de la “GUIA PARA LA PRESENTACIÓN DE MODIFICACIONES AL REGISTRO SANITARIO PARA LA DIRECCIÓN DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS”- Código: ASS-RSA-GU044 y en armonía con la información conocida para el principio activo, pues el documento allegado como inserto no cumple con los lineamientos ni con el estado del arte.

### 3.6.3. SURVANTA ® 4 ML

Expediente : 19915281  
Radicado : 20221251006  
Fecha : 30/11/2022  
Interesado : Abbvie S.A.S.

Composición: Cada mL contiene 25 mg de Fosfolípidos Totales (Lípidos de Pulmón Bovino)

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable

Indicaciones:

Survanta está indicado para la prevención y el tratamiento ("rescate") del síndrome de dificultad respiratoria (SDR) (enfermedad de la membrana hialina) en recién nacidos prematuros.

#### Contraindicaciones:

Ninguna conocida.

#### Precauciones y advertencias:

Survanta está previsto solo para uso intratraqueal.

Survanta puede afectar rápidamente la oxigenación y distensibilidad pulmonar. Por lo tanto, su uso se debe restringir a un entorno clínico muy supervisado con disponibilidad inmediata de médicos experimentados en intubación, manejo del respirador y cuidado general de recién nacidos prematuros. Los recién nacidos a quienes se les administra Survanta deben vigilarse con frecuencia con mediciones transcutáneas o arteriales de oxígeno y dióxido de carbono sistémicos.

Durante el procedimiento de dosificación, se ha informado sobre episodios transitorios de bradicardia y disminución de la saturación de oxígeno. Si alguno de estos ocurre, detenga el procedimiento de dosificación e inicie las medidas adecuadas para aliviar la afección. Después de la estabilización, retome el procedimiento de dosificación.

#### Generalidades

Se pueden presentar estertores y ruidos respiratorios húmedos de forma transitoria después de la administración. No se necesita aspiración endotraqueal ni otras medidas correctivas a menos que se presenten signos concluyentes de obstrucción de la vía aérea.

En los ensayos clínicos controlados se observó un aumento de la posibilidad de sepsis hospitalaria después del tratamiento en los recién nacidos tratados con Survanta (tabla 3). El riesgo mayor de sepsis entre los recién nacidos tratados con Survanta no se asoció con un incremento en la mortalidad en estos. Los organismos causantes fueron similares en recién nacidos tratados y en el grupo de control. No existieron diferencias significativas entre los grupos en cuanto a la tasa de infecciones después del tratamiento aparte de sepsis.

El uso de Survanta en recién nacidos con peso al nacer menor de 600 g o mayor de 1750 g no se ha evaluado en ensayos controlados. No existen experimentos controlados con el uso de Survanta junto con terapias experimentales para el SDR (por ejemplo, ventilación de alta frecuencia u oxigenación por membrana extracorpórea).

No existe información disponible sobre los efectos de la dosis aparte de 100 mg de fosfolípidos/kg, más de 4 dosis, dosificación más frecuente que cada 6 horas o administración después de 48 horas de vida.

#### Reacciones adversas:

## Ensayos clínicos

### Pacientes con ventilación mecánica

Los efectos adversos informados con mayor frecuencia se asociaron con el procedimiento de dosificación.

En los ensayos clínicos controlados con dosis múltiples, cada dosis de Survanta se dividió en cuatro cuartos. Cada cuarto se instiló a través de un catéter insertado en la cánula endotraqueal desconectándola por corto tiempo del respirador. Se produjo bradicardia transitoria con el 11.9 % de las dosis. Se produjo desaturación de oxígeno con el 9.8 % de las dosis.

Se produjeron otras reacciones durante el procedimiento de dosificación con menos del 1 % de las dosis, entre las cuales se incluyeron reflujo por la cánula endotraqueal, palidez, vasoconstricción, hipotensión, bloqueo de la cánula endotraqueal, hipertensión, hipocarbica, hipercarbica y apnea. No se presentaron muertes durante el procedimiento de dosificación y todas las reacciones se resolvieron con el tratamiento sintomático.

Un estudio clínico comparó el esquema de administración de dosis de cuatro cuartos indicado anteriormente, con la administración en dosis de 2 mitades con ventilación interrumpida, tal como se describió previamente, y la administración de dosis en 2 mitades pasando el catéter a través de una válvula de aspiración neonatal en la cánula endotraqueal, con ventilación ininterrumpida. Con la primera dosis, se observó que el reflujo por cánula fue considerablemente menor en el grupo con el esquema de dosis de cuatro cuartos ( $p= 0.007$ ) que en el grupo con ventilación ininterrumpida. Con la primera dosis, se observó que la desaturación de oxígeno fue significativamente menor en el grupo con ventilación ininterrumpida ( $p= 0.008$ ) que en el otro grupo al que se le administró dosis de dos mitades. No hubo diferencias en estos eventos después de las dosis posteriores ni diferencias en la frecuencia cardíaca después de ninguna dosis (véase procedimientos de dosificación).

La aparición de enfermedades concurrentes comunes en recién nacidos prematuros se evaluó en los ensayos controlados. Las tasas en todos los estudios controlados se encuentran en la tabla 3.

<b>Tabla 3</b>			
<b>Todos los estudios controlados</b>			
<b>Evento concurrente</b>	<b>Survanta (%)</b>	<b>Control (%)</b>	<b>Valor de p*</b>
Ductus arterioso persistente	46.9	47.1	0.814
Hemorragia intracraneal	48.1	45.2	0.241
Hemorragia intracraneal severa	24.1	23.3	0.693
Pérdidas de aire pulmonar	10.9	24.7	<0.001
Enfisema pulmonar intersticial	20.2	38.4	<0.001
Enterocolitis necrotizante	6.1	5.3	0.427
Apnea	65.4	59.6	0.283
Apnea severa	46.1	42.5	0.114
Sepsis después del tratamiento	20.7	16.1	0.019
Infección después del tratamiento	10.2	9.1	0.345
Hemorragia pulmonar	7.2	5.3	0.166
* el valor de p compara los grupos en los estudios controlados			

Cuando se agruparon todos los estudios controlados, no hubo diferencia en cuanto a la hemorragia intracraneal. Sin embargo, en uno de los estudios de rescate con monodosis y uno de los estudios de prevención con dosis múltiples, la tasa de hemorragia intracraneal significativamente mayor en los pacientes a quienes se les administró Survanta que en los pacientes del grupo de control (63.3 % versus 30.8 %,  $P=0.001$ ; y 48.8 % versus 34.2 %,  $P=0.047$ , respectivamente). La tasa con un tratamiento con medicamento en investigación (IND) que involucró aproximadamente 8100 recién nacidos fue menor que en los ensayos controlados.

En los ensayos clínicos controlados, Survanta no afectó los resultados de las pruebas de laboratorio habituales: recuento de leucocitos, y nivel de sodio, potasio, bilirrubina y creatinina en suero.

Se analizaron más de 4300 muestras de sangre antes y después del tratamiento, de aproximadamente 1500 pacientes, mediante el inmunoensayo Western Blot con el fin de detectar anticuerpos de las proteínas surfactantes SP-B y SP-C. No se detectaron anticuerpos IgG ni IgM.

Se sabe que otras complicaciones severas se producen en los recién nacidos prematuros. Se informaron las siguientes afecciones en los estudios clínicos controlados. Las tasas de complicaciones no fueron diferentes en los recién nacidos tratados ni en los del grupo de control, y ninguna de las complicaciones se atribuyeron a Survanta.

Trastornos del sistema circulatorio y linfático

Coagulopatía, trombocitopenia, coagulación intravascular diseminada

Trastornos endocrinos

Hemorragia suprarrenal, secreción inadecuada de hormona antidiurética (ADH)

Trastornos del metabolismo y nutrición

Hiperfosfatemia, intolerancia alimentaria

Trastornos del sistema nervioso

Convulsiones

Trastornos cardíacos

Taquicardia, taquicardia ventricular, insuficiencia cardíaca, paro cardiorrespiratorio, pulso apical incrementado, circulación fetal persistente, retorno venopulmonar anómalo

Trastornos vasculares

Hipotensión, hipertensión, trombosis aórtica, embolia aérea

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Consolidación pulmonar, sangre proveniente de la cánula endotraqueal, deterioro luego de la desconexión del respirador, descompensación respiratoria, estenosis subglótica, parálisis del diafragma, insuficiencia respiratoria

Trastornos gastrointestinales

Distensión abdominal, hemorragia gastrointestinal, perforaciones intestinales, vólvulo, infarto intestinal, úlcera por estrés, hernia inguinal

Trastornos hepatobiliares

Insuficiencia hepática

Trastornos renales y urinarios

Insuficiencia renal, hematuria

Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración

Fiebre, deterioro

Interacciones:

N/A

Vía de administración: Intratraqueal

Dosificación y Grupo etario:

Dosificación y administración

Instrucciones importantes de administración

Únicamente para administración intratraqueal.

Survanta se debe administrar por o bajo la supervisión de médicos expertos en intubación, manejo de respirador y cuidado general de recién nacidos prematuros. El procedimiento de dosificación se facilita si una persona administra la dosis mientras que otra ubica y monitorea al recién nacido.

Dosificación

Cada dosis de Survanta equivale a 100 mg de fosfolípidos por kilogramo de peso al nacer (4 ml/kg) Como estrategia de prevención, administre la dosis lo antes posible después del nacimiento, preferiblemente dentro de los 15 minutos de este.)

Como estrategia de rescate, la primera dosis se debe administrar lo antes posible después de SDR es confirmado por radiografía o hallazgos clínicos preferiblemente hasta ocho horas de edad.

Se puede administrar cuatro dosis de Survanta en las primeras 48 horas de vida. Las dosis no se deben administrar con una frecuencia mayor a cada 6 horas.

Los indicios de dificultad respiratoria continua determinan si se necesitan dosis adicionales de Survanta. Se debe obtener confirmación del SDR mediante radiografía antes de la administración de dosis adicionales a aquellos recién nacidos que recibieron una dosis de prevención.

#### Preparación de la suspensión de SURVANTA

Antes de la administración, Survanta se debe inspeccionar de manera visual para comprobar que no haya cambios de coloración. El color de este es de blanquecino a pardo claro.

Si durante el almacenamiento el contenido se asienta, agite suavemente el vial con movimientos circulares (NO LO AGITE) para volverlo a dispersar. No filtre el contenido de Survanta. Durante el manejo, es posible encontrar un poco de espuma en la superficie lo cual es una característica inherente del producto.

Survanta se almacena refrigerado (de 2 °C a 8 °C). Antes de la administración, Survanta se debe atemperar hasta alcanzar temperatura ambiente como mínimo 20 minutos o calentar en las manos como mínimo ocho minutos. No se deben utilizar métodos de calefacción artificial. Si se debe administrar una dosis de prevención, la preparación de Survanta debe iniciarse antes del nacimiento del recién nacido.

Los viales sin abrir ni utilizar que se han calentado a temperatura ambiente se pueden regresar al refrigerador dentro de las 24 horas de haberlos calentado; y se pueden almacenar para su uso a futuro. Survanta no se debe calentar y regresar al refrigerador más de una vez. Cada vial de Survanta de uso único se debe punzar solo una vez. Los viales usados con residuos de medicamento se deben desechar.

No es necesario someter Survanta a reconstitución ni ultrasonido antes de su uso.

#### Procedimientos generales de dosificación

Según el procedimiento seleccionado, cada dosis se puede suministrar como una sola inyección en bolo o se pueden dividir en dosis fraccionadas.

Cada dosis fraccionada se puede administrar en dos mitades o en cuatro cuartos colocando al recién nacido en una posición distinta.

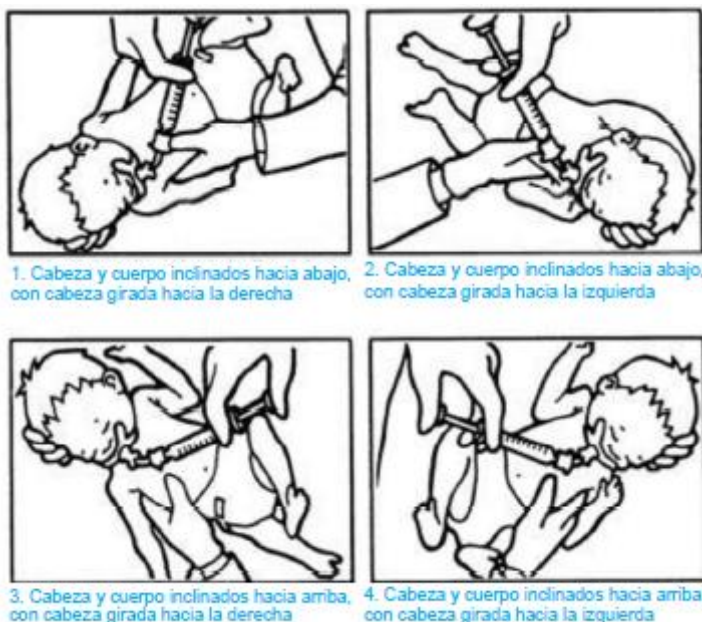
Para administrar Survanta en dosis de dos mitades, las posiciones que se recomiendan son:

- Cabeza y cuerpo rotados aproximadamente 45° hacia la derecha
- Cabeza y cuerpo rotados aproximadamente 45° hacia la izquierda

Para administrar Survanta en dosis de cuatro cuartos, las posiciones que se recomiendan son:

- Cabeza y cuerpo inclinados 5°-10° hacia abajo, con cabeza volteada hacia la derecha
- Cabeza y cuerpo inclinados 5°-10° hacia abajo, con cabeza volteada hacia la izquierda
- Cabeza y cuerpo inclinados 5°-10° hacia arriba, con cabeza volteada hacia la derecha
- Cabeza y cuerpo inclinados 5°-10° hacia arriba, con cabeza volteada hacia la izquierda

Las siguientes ilustraciones muestran las posiciones recomendadas para las dosis de cuatro cuartos:



## Administración

Instilación a través de catéter de orificio terminal en pacientes con ventilación mecánica

Retire lentamente todo el contenido del vial en una jeringa plástica mediante una aguja de calibre grueso (p.ej., mínimo calibre 20).

Conecte el catéter de orificio terminal de 5 French, medido con anterioridad, a la jeringa. Llene el catéter con Survanta. Deseche el exceso de Survanta mediante el catéter, de manera que solo quede en la jeringa la dosis total que se debe suministrar.

Antes de administrar Survanta, asegúrese de que el tubo endotraqueal tiene la colocación y permeabilidad correcta. Según el criterio del médico, el tubo endotraqueal se puede aspirar antes de la administración de Survanta. Se debe permitir al recién nacido estabilizarse antes de proceder con la dosificación.

Ubique de manera adecuada al recién nacido en una de las posiciones recomendadas.

Inserte el catéter de orificio terminal de 5 French en el tubo endotraqueal. La longitud del catéter se debe acortar de forma que la punta de este sobresalga solo un poco del tubo endotraqueal por encima de la carina del recién nacido. Survanta no se debe instilar en un bronquio principal.

inyecte de manera suave la primera dosis fraccionada a través del catéter durante dos o tres segundos. Después de la administración de la primera dosis fraccionada, quite el catéter del tubo endotraqueal y ventile al recién nacido de forma manual con bolsa durante 30 segundos o hasta que esté clínicamente estable. Ventile con suficiente oxígeno para evitar la cianosis y con suficiente presión positiva para proporcionar un intercambio de aire adecuado y movimiento de la pared torácica.

Cuando el recién nacido esté estable, vuelva a ubicarlo para realizar la instilación de la siguiente dosis fraccionada.

Instile las dosis fraccionadas que hacen falta empleando los mismos procedimientos. Después de la instilación de la última dosis fraccionada, quite el catéter sin lavarlo. No realice aspiración al recién nacido durante una hora después de la dosificación a menos que se produzcan signos significativos de obstrucción de la vía aérea.

Instilación a través de la luz secundaria de un tubo endotraqueal de doble vía en pacientes con ventilación mecánica

Asegúrese de que el recién nacido esté intubado con el tubo endotraqueal de doble vía de tamaño adecuado. Retire lentamente la dosis total del vial en una jeringa plástica mediante una aguja de calibre grueso (p.ej., mínimo calibre 20).

Antes de administrar Survanta, asegúrese de que el tubo endotraqueal tiene la colocación y permeabilidad correcta. Según el criterio del médico, el tubo endotraqueal se puede aspirar antes de la administración de Survanta. Se debe permitir al recién nacido estabilizarse antes de proceder con la dosificación.

Conecte la jeringa con Survanta a la luz secundaria.

Coloque al recién nacido de manera adecuada en una de las posiciones recomendadas e inyecte suavemente la primera dosis fraccionada a través de la luz secundaria durante dos o tres segundos sin interrumpir la ventilación. Si la ventilación es manual con bolsa, hágalo mínimo 30 segundos o hasta que el recién nacido se estabilice. Ventile con suficiente oxígeno para evitar la cianosis y con suficiente presión positiva para proporcionar un intercambio de aire adecuado y movimiento de la pared torácica.

Vuelva a ubicar al recién nacido para proceder con la instilación de la siguiente dosis fraccionada.

Instile las dosis fraccionadas que hacen falta empleando los mismos procedimientos. Después de la instilación de la dosis final fraccionada, quite la jeringa de la luz secundaria, inyecte 0.5 ml de aire para lavar la luz secundaria y tápela.

Instilación en pacientes con respiración espontánea

Intubación, surfactante, extubación (INSURE)

Después de la intubación y cateterismo tal como se describió anteriormente, ubique al recién nacido en una posición neutral e inyecte suavemente la dosis como una sola inyección en bolo durante 1 o 3 minutos en la sala de partos o luego, después del ingreso a la unidad neonatal. Después de la instilación, utilice la técnica de ventilación manual con bolsa para proceder con la extubación y la CPAP tal como se indica de manera clínica.

Administración de surfactante mediante técnica menos invasiva (LISA)

Se puede utilizar un catéter de diámetro más pequeño para administrar la dosis sin necesidad de intubación. En tales casos, ponga el catéter directamente en la tráquea de manera que pueda visualizar las cuerdas vocales mediante una laringoscopia e inyecte la dosis suavemente como una sola inyección en bolo durante 1 a 3 minutos. Después de la instilación, quite el catéter de inmediato. Asegúrese de que el recién nacido respira de manera espontánea y continua y siga con el tratamiento CPAP durante todo el proceso.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

**Solicitud:** El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos con el fin de continuar con el proceso de **modificación de medicamentos biológicos por cambios normativos** para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto Versión CCDS0110220 allegado mediante radicado No. 20221251006
- IPP Versión CCDS0110220 allegado mediante radicado No. 20221251006

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

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

Adicionalmente, se solicita allegar PGR.

### 3.7. CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS

#### 3.7.1. DISPONIBILIDAD DE LA INDICACION EN CANCER DE RENAL PARA PEMBROLIZUMAB

Radicado : 20221633734 / 20221633735

Fecha : 30/11/2022

Interesado : Martín Ignacio Zapata/ Grupo de Apoyo de las Salas Especializadas de la Comisión Revisora

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos (SEMNNIMB) de la Comisión Revisora se le resuelvan las siguientes inquietudes:

1. Dado que a nivel mundial en las guías de tratamiento de cáncer renal se cuenta con el manejo de estos pacientes con la combinación de pembrolizumab más lenvatinib ¿Qué información nos pueden brindar sobre el uso de esta combinación para el tratamiento del cáncer renal en el estadio metastásico?
2. Teniendo en cuenta que es una combinación para la que ya ha sido demostrada la seguridad y eficacia, ¿es viable contar prontamente con esta alternativa terapéutica?

**CONCEPTO:** La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora informa al interesado que en Acta No. 07 de 2022 SEMNNIMB, numeral 3.4.2.3, la Sala recomendó aprobar la siguiente indicación “pembrolizumab, en combinación con lenvatinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de células renales avanzado (RCC)”.

Esta información podrá ser consultada en la siguiente ruta o enlace web:

[https://consultaregistro.invima.gov.co/Consultas/consultas/consreg\\_encabcum.jsp](https://consultaregistro.invima.gov.co/Consultas/consultas/consreg_encabcum.jsp)

### 3.8 ACLARACIONES

#### 3.8.1. ZUMAB

Expediente : 20132084  
Radicado : 2017117142 / 20181009404 / 20191118995 / 20201023049  
Interesado : Laboratorios Legrand S.A. / Grupo de Apoyo de las Salas Especializadas de la Comisión Revisora

Composición:

- Cada vial contiene 150mg de trastuzumab
- Cada vial contiene 440mg de trastuzumab

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Solicitud: El Grupo de Apoyo de las Salas Especializadas de la Comisión Revisora solicita la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido mediante Acta No. 24 de 2020 numeral 3.2.1, toda vez que, no incluye el ítem de dosificación y grupo etario.

**CONCEPTO:** Revisada la solicitud, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta No. 24 de 2020 numeral 3.2.1, en el sentido de indicar que, la información para el ítem de dosificación es como se relaciona a continuación:

**Dosificación y grupo etario:**

**Posología y modo de uso**

**Modos de uso**

- **Es obligatorio realizar el test para estudiar el HER2 antes de iniciar la terapia.**
- **El tratamiento con Trastuzumab únicamente debe iniciarse por un especialista con experiencia en la administración de quimioterapia citotóxica, y debe ser administrado por un profesional de la salud debidamente entrenado.**
- **Es importante revisar el etiquetado del producto para asegurar que se está administrando la formulación correcta (intravenosa) al paciente, según se prescribió.**

- La formulación de Trastuzumab intravenoso no está prevista para la administración subcutánea y se debe administrar solamente mediante perfusión intravenosa. No utilice bolos y no mezcle con otros medicamentos.**
- Para evitar errores de medicación, es importante comprobar las etiquetas de los viales para asegurar que el medicamento que se está preparando y administrando es Trastuzumab y no Trastuzumab emtansina.**

## **Posología**

### **Tratamiento Adyuvante - Adultos Cáncer de mama**

**Administrar de acuerdo a uno de las siguientes dosis y esquemas terapéuticos por un total de 52 semanas.**

**· Administración en combinación con paclitaxel, docetaxel o docetaxel/carboplatino: la dosis de inicio recomendada es de 4 mg/kg de peso durante 90 minutos. La dosis semana de mantenimiento 2mg/kg de peso en infusión por 30 minutos durante la quimioterapia por las primeras 12 semanas (Paclitaxel o docetaxel) o por 18 semanas (docetaxel/carboplatino). La dosis de mantenimiento recomendada después de una semana después de la última dosis semanal de trastuzumab, administrar trastuzumab 6 mg/kg en infusión durante 30 a 90 minutos cada 3 semanas.**

**· Monoterapia en el plazo de 3 semanas después de completar los regímenes de quimioterapia basados en antraciclina multimodalidad comience con 8 mg/kg infundido durante 90 minutos y luego administre 6 mg/kg infundido durante 30 a 90 minutos cada 3 semanas.**

### **Cáncer de seno, tratamiento metastásico - Adultos**

**Comience con 4mg/kg infundido durante 90 minutos solo o en combinación con paclitaxel, seguido de dosis semanales de 2 mg/kg infundido durante 30 min hasta la progresión de la enfermedad.**

### **Cáncer gástrico metastásico - Adultos**

**Comience con 8 mg/kg como una infusión IV durante 90 min, luego administre 6 mg/kg infundido durante 30 a 90 minutos cada 3 semanas hasta la progresión de la enfermedad.**

### **Modificación de la dosis - Cardiomiopatía del Adulto**

**Evaluar la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) antes de iniciar Trastuzumab y con frecuencia durante el tratamiento. Mantener el Trastuzumab durante al menos 4 semanas en caso de cualquiera de los siguientes casos:**

**1) Una disminución absoluta del 16% o más de la FEVI a partir de los valores previos al tratamiento o**

**2) FEVI por debajo de los límites institucionales normales y una disminución absoluta del 10% o más de la FEVI desde los niveles de pretratamiento.**

**El tratamiento con Trastuzumab puede reanudarse si la FEVI vuelve a los límites normales dentro de las 4 a 8 semanas y la disminución absoluta desde el inicio es de 15% o menos.**

**Descontinuar de forma definitiva el tratamiento con Trastuzumab si la FEVI disminuye durante más de 8 semanas o si la suspensión de Trastuzumab se suspende en más de 3 ocasiones para cardiomiopatía.**

#### **Poblaciones especiales**

**No se han realizado estudios farmacocinéticos específicos en pacientes de edad avanzada ni en pacientes con insuficiencia renal o hepática. En un análisis farmacocinético de la población, la edad y la insuficiencia renal no afectaban la biodisponibilidad de Trastuzumab. Población pediátrica No hay un uso relevante de Trastuzumab en la población pediátrica.**

#### **Forma de administración**

**· La dosis de inicio de Trastuzumab se debe administrar como perfusión intravenosa durante 90 minutos. No administrar como pulso o bolo intravenoso.**

**· La perfusión intravenosa de Trastuzumab debe ser administrada por un profesional sanitario entrenado en el manejo de anafilaxis y con un dispositivo de emergencia disponible. Se debe observar a los pacientes durante al menos seis horas desde el comienzo de la primera perfusión y durante dos horas desde el comienzo de las siguientes perfusiones, para detectar síntomas tales como fiebre y escalofríos u otros síntomas relacionados con la perfusión.**

**· La interrupción o la disminución del ritmo de la perfusión pueden ayudar a controlar estos síntomas.**

**Puede reanudarse la perfusión cuando los síntomas disminuyan.**

**· Si la dosis de inicio es bien tolerada, las dosis siguientes pueden administrarse en perfusión de 30 minutos.**

#### **Contraindicaciones:**

**•Trastuzumab está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al Trastuzumab o a cualquiera de los excipientes.**

**•Disnea grave en reposo debida a complicaciones de su enfermedad maligna avanzada o que requieran terapia suplementaria con oxígeno.**

#### **Precauciones y advertencias:**

**El tratamiento con Trastuzumab debe iniciarse únicamente bajo la supervisión de un médico especializado en el tratamiento de pacientes con cáncer.**

**Reacciones relacionadas con la infusión o la administración (RRI Y RRA):**

Tras la administración de Trastuzumab se han observado reacciones relacionadas con la infusión (RRI) y reacciones relacionadas con la administración (RRA).

Es posible que, desde el punto de vista clínico, resulte difícil distinguir las RRI y las RRA de las reacciones de hipersensibilidad.

- Se puede utilizar la premedicación para reducir el riesgo de las RRI y de RRA. Se han referido casos de RRI y RRA graves, incluidas las siguientes: disnea, hipotensión, sibilancias, broncospasmo, taquicardia, saturación de oxígeno reducida, dificultad respiratoria, taquiarritmia supraventricular y urticaria. Se debe vigilar a los pacientes para detectar posibles RRI y RRA. La interrupción de la infusión I.V. Puede ayudar a controlar dichos síntomas; se puede reanudar la infusión cuando los síntomas hayan remitido.
- Estos síntomas pueden tratarse con un analgésico / antipirético, como la meperidina o el paracetamol, o un antihistamínico, como la difenhidramina. Las reacciones graves se han tratado satisfactoriamente con medidas de apoyo, como la administración de oxígeno, agonistas adrenérgicos beta y corticosteroides.
- En raras ocasiones, estas reacciones se han asociado a un curso clínico con desenlace mortal. Los pacientes que padecen disnea en reposo debido al cancer avanzado o a enfermedades concomitantes pueden tener mayor riesgo de sufrir una reacción a la infusión mortal. Por consiguiente, no se debe administrar Trastuzumab a estos pacientes.

#### Reacciones pulmonares:

Se han descrito eventos pulmonares graves con el uso de Trastuzumab por vía IV después de la comercialización.

- Estos eventos a veces tienen un desenlace mortal y pueden formar parte de un RRI o ser una reacción retardada.
- Asimismo se han referido casos de neumopatía intersticial como infiltrados pulmonares, síndrome de dificultad respiratoria aguda, neumonía, neumonitis, derrame pleural, dificultad respiratoria, edema pulmonar agudo o insuficiencia respiratoria. Entre los factores de riesgo asociados a la neumopatía intersticial se la administración previa o concomitante de otras terapias antineoplásicas asociadas a la neumopatía intersticial, como los taxanos, la gemcitabina, la vinorelbina y la radioterapia.
- Los pacientes con disnea en reposo debida a complicaciones del cáncer avanzado o a enfermedades concomitantes pueden tener mayor riesgo de eventos pulmonares. Por consiguiente, no se debe administrar Trastuzumab a estos pacientes.

#### Disfunción cardíaca - Consideraciones Generales:

- Los pacientes tratados con Trastuzumab pueden tener mayor riesgo de sufrir insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) (clase II-IV de la clasificación de la New York Heart Association [NYHA]) o disfunción cardíaca asintomática. Estos eventos se han observado

Página 717 de 727

en pacientes tratados con Trastuzumab en monoterapia o en combinación con taxanos después de una quimioterapia que contenía antraciclinas (doxorubicina o epirubicina). Su intensidad puede ser moderada o grave, y se ha asociado con el fallecimiento. Además, se debe tener especial precaución al tratar pacientes con riesgo cardiaco elevado, por ejemplo, pacientes con hipertensión arterial, arteriopatía coronaria documentada, Insuficiencia Cardíaca Congestiva, disfunción diastólica, edad avanzada.

- Trastuzumab puede persistir en el torrente circulatorio hasta 7 meses tras la finalización del tratamiento con Trastuzumab. En base al análisis farmacocinético poblacional de todos los datos disponibles. Tras la supresión de Trastuzumab, los pacientes que reciban antraciclinas pueden posiblemente tener un mayor riesgo de padecer disfunción cardíaca. Si fuera posible, el especialista debe evitar el tratamiento basado en antraciclinas hasta 7 meses tras finalizar el tratamiento con Trastuzumab. En caso de que se empleen antraciclinas se debe monitorizar cuidadosamente la función cardíaca del paciente. Las simulaciones del modelo FC poblacional indican que Trastuzumab puede persistir en la circulación hasta 7 meses después de suspender el tratamiento con Trastuzumab IV o Trastuzumab SC. Los pacientes que reciben antraciclinas tras interrumpir el tratamiento con Trastuzumab posiblemente tienen también un mayor riesgo de disfunción cardíaca. En la medida de lo posible, los médicos evitarán la terapia con antraciclinas hasta 7 meses después de concluida la administración con Trastuzumab. Si se utilizan antraciclinas, se controlará estrechamente la función cardíaca del paciente. Los pacientes aptos para el tratamiento con Trastuzumab, sobre todo los que hayn recibido previamente alguna antraciclina, deben someterse a una evaluación cardíaca inicial que comprenda la anamnesis y la exploración física, electrocardiograma (ECG), y ecocardiograma o ventriculografía isotópica (MUGA) o resonancia magnética. El seguimiento clínico puede facilitar la identificación de los pacientes que desarrollen una disfunción cardíaca, incluidos los signos y síntomas de la ICC. La evaluación del estado cardíaco, tal y como se realiza antes de comenzar el tratamiento, se repetirá cada 3 meses durante el mismo y cada 6 meses tras su finalización, hasta que hayan transcurrido 24 meses desde la última administración de Trastuzumab.

- Si el porcentaje de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) cae 10 puntos respecto al valor inicial o hasta un valor menor al 50%, se suspenderá la administración de Trastuzumab y se repetirá la evaluación de la FEVI en un plazo de 3 semanas aproximadamente. Si la FEVI no mejora o incluso empeora, o si el paciente ha desarrollado una insuficiencia cardíaca congestiva importante desde el punto de vista clínico, se planteará decididamente la suspensión de Trastuzumab, salvo si se considera que los beneficios para el paciente superan a los riesgos.

- La realización de controles clínicos más frecuentes (por ejemplo, cada 6-8 semanas) puede beneficiar a los pacientes con una disfunción cardíaca asintomática. En el caso de que la función ventricular experimente un descenso continuado, aunque el paciente se mantenga asintomático, el médico debe considerar la posibilidad de suspender el tratamiento si no ha observado ningún beneficio clínico de Trastuzumab.

- No se han realizado estudios prospectivos sobre la seguridad de continuar o reanudar la administración de Trastuzumab en pacientes que hayan sufrido disfunción cardíaca. Si se presenta insuficiencia cardíaca sintomática durante el tratamiento con Trastuzumab, se la debe tratar con los medicamentos habituales contra la Insuficiencia Cardíaca (IC). La retirada de Trastuzumab debe considerarse muy firmemente en presencia de IC clínicamente importante, salvo que los beneficios para el paciente se estimen superiores a los riesgos.

- En los estudios clínicos fundamentales, la mayoría de los pacientes que sufrieron IC o disfunción cardíaca asintomática mejoraron con el tratamiento habitual de la IC, consistente en un inhibidor de la Enzima Convertidora de la Angiotensina (IECA) o un bloqueante del receptor de la angiotensina (BRA) y un betabloqueante. La mayoría de los pacientes con síntomas cardíacos que mostraban signos de estar beneficiándose clínicamente de Trastuzumab prosiguieron el tratamiento con Trastuzumab sin nuevos efectos cardíacos.

#### **Carcinoma de Mama Metastásico (CMM):**

- Trastuzumab y antraciclinas no deben administrarse concomitantemente a pacientes con Carcinoma de Mama Metastásico.

#### **Carcinoma de Mama Precoz (CMP):**

- En pacientes con CMP, la evaluación del estado cardíaco como la realizada inicialmente debe repetirse cada 3 meses durante el tratamiento y cada 6 meses tras su finalización hasta que hayan transcurrido 24 meses desde la última administración de Trastuzumab.

- Se recomienda que los pacientes que reciban quimioterapia con antraciclinas permanezcan en observación y se evalúe su estado una vez al año hasta transcurridos 5 años desde la última administración de Trastuzumab o durante más tiempo en presencia de un descenso continuo de la FEVI.

- Se excluyó de los estudios clínicos con Trastuzumab como tratamiento adyuvante del carcinoma de mama a los pacientes con antecedentes de infarto de miocardio (IM), angina de pecho que requiriese medicación, ICC (NYHA II - IV) en el pasado o en ese momento, otro tipo de miocardiopatía, arritmia cardíaca que requiriese medicación, valvulopatía clínicamente importante, hipertensión mal controlada (aptos los pacientes con hipertensión controlada con medicación estándar) o derrame pericárdico con efectos hemodinámicos.

#### **Tratamiento adyuvante:**

- Trastuzumab y antraciclinas no deben administrarse concomitantemente en el tratamiento adyuvante<sup>10</sup>.

- En pacientes con Carcinoma de Mama Precoz se ha observado un aumento de la incidencia de episodios cardíacos sintomáticos y asintomáticos cuando Trastuzumab se administró tras quimioterapia con antraciclinas en comparación con la administración con un régimen de docetaxel y carboplatino sin antraciclinas<sup>10</sup>.
- La incidencia fue más pronunciada cuando Trastuzumab se administró concomitantemente con taxanos que cuando se administró de forma secuencial con taxanos. Independientemente del régimen utilizado, la mayoría de los episodios cardíacos sintomáticos se produjeron en los primeros 18 meses.
- Los factores de riesgo de episodio cardíaco identificados en cuatro estudios de uso adyuvante a gran escala fueron :
  - Edad avanzada (>50 años) .
  - Cifras basales de FEVI bajas y en descenso (<55%).
  - Cifras de FEVI bajas antes o después de iniciarse la administración del paclitaxel.
  - Tratamiento con Trastuzumab y uso previo o concomitante de fármacos antihipertensivos.
- En pacientes tratados con Trastuzumab después de finalizada la quimioterapia adyuvante, el riesgo de disfunción cardíaca se asoció con una dosis acumulativa alta de antraciclinas antes de comenzar la administración de Trastuzumab y un índice de masa corporal (IMC) alto.

#### Tratamiento neoadyuvante-adyuvante:

- En pacientes con Carcinoma de Mama Precoz aptos para tratamiento neoadyuvante-adyuvante, el uso concomitante de Trastuzumab y antraciclinas exige especial precaución y debe estar limitado a los pacientes que no hayan recibido antes quimioterapia.
- La dosis acumulativa máxima de los regímenes antraciclínicos de dosis bajas no debe sobrepasar los 180 mg/m<sup>2</sup> (doxorubicina) o 360 mg/m<sup>2</sup> (epirubicina) .
- Si un paciente ha recibido concomitantemente antraciclinas en dosis bajas y Trastuzumab como tratamiento neoadyuvante, no se le debe administrar ninguna nueva quimioterapia citotóxica tras la cirugía. La experiencia clínica en el uso neoadyuvante-adyuvante se limita a pacientes mayores de 65 años.

### 3.8.2. NERLYNX® NERATINIB 40MG TABLETAS

Expediente : 20200349

Página 720 de 727

Acta No. 14 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Radicado : 20211066742 / 20211245417 / 20231159180  
Fecha : 16/06/2023  
Interesado : Pint Pharma International S.A. / grupo de Apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora

Composición: Cada tableta recubierta contiene 40 mg de Neratinib

Forma farmacéutica: Comprimido recubierto

**Solicitud:** El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido mediante Acta No. 08 de 2022 numeral 3.1.1.2 SEMNNIMB, en cuanto a la tabla consignada en el apartado “Esquema de tratamiento y escalamiento de dosis de NERLYNX” del ítem de dosificación aprobado en el mencionado concepto.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora se permite aclarar el concepto del Acta No. 08 de 2022 numeral 3.1.1.2 SEMNNIMB, en el sentido de indicar que, la información concerniente al “Esquema de tratamiento y escalamiento de dosis de NERLYNX” del ítem de dosificación es como se indica a continuación y no como aparece en la mencionada Acta.

**Dosificación y Grupo etario:**

(...)

**Esquema de tratamiento y escalamiento de dosis de NERLYNX**

Tiempo de Nerlynx	Dosis de NERLYNX
Semana 1 (días 1-7)	120 mg al día (tres tabletas de 40 mg)
Semana 2 (días 8-14)	160 mg al día (cuatro tabletas de 40 mg)
Semana 3 en adelante	240 mg al día (seis tabletas de 40 mg, dosis recomendada)

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

(...)

### 3.9. UNIRS

#### 3.9.1 UNIRS – RITUXIMAB

Radicado : 20231083628  
Fecha : 03/04/2023  
Interesado : Ministerio de Salud y Protección Social

Solicitud: Mediante radicado Ministerio de Salud y Protección Social No. 202124001780071 de noviembre 2021 oficializado con radicado Invima 20231083628 del 03/04/2023, el interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la evaluación de la siguiente indicación para el principio activo Indicación UNIRS RITUXIMAB, Solución inyectable, 10 mg/ml, vía intravenosa.

- Indicación:  
Segunda línea en encefalitis autoinmune niños, de 1 mes a 18 años.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante radicado 20231083628 se solicita autorización de uso no incluido en registro sanitario (UNIRS) para rituximab Solución inyectable, 10 mg/ml, vía intravenosa en Segunda línea en encefalitis autoinmune niños, de 1 mes a 18 años.

Como soporte refiere la publicación de estudio observacional, retrospectivo de Dale y colaboradores (2014) titulado “Utility and safety of rituximab in pediatric autoimmune and inflammatory CNS disease”, que incluyó 144 niños, del que por su diseño metodológico no es posible extraer conclusiones robustas, los propios autores concluyen “Nuestros datos, si bien están limitados por la naturaleza retrospectiva de este análisis, respaldan un uso “no autorizado” de rituximab, aunque el riesgo significativo de complicaciones infecciosas sugiere que rituximab debe restringirse a trastornos con morbilidad y mortalidad significativas.”

Aporta otras publicaciones que incluyen una revisión sistemática (Damat y cols 2016) sobre el uso de rituximab en pacientes con neuromielitis óptica, un estudio descriptivo (Titulaers y cols 2013) sobre tratamiento y factores pronóstico en pacientes con encefalitis anti-receptor NMDA y una serie de casos (El-Hallak y cols 2007) que describe la seguridad, tolerabilidad y efectos clínicos de rituximab en 10 niños con enfermedades autoinmunes refractarias.

Adicionalmente refiere una guía de práctica clínica del instituto nacional de salud inglés de 2018 “Rituximab for second line treatment for anti-NMDAR autoimmune encephalitis (all ages)”, que concluye existe evidencia suficiente tener disponible rituximab como terapia de segunda línea para un grupo bien definido de niños y adultos con encefalitis autoinmune anti-NMDAR agudos y que no han respondido a la terapia de primera línea.

Refiere la guía “Consensus guidelines for the investigation and management of encephalitis in adults and children in Australia and New Zealand”, publicada en 2015, en la que rituximab solo aparece en el título de una de las referencias bibliográficas.

Refiere evaluación realizada por el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) de Perú, fechada en 2016, en la que se señala que a pesar de la escasa evidencia de baja calidad, los neurólogos del equipo sostienen el uso de rituximab es promisorio en pacientes pediátricos con diagnóstico de encefalitis autoinmune refractaria a la inmunoterapia de primera línea, llama que esta evaluación se manifiesta que “...la atención que el periodo de vigencia de este dictamen es a dos años y la continuación de dicha aprobación estará sujeta a los resultados obtenidos en los pacientes que se beneficien con dicho tratamiento y a nueva evidencia que pueda surgir en el tiempo”.

Refiere la guía “Management of suspected viral encephalitis in children e Association of British Neurologists and British Paediatric Allergy, Immunology and Infection Group National Guidelines” publicada en 2012, en la que la única referencia que se hace a rituximab es un apartado en que se discuten las diferencias de la encefalitis viral (motivo de la guía) con la encefalitis asociada con anticuerpos anti receptor ácido N-metil-D-Aspartico (NMDA) y señalan que “En pacientes que recaen o parecen no responder al tratamiento, escalar la inmunosupresión para incluir tratamientos como rituximab ha sido utilizado con cierto éxito”.

Por lo anterior, la Sala considera que:

Algunos de los soportes no son pertinentes, la información allegada tiene poca evidencia con alto riesgo de sesgo por tratarse de estudios no controlados, abiertos y observacionales.

En la indicación debe precisar que el producto de la referencia está dirigido a pacientes con la condición, encefalitis autoinmune con anticuerpos anti receptor NMDA.

Por consiguiente, la Sala solicita al interesado información clínica adicional con datos estratificados de los grupos etarios, régimen posológico, duración de tratamiento, evaluación de la eficacia, seguridad y criterios de suspensión o de continuidad del tratamiento que despejen las dudas planteadas en este concepto.

### 3.9.2 UNIRS – PROPRANOLOL

Radicado : 20221633683  
Fecha : 30/11/2022  
Interesado : Ministerio de Salud y Protección Social

Solicitud: Mediante radicado Ministerio de Salud y Protección Social No. 202224002368051 de noviembre 2022 oficializado con radicado Invima 20221633683 del 30/11/2022, el interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la evaluación de la siguiente indicación para el principio activo Indicación UNIRS Propranolol, tabletas de liberación no modificada, concentración 40 mg y 80 mg , vía oral

- Indicación:  
Propranolol para el tratamiento de hemangioma infantil proliferativo que requiere terapia sistémica.
  
- Dosificación y grupo etario:
  - Iniciar el tratamiento en edades de 5 semanas a 5 meses
  - La dosis inicial es 0.15 mL/Kg (0.6mg/kg) dos veces al día. Después de una semana, incrementar la dosis a 0.3 mL/kg (1.1 mg/kg) dos veces al día. Después de dos semanas, incrementar a una dosis de mantenimiento de 0.4mL/kg (1.7mg/kg) dos veces al día.
  - Administrar dosis por lo menos con 9 horas de diferencia durante o después de las comidas.
  - Reajustar dosis dependiendo de los cambios de peso del niño.
  - Monitorizar frecuencia cardíaca y presión arterial durante 2 horas después de la primera dosis o en el incremento de las dosis.(1)

**CONCEPTO:** Atendiendo la solicitud del Ministerio de Salud relacionada con la nominación, evaluación y aprobación de Usos no Incluidos en el Registro Sanitario (UNIRS) para el producto propranolol en la indicación “tratamiento de hemangioma infantil proliferativo”, la Sala encuentra que allega informe del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS) de septiembre de 2022, la cual tuvo en cuenta:

**Las aprobaciones de uso del medicamento propranolol en la indicación tratamiento de hemangioma infantil proliferativo que requiere terapia sistémica en pacientes con edades entre 5 semanas a 5 meses por dos agencias regulatorias de referencia.**

Guía Clinical Practice Guideline for the Management of Infantile Hemangiomas de la American academy of pediatrics en su versión de junio de 2019, que recomienda el uso de propranolol oral como agente de primera línea para HI (Hemangioma Infantil) que requieren tratamiento sistémico (grado A, recomendación fuerte - Se define como intervenciones estudiadas en ensayos clínicos bien diseñados y metaanálisis en poblaciones aplicables).

Adicionalmente, hicieron búsqueda de información bibliográfica en 5 bases de datos especializadas, en la que se encontraron 30 artículos con los desenlaces de efectividad /eficacia y seguridad del medicamento en la población de interés, fueron excluidos 8 artículos por no cumplir criterios de inclusión. Al final se evaluaron 8 artículos, entre ellos, un metaanálisis (Yang, 2020) que incluyó 20 estudios con un total de 1 149 pacientes y otros tres estudios que compararon el uso individual de propranolol sin otra terapia adicional.

Los estudios evidenciaron que propranolol solución oral solo, presentó un perfil de eficacia (84.48%) en comparación con otros tratamientos como corticosteroides intralesionales (84.41%) o en combinación con otros beta bloqueadores como timolol (64.70%). El metaanálisis de Yang, determino que, en comparación con placebo, el propranolol fue más efectivo con un OR = 17.05 IC 95% (4.02, 94.94); el autor indica que el gran intervalo de OR son lo suficientemente estables como para guiar la práctica del tratamiento clínico, aunque no existe heterogeneidad significativa, inconsistencia y sesgo de publicación, una posible explicación es que no se recuperaron ensayos no publicados, lo que podría dar lugar a un tamaño del efecto del tratamiento exagerado. Además, los diferentes criterios de evaluación de la eficacia, la metodología insuficiente y el sesgo de los ensayos individuales también podrían afectar los resultados; por lo tanto, se realizaron análisis de sensibilidad ajustando los criterios de eficacia y excluyendo los ensayos con alto riesgo de sesgo. Los resultados mostraron que el ajuste de los criterios de eficacia como >50% o 60% de reducción en tamaño o volumen dio lugar a tamaños del efecto mayores, el ajuste de los criterios de eficacia como >75% o reducción completa y la omisión de los ensayos de alto riesgo de sesgo dieron lugar a tamaños del efecto menores. No es posible obtener pruebas convincentes en ausencia de datos de pacientes individuales. En cuanto al perfil de seguridad, en general propranolol es seguro y las reacciones al medicamento más frecuentes fueron trastornos del sueño (16,7%), agravamiento de infecciones del aparato respiratorio, como bronquitis y bronquiolitis, asociadas a tos y fiebre, diarrea (16,5%) y vómitos (11,5%).

La Sala requiere al interesado para que justifique cuál sería el preparado farmacéutico adecuado a la posología de este grupo etario teniendo en cuenta que en el país solo existen preparados farmacéuticos sólidos (tabletas) con concentraciones de 40 mg y 80 mg.

Siendo las 16:00 del 21 de Noviembre de 2023, 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

\_\_\_\_\_  
**ANDREY FORERO ESPINOSA**  
Miembro SEMNNIMB

\_\_\_\_\_  
**KELLY JOHANA OSPINA VELÁSQUEZ**  
Miembro SEMNNIMB

**DANAIDA ERIKA SANDOVAL  
PEÑA**  
Miembro SEMNNIMB

**WILLIAM SAZA LONDOÑO**  
Miembro SEMNNIMB  
5,6, 26, 30 Y 31 DE OCTUBRE DE  
2023  
1 AL 3 DE NOVIEMBRE DE 2023

---

**ERWIN GUZMÁN AURELA**  
Miembro SEMNNIMB

---

**NAYIVE RODRÍQUEZ RODRÍGUEZ**  
Miembro SEMNNIMB (E)  
10 Y 21 NOVIEMBRE DE 2023

---

**GICEL KARINA LÓPEZ GONZÁLEZ**  
Secretaria SEMNNIMB

---

**SINDY PAHOLA PULGARIN MADRIGAL**  
Directora Técnica de Medicamentos y  
Productos Biológicos  
Presidente SEMNNIMB (E)  
10 Y 21 NOVIEMBRE DE 2023

---

**LUIS GUILLERMO RESTREPO VÉLEZ**  
Director Técnico de Medicamentos y  
Productos Biológicos  
Presidente SEMNNIMB  
5,6, 26, 30 Y 31 DE OCTUBRE DE 2023  
1 AL 3 DE NOVIEMBRE DE 2023