

## INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

## I. DENOMINACIÓN DISTINTIVA

GLASEEQ®

## II. DENOMINACIÓN GENÉRICA

Erenumab

## III. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

## FORMA FARMACÉUTICA

Solución

## FORMULACIÓN:

La jeringa prellenada contiene:

*Erenumab	70 mg	140 mg
Vehículo cbp	1 mL	1 mL

\*Anticuerpo monoclonal humano IgG2 de origen ADN recombinante expresado en células de ovario de hámster chino (CHO).

## IV. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

GLASEEQ® está indicado para la profilaxis de la migraña en adultos con al menos cuatro días de migraña al mes.

## V. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

## GRUPO FARMACOTERAPÉUTICO Y CÓDIGO ATC

Grupo Farmacoterapéutico: Anticuerpo monoclonal humano dirigido contra el receptor del péptido relacionado con el gen de la calcitonina (anticuerpo anti-CGRP-R).

Código ATC: N02CD01

## MECANISMO DE ACCIÓN

Erenumab es un anticuerpo monoclonal humano que se une al receptor péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) y antagoniza la función del receptor del CGRP.

## FARMACODINAMIA

En un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en voluntarios sanos, durante la administración concomitante de Erenumab con sumatriptan, no hubo efecto en la presión arterial en pacientes en reposo en comparación con Sumatriptán solo.

GLASEEQ® es sólo para uso subcutáneo.



## FARMACOCINÉTICA

Erenumab exhibe una cinética no lineal como resultado de la unión al receptor CGRP. La media de la concentración sérica máxima ( $C_{\text{máx}}$ ) y del área bajo la curva ( $\text{ABC}_{\text{last}}$ ) después de la administración subcutánea de una dosis de 70 mg una vez al mes y 140 mg una vez al mes en voluntarios sanos o pacientes con migraña se incluyen en la Tabla 1.

Se observó una acumulación menor al doble en las concentraciones séricas más bajas ( $C_{\text{min}}$ ) para pacientes con migraña episódica y crónica después de la administración subcutánea de dosis de 70 mg una vez al mes y 140 mg una vez al mes (ver Tabla 1). Las concentraciones más bajas en suero alcanzaron el estado estacionario a los 3 meses de dosificación. La vida media efectiva de Erenumab es de 28 días.

**Tabla 1. Parámetros farmacocinéticos de Erenumab**

	Erenumab 70 mg por vía subcutánea una vez al mes	Erenumab 140 mg por vía subcutánea una vez al mes
$C_{\text{máx}}$ media (SD) <sup>a,b</sup>	6.1 (2.1) $\mu\text{g/mL}$	15.8 (4.8) $\mu\text{g/mL}$
$\text{ABC}_{\text{last}}$ media (SD) <sup>a,b</sup>	159 (58) $\text{día}^*\mu\text{g/mL}$	505 (139) $\text{día}^*\mu\text{g/mL}$
$C_{\text{min}}$ (SD)		
Migraña episódica	5.7 (3.1) $\mu\text{g/mL}$	12.8 (6.5) $\mu\text{g/mL}$
Migraña crónica	6.2 (2.9) $\mu\text{g/mL}$	14.9 (6.5) $\mu\text{g/mL}$

<sup>a</sup> SD = desviación estándar

<sup>b</sup> de un estudio de dosis única

## Absorción

Después de una dosis subcutánea única de 70 mg o 140 mg de Erenumab administrado a adultos sanos, la mediana de las concentraciones séricas pico se alcanzó aproximadamente en 6 días y la biodisponibilidad absoluta estimada fue del 82%.

## Distribución

Después de una dosis intravenosa única de 140 mg en adultos sanos, la media (SD) del volumen de distribución durante la fase terminal ( $V_z$ ) se estimó en 3.86 (0.77) L.

## Metabolismo y Excreción

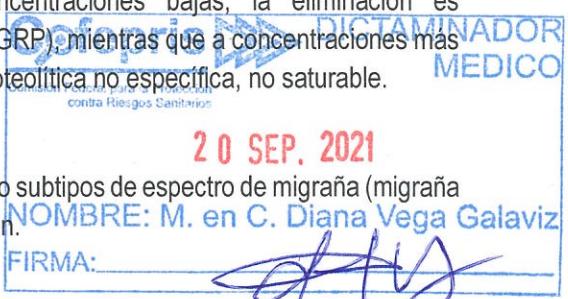
Se observaron dos fases de eliminación para Erenumab. A concentraciones bajas, la eliminación es predominantemente a través de la unión saturable del objetivo (receptor CGRP), mientras que a concentraciones más altas la eliminación de Erenumab es en gran parte a través de una ruta proteolítica no específica, no saturable.

## Poblaciones Específicas

La farmacocinética de Erenumab no fue afectada por la edad, género, raza o subtipos de espectro de migraña (migraña episódica o crónica) con base en el análisis farmacocinético de la población.

## Pacientes con Insuficiencia Renal o Hepática

El análisis farmacocinético poblacional de datos integrados de los estudios clínicos de Erenumab no reveló una diferencia en la farmacocinética de Erenumab en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada con respecto a aquellos con función renal normal. Los pacientes con insuficiencia renal grave (eGFR < 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) no han sido estudiados. No se han realizado estudios clínicos conducidos para evaluar el efecto de la insuficiencia hepática o la insuficiencia renal sobre la farmacocinética de Erenumab. No se espera que la insuficiencia renal o hepática afecte la farmacocinética de Erenumab.



## ESTUDIOS CLÍNICOS

Se evaluó la eficacia de GLASEEQ® como un tratamiento profiláctico de migraña episódica o crónica en tres estudios aleatorizados, doble ciegos, controlados con placebo: dos estudios en pacientes con migraña episódica (4 a 14 días de migraña al mes) (Estudio 1 y Estudio 2) y un estudio en pacientes con migraña crónica ( $\geq 15$  días de cefalea por mes con  $\geq 8$  días de migraña al mes) (Estudio 3). Los estudios enrolaron pacientes con historial de migraña, con o sin aura, de conformidad con los criterios de diagnóstico de la Clasificación Internacional de Trastornos de Cefalea (ICHD-III).

### Migraña Episódica

El Estudio 1 (NCT 02456740) fue aleatorizado, multicéntrico, de 6 meses, controlado por placebo, doble ciego para evaluar Erenumab como tratamiento preventivo de migraña episódica. Se aleatorizó un total de 955 pacientes con un historial de migraña episódica para recibir 70 mg de Erenumab (N = 317), 140 mg de Erenumab (N = 319), o placebo (N = 319) por inyección subcutánea una vez al mes (QM) durante 6 meses. Se permitió a los pacientes utilizar tratamientos para cefalea aguda incluyendo medicamentos específicos para migraña (es decir triptanos y/o derivados de ergotamina) y AINEs durante el estudio.

El estudio excluyó pacientes con uso excesivo de medicamentos para cefalea así como pacientes con infarto al miocardio, accidente cerebrovascular, ataques isquémicos transitorios, angina inestable, cirugía para bypass de arteria coronaria u otros procedimientos de revascularización dentro de los 12 meses previos a la selección.

El criterio de valoración de eficacia primario fue el cambio respecto al basal en la media de días de migraña mensuales a través de los meses 4 a 6. Los criterios de valoración secundarios incluyeron la obtención de una reducción  $> 50\%$  respecto al basal en la media de los días de migraña al mes a través de los meses 4 a 6 ( $\geq 50\%$  respondedores MMD), el cambio respecto al basal en la media de días al mes de medicación específica para migraña aguda durante los meses 4 a 6, y el cambio respecto al basal en la media de Impacto Diario de la Función Física por Migraña (MPFID) durante los meses 4 a 6. MPFID mide el impacto de la migraña sobre las actividades cotidianas (EA) y el deterioro físico (PI) utilizando un diario electrónico administrado cada día. Los valores MPFID mensuales se promedian durante 28 días, incluyendo los días con y sin migraña; los valores se colocan en una escala de 0 a 100. Los valores más altos indican un peor impacto sobre EA y PI. Las reducciones respecto a los basales en los valores MPFID indican mejoría.

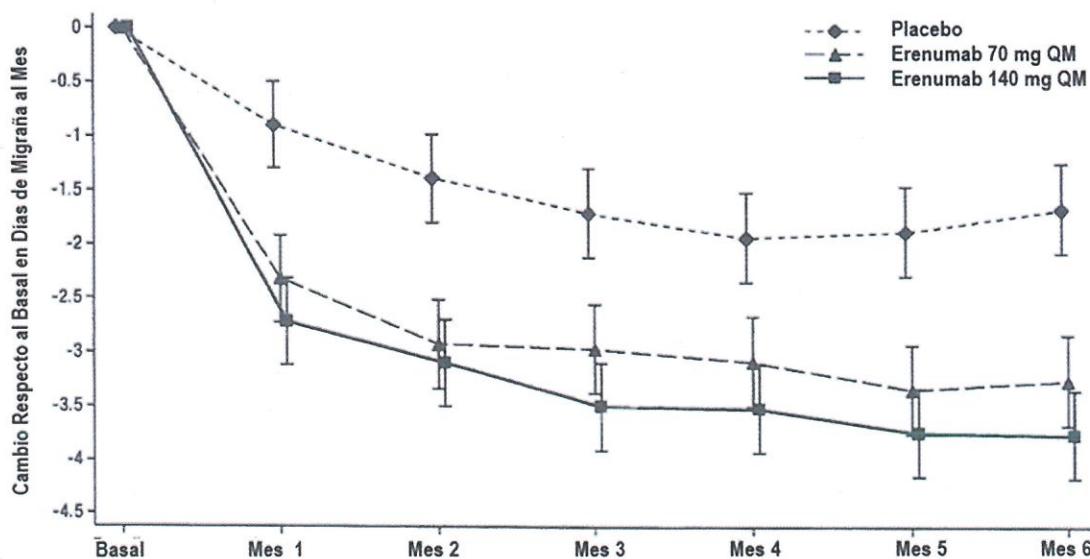
Un total de 858 (90%) pacientes completó un estudio doble ciego de 6 meses. Los pacientes tenían una mediana de edad de 42 años (rango: 18 a 65 años), 85% eran mujeres y 89% eran de raza blanca. Tres por ciento de los pacientes recibían tratamientos preventivos concomitantes para migraña. La media de la frecuencia de migraña en el punto basal era de aproximadamente 8 días de migraña al mes y era similar a través de los grupos de tratamiento.

El tratamiento de GLASEEQ® demostró mejorías estadísticamente significativas para criterios de valoración de eficacia clave en comparación con placebo, como se resume en la Tabla 2.



**Tabla 2.** Criterios de valoración de eficacia a través de los meses 4 a 6 en el Estudio 1

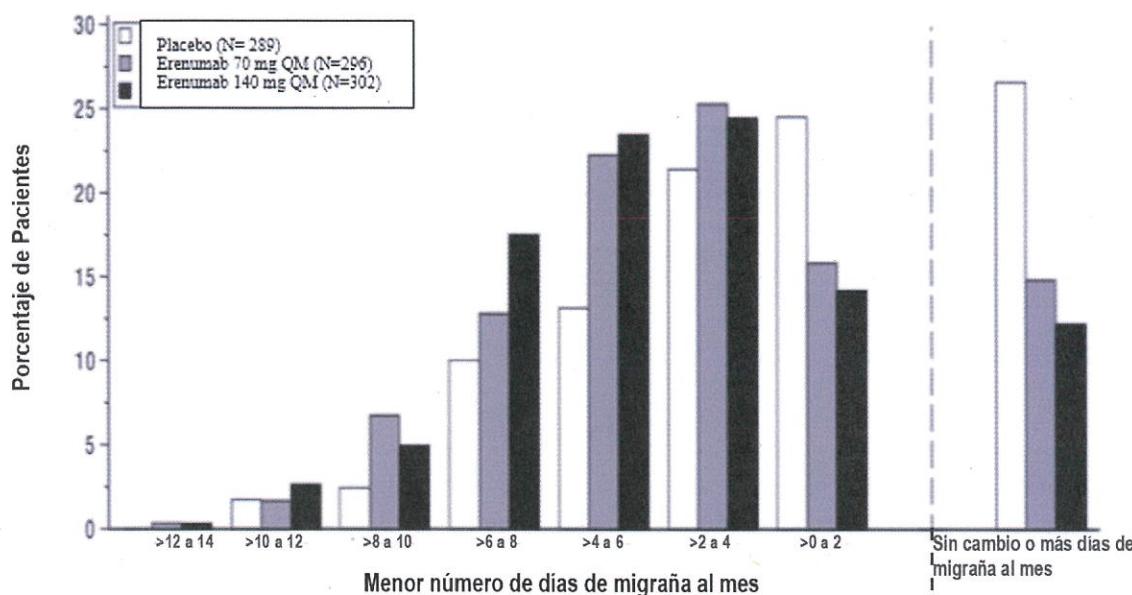
	Erenumab 70 mg una vez al mes N = 312	Erenumab 140 mg una vez al mes N = 318	Placebo N = 316
<b>Días de Migraña al Mes (MMD)</b>			
Cambio respecto al basal	-3.2	-3.7	-1.8
Diferencia respecto a placebo	-1.4	-1.9	
Valor p	< 0.001	< 0.001	
<b>≥ 50% respondedores MMD</b>			
% de Respondedores	43.3%	50.0%	26.6%
Diferencia respecto al placebo	16.7%	23.4%	
Índice de probabilidad con respecto al placebo	2.1	2.8	
Valor p	< 0.001	< 0.001	
<b>Días al mes de medicación específica para migraña aguda</b>			
Cambio respecto al basal	-1.1	-1.6	-0.2
Diferencias respecto al placebo	-0.9	-1.4	
Valor p	< 0.001	< 0.001	

**Figura 1.** Cambio respecto al basal en días de migraña al mes en el Estudio 1<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Se presenta la media de mínimos cuadrados e intervalos de confianza al 95%.

La Figura 2 muestra la distribución de cambio respecto al basal en la media de días de migraña al mes a través de los meses 4 a 6 en períodos de 2 días por grupo de tratamiento. El beneficio del tratamiento sobre el placebo para ambas dosis de Erenumab se observa a través de un rango de cambios respecto al basal en días de migraña al mes.



**Figura 2. Distribución de cambios respecto al basal en la media de días de migraña al mes a través de los meses 4 a 6 por grupo de tratamiento en el Estudio 1**



La figura excluye pacientes con datos faltantes

En comparación con placebo, los pacientes tratados con Erenumab 70 mg una vez al mes y 140 mg una vez al mes mostraron mayores reducciones respecto al basal en la media de los valores de actividad diaria de MPFID mensual promediados a través de los meses 4 a 6 [diferencia respecto al placebo: -2.2 para Erenumab 70 mg y -2.6 para Erenumab 140 mg; valor  $p < 0.001$  para ambos], y en la media de los valores de deterioro físico MPFID mensual promediados a través de los meses 4 a 6 [diferencia respecto a placebo: -1.9 para Erenumab 70 mg y -2.4 para Erenumab 140 mg; valor  $p < 0.001$  para ambos].

El Estudio 2 (NCT 02483585) fue aleatorizado, multicéntrico, de 3 meses, controlado por placebo, doble ciego para evaluar a Erenumab como tratamiento preventivo de migraña episódica. Se aleatorizó un total de 577 pacientes con historial de migraña episódica para recibir Erenumab 70 mg ( $N = 286$ ) o bien placebo ( $N = 291$ ) vía inyección subcutánea una vez al mes durante 3 meses. Se permitió que los pacientes utilizaran tratamientos para cefalea aguda incluyendo medicamentos específicos para migraña (es decir, triptanos y/o derivados de ergotamina) y AINEs durante el estudio.

El estudio excluyó pacientes con uso excesivo de medicamentos para cefalea, así como pacientes con infarto al miocardio, accidente cerebrovascular, ataques isquémicos transitorios, angina inestable, cirugía de bypass de arteria coronaria u otros problemas de revascularización dentro de los 12 meses previos a la selección.

El criterio de valoración primario de eficacia fue el cambio respecto al basal en días de migraña al mes en el mes 3. Los criterios de valoración secundarios incluyeron obtener una reducción  $\geq 50\%$  respecto al basal en días de migraña al mes ( $\geq 50\%$  respondedores MMD), el cambio respecto al basal en días de medicación específica para migraña aguda al mes en el mes 3 y la proporción de pacientes cuando menos con una reducción de 5 puntos en el valor respectivo al basal en MPFID en el mes 3.

20 SEP. 2021

NOMBRE: M. en C. Diana Vega Galaviz	
FIRMA:	

Un total de 546 (95%) pacientes completaron el estudio doble ciego de 3 meses. Los pacientes tenían una mediana de la edad de 43 años (rango: 18 a 65 años), 85% eran de sexo femenino y 90% eran de raza blanca. Del seis al siete por ciento de los pacientes estaban tomando tratamiento concomitante preventivo para migraña. La media de la frecuencia de migraña en el punto basal era de aproximadamente 8 días de migraña al mes y era similar entre los grupos de tratamiento.

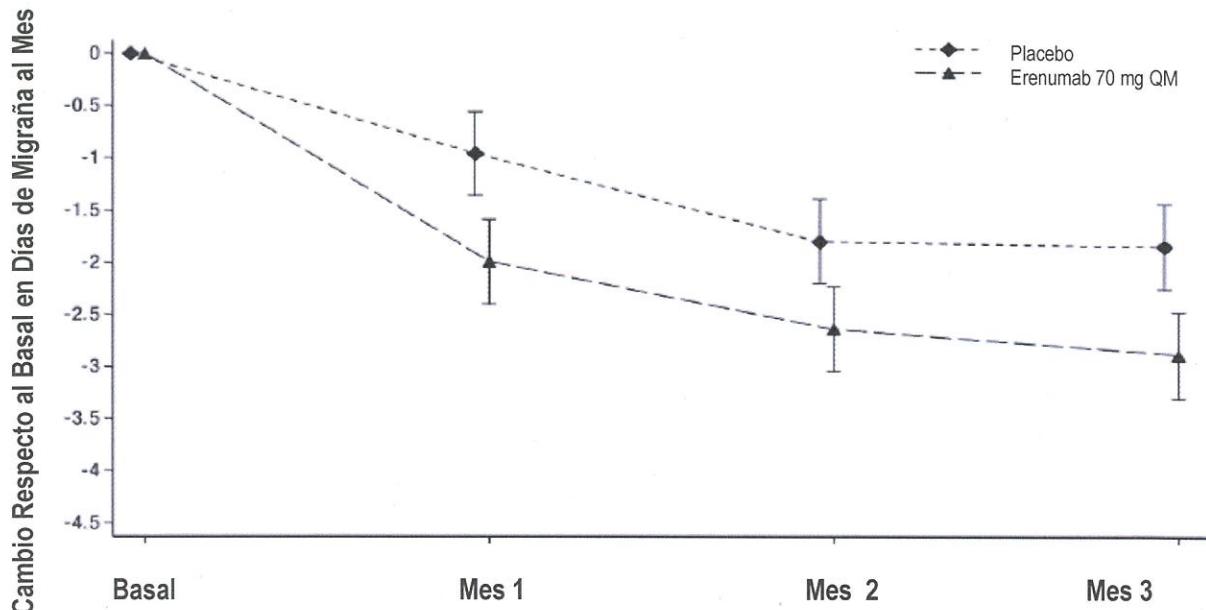
El tratamiento con **GLASEEQ®** demostró mejoras estadísticamente significativas para criterios de valoración clave de eficacia en comparación con placebo, como se resume en la Tabla 3.

**Tabla 3. Criterios de valoración de eficacia en el mes 3 para el Estudio 2**

	Erenumab 70 mg una vez al mes N = 282	Placebo N = 288
<b>Días de Migraña al Mes (MMD)</b>		
Cambio respecto al basal	-2.9	-1.8
Diferencia respecto al placebo	-1.0	
Valor p	< 0.001	
<b>≥ 50% respondedores MMD</b>		
% Respondedores	39.7%	29.5%
Diferencia respecto al placebo	10.2%	
Índice de probabilidad respecto al placebo	1.6	
Valor p	0.010	
<b>Días de medicación específica para migraña aguda al mes</b>		
Cambio respecto al basal	-1.2	-0.6
Diferencia respecto al placebo	-0.6	
Valor p	0.002	



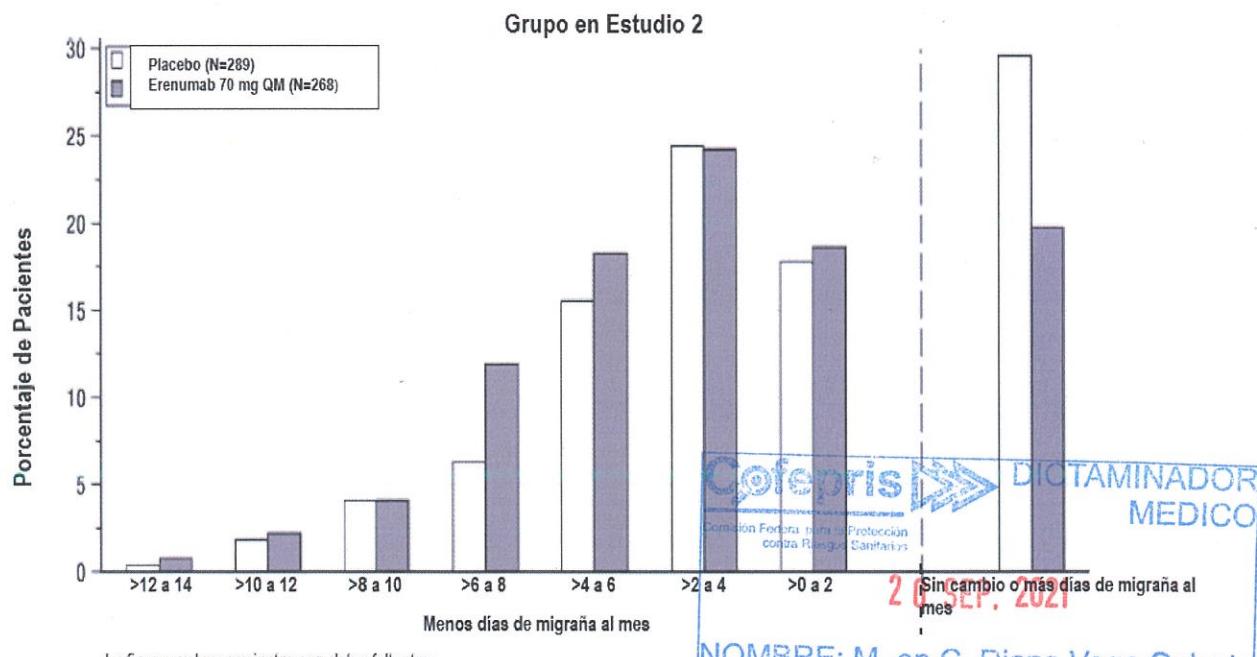
**Figura 3.** Cambio respecto al basal en días de migraña al mes en el Estudio 2<sup>a</sup>



<sup>a</sup> Se presenta la media de mínimos cuadrados e intervalos de confianza al 95%.

La Figura 4 muestra la distribución del cambio respecto al basal en los días de migraña al mes para el mes 3 en períodos de 2 días por grupo de tratamiento. Se observa un beneficio del tratamiento sobre el placebo para GLASEEQ® a través de un rango de cambios respecto al punto basal en días de migraña al mes.

**Figura 4. Distribución del cambio respecto al basal en días de migraña al mes para el mes 3 por grupo de tratamiento en el Estudio 2**



NOMBRE: M. en C. Diana Vega Galaviz  
FIRMA:

El análisis pre-especificado para MPFID se basó cuando en una reducción cuando menos de 5 puntos dentro de la definición de paciente respondedor. Erenumab 70 mg una vez al mes no fue significativamente mejor que el placebo para la proporción de respondedores de actividad diaria [diferencia respecto al placebo: 4.7%; índice de probabilidad = 1.2; valor  $p = 0.26$ ] y deterioro físico [diferencia respecto al placebo: 5.9%; índice de probabilidad= 1.3; valor  $p = 0.13$ ]. En un análisis exploratorio del cambio respecto al basal en la media de los valores MPFID al mes 3, los pacientes tratados con Erenumab 70 mg, en comparación con placebo, mostraron reducciones nominalmente mayores de los valores de deterioro físico [diferencia respecto al placebo: -1.3; valor  $p = 0.021$ ], pero no de los valores de actividades cotidianas [diferencia respecto al placebo: -1.1; valor  $p = 0.061$ ]

### Migraña Crónica

El Estudio 3 (NCT 02066415) fue aleatorizado, multicéntrico, de 3 meses, controlado con placebo, doble ciego para evaluar a Erenumab como tratamiento preventivo de migraña crónica. Se aleatorizó un total de 667 pacientes con antecedentes de migraña crónica con o sin aura para recibir a Erenumab 70 mg (N = 191), Erenumab 140 mg (N = 190), o placebo (N = 286) vía inyecciones subcutáneas una vez al mes durante 3 meses. Los pacientes tenían permitido utilizar tratamientos para cefalea aguda incluyendo medicamentos específicos para migraña (es decir, triptanos y/o derivados de ergotamina) y AINEs durante el estudio.

El estudio excluyó pacientes con uso excesivo de medicamentos para cefalea causado por uso excesivo de opiáceos y pacientes con uso concurrente de tratamientos preventivos de migraña. También se excluyeron los pacientes con infarto al miocardio, accidente cerebro vascular, ataques isquémicos transitorios, angina inestable, cirugía de bypass de la arteria coronaria u otros procedimientos de revascularización dentro de los 12 meses previos a la selección.

El criterio de valoración primario de eficacia fue el cambio respecto al basal en los días de migraña al mes para el mes 3. Los criterios de valoración secundarios incluyeron la obtención de una reducción  $\geq 50\%$  del punto basal en los días de migraña al mes ( $\geq 50\%$  respondedores MMD) y el cambio respecto al basal en los días de medicación específica para migraña aguda al mes para el mes 3.

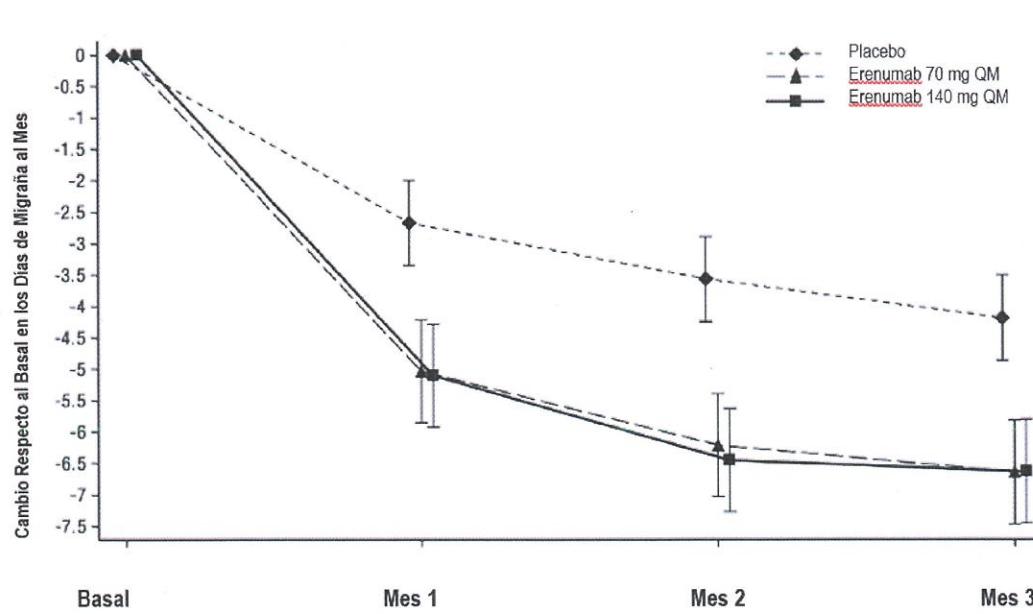
Un total de 631 (95%) pacientes completaron el estudio doble ciego de 3 meses. Los pacientes tenían una mediana de la edad de 43 años: (rango: 18 a 66 años). El 83% era de sexo femenino y el 94% era de raza blanca. La media de la frecuencia de migraña en el punto basal fue aproximadamente de 18 días de migraña al mes y fue similar a través de los grupos de tratamiento.

El tratamiento con Erenumab produjo mejoras estadísticamente significativas para resultados de eficacia clave en comparación con placebo, como se resume en la Tabla 4.



**Tabla 4.** Criterios de valoración de eficacia para el mes 3 en el Estudio 3

	Erenumab 70 mg una vez al mes N = 188	Erenumab 140 mg una vez al mes N = 187	Placebo N = 281
<b>Días de Migraña al Mes (MMD)</b>			
Cambio respecto al basal	-6.6	-6.6	-4.2
Diferencia respecto al placebo	-2.5	-2.5	
Valor p	< 0.001	< 0.001	
<b>≥ 50% respondedores MMD</b>			
% Respondedores	39.9%	41.2%	23.5%
Diferencia respecto al placebo	16.4%	17.7%	
Índice de probabilidad respecto al placebo	2.2	2.3	
Valor p	< 0.001	< 0.001	
<b>Días de medicación específica para migraña aguda al mes</b>			
Cambio respecto al basal	-3.5	-4.1	-1.6
Diferencia respecto al placebo	-1.9	-2.6	
Valor p	< 0.001	< 0.001	

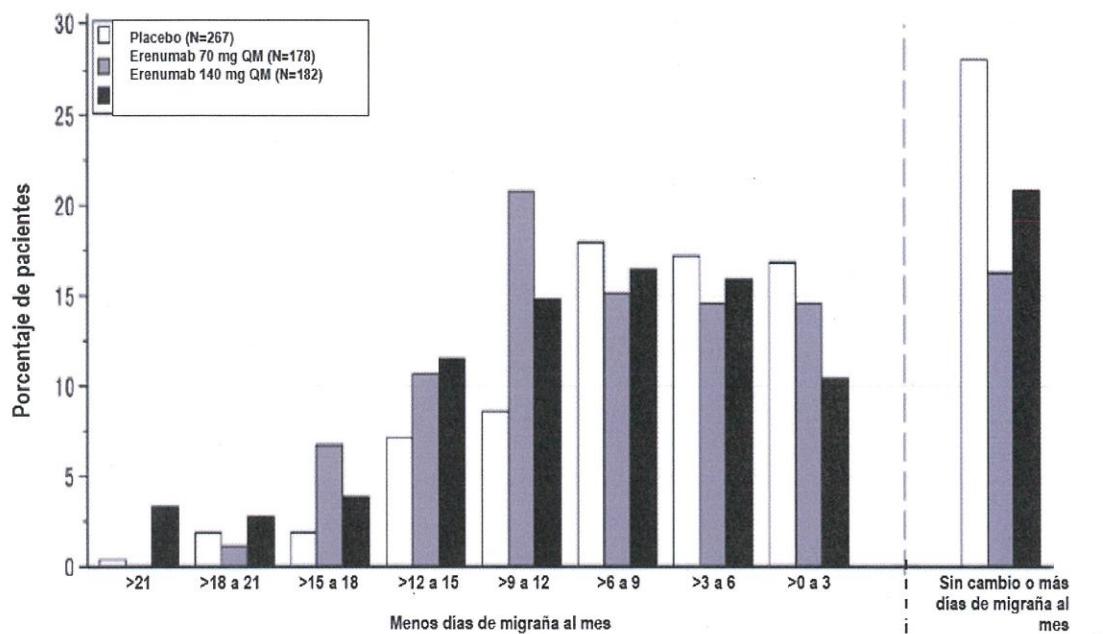
**Figura 5.** Cambio respecto al basal en días de migraña al mes en el Estudio 3<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Se presentan las medias de mínimos cuadrados e intervalos de confianza al 95%.

La Figura 6 muestra la distribución del cambio respecto al basal en días de migraña al mes para el mes 3 en períodos de 3 días por grupo de tratamiento. Se observa un beneficio de tratamiento sobre el placebo para ambas dosis de Erenumab a través de un rango de cambios respecto al basal en días de migraña.

20 SEP. 2021

 NOMBRE: M. en C. Diana Vega Galaviz  
 FIRMA:

**Figura 6.** Distribución del cambio respecto al basal en días de migraña al mes para el mes 3 por grupo de tratamiento en el Estudio 3



La figura excluye pacientes con datos faltantes.

## VI. CONTRAINDICACIONES

**GLASEEQ®** está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a Erenumab o a cualquiera de los excipientes (ver Sección: PRECAUCIONES GENERALES y REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS), en menores de 18 años, en el embarazo y la lactancia.

## VII. PRECAUCIONES GENERALES

Los pacientes con ciertas enfermedades cardiovasculares graves (infarto al miocardio, accidente cerebrovascular, ataques isquémicos transitorios, angina inestable, cirugía de bypass de arteria coronaria) se excluyeron de los ensayos clínicos. En estos pacientes no se dispone de datos de seguridad.

### Reacciones de Hipersensibilidad

Se han reportado reacciones de hipersensibilidad, que incluyen erupción cutánea, angioedema y reacciones anafilácticas, con el uso de **GLASEEQ®** en la experiencia posterior a la comercialización. Estas reacciones pueden ocurrir en cuestión de minutos, aunque algunas pueden suceder después de una semana del tratamiento. Si se produce una reacción de hipersensibilidad severa o grave, suspenda la administración de **GLASEEQ®** e inicie la terapia adecuada (ver Sección: CONTRAINDICACIONES).

### Población Pediátrica

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

### Embarazo y Lactancia

Se debe evitar el uso de Erenumab durante el embarazo y la lactancia.



**Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria**

No se espera que GLASEEQ® afecte en la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

**VIII. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LACTANCIA**

No se use GLASEEQ® en el embarazo y lactancia.

**EMBARAZO****Resumen de Riesgos**

No existen datos adecuados sobre el riesgo en el desarrollo asociado con el uso de GLASEEQ® en mujeres embarazadas. No se han observado efectos adversos en la progenie cuando se administró Erenumab a monos hembra gestantes durante la gestación (ver *Datos en Animales*, en esta misma sección). Las exposiciones de Erenumab en suero en monos hembra gestantes fueron mayores que las observadas en humanos con dosis clínicas.

En la población general de EU, el riesgo basal estimado de defectos mayores al nacimiento y abortos espontáneos en embarazos clínicamente reconocidos es 2% - 4% y 15% - 20%, respectivamente. El índice estimado de defectos mayores al nacimiento (2.2% - 2.9%) y aborto espontáneo (17%) entre partos de mujeres con migraña son similares a los índices reportados en mujeres sin migraña.

**Consideraciones Clínicas****Riesgo Materno y/o Embrio/Fetal Asociado con la Enfermedad**

Los datos publicados han sugerido que las mujeres con migraña pueden tener un mayor riesgo de preeclampsia durante el embarazo.

**Datos de Animales**

En un estudio en el cual se administró Erenumab (0 o 50 mg/kg) a monos hembra dos veces a la semana mediante inyección subcutánea durante todo el embarazo (día de gestación 20 - 22 hasta el parto), no se observaron efectos adversos en la progenie. Las exposiciones en suero de Erenumab (área bajo la curva, ABC) en monos hembra gestantes fueron aproximadamente 20 veces las de humanos a una dosis de 140 mg una vez al mes.

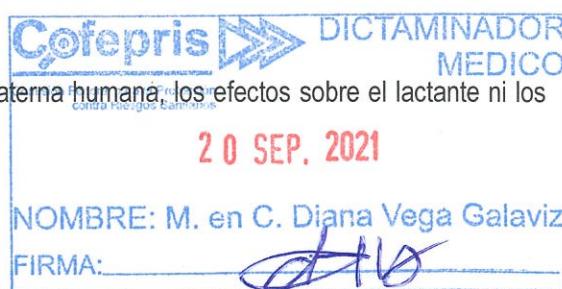
**LACTANCIA****Resumen de Riesgos**

No existen datos sobre la presencia de Erenumab en la leche materna humana, los efectos sobre el lactante ni los efectos sobre la producción de leche.

**IX. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS****Experiencia en los Estudios Clínicos**

Debido a que los estudios clínicos se realizan bajo condiciones ampliamente variadas, los índices de reacciones adversas observados en los estudios clínicos de un fármaco no se pueden comparar directamente con los índices en los estudios clínicos de otro fármaco y es posible que no reflejen los índices observados en la práctica clínica.

La seguridad de Erenumab ha sido evaluada en 2,537 pacientes con migraña que recibieron cuando menos una dosis de Erenumab, y representan 2,310 pacientes-año de exposición. De ellos, 2,057 pacientes estuvieron expuestos a 70 mg o 140 mg una vez al mes cuando menos durante 6 meses, 1,198 pacientes estuvieron expuestos durante al menos 12 meses, y 287 pacientes estuvieron expuestos cuando menos durante 18 meses.



En estudios clínicos controlados con placebo (Estudios 1, 2 y 3) de 2,184 pacientes, 787 pacientes recibieron cuando menos una dosis de Erenumab de 70 mg una vez al mes, 507 pacientes recibieron cuando menos una dosis de Erenumab de 140 mg una vez al mes y 890 pacientes recibieron placebo durante 3 meses o 6 meses de tratamiento doble ciego. Aproximadamente el 84% eran de sexo femenino, 91% eran de raza blanca y la media de la edad fue de 42 años a la admisión en el estudio.

Las reacciones adversas más comunes (incidencia > 3% y con mayor frecuencia que el placebo) en los estudios de migraña fueron reacciones en el sitio de inyección y constipación.

La Tabla 5 enlista todas las reacciones medicamentosas adversas que ocurrieron en pacientes tratados con Erenumab que ocurrieron durante el periodo de 12 semanas en los estudios controlados con placebo. Dentro de cada clase de órganos del sistema las reacciones adversas están clasificadas según su frecuencia y las más frecuentes figuran en primer lugar. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad. Además la asignación de cada reacción adversa a una categoría de frecuencia se basa en la convención siguiente: muy común ( $\geq 1/10$ ), común ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco común ( $\geq 1/1,000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10,000$  a  $< 1/1,000$ ), muy raras ( $< 1/10,000$ ).

**Tabla 5: Lista de reacciones adversas que ocurrieron en los estudios clínicos**

Clase de órgano, aparato o sistema	Término preferido de la reacción adversa	Categoría de Frecuencia
Trastornos gastrointestinales	Constipación	Común
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Prurito <sup>a</sup>	Común
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Espasmos musculares	Común
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Reacciones en el sitio de inyección	Común

En los Estudios 1,2 y 3, el 1.3% de los pacientes tratados con GLASEEQ® descontinuó el tratamiento doble ciego debido a eventos adversos. Las reacciones en el sitio de inyección más frecuentes fueron dolor, eritema y prurito en el sitio de inyección.

#### Descripción de Reacciones Adversas Seleccionadas

##### Reacciones en la Zona de Inyección

En el periodo integrado de 12 semanas de estudios controlados con placebo, las reacciones más frecuentes en la zona de inyección en los pacientes que recibieron GLASEEQ® fueron el dolor, el eritema y el prurito. La mayoría de las reacciones en la zona de inyección fueron de grado 1 de severidad (leve) y transitorias. El dolor en la zona de inyección remitió normalmente en la hora posterior a la administración. Un paciente tratado con GLASEEQ® 70 mg s.c. suspendió el tratamiento debido a erupción en la zona de inyección y ningún paciente tratado con GLASEEQ® 140 mg s.c. suspendió el tratamiento debido a reacciones en la zona de inyección en el periodo comparativo con placebo de 12 semanas de los estudios.

##### Constipación

En el periodo integrado de 12 semanas de estudios controlados con placebo, se notificaron 28 casos de constipación en 1400 pacientes tratados con GLASEEQ®. Todos los casos fueron leves o moderados. La mayoría de los casos (23) comenzaron en el plazo de un mes tras la primera dosis, sin embargo, algunos pacientes también presentaron estreñimiento posteriormente durante el tratamiento. En la mayor parte de los casos (18), la constipación se resolvió en un plazo de 3 meses. Todos los pacientes, salvo uno, continuaron con el tratamiento.

D DICTAMINADOR  
DICTAMINADOR MEDICO  
Contra Riesgos Santiros  
20 SEP. 2021  
NOMBRE: M. en C. Diana Vega Galaviz  
FIRMA: 

**Experiencia Posterior a la Comercialización****Trastornos del Sistema Inmunitario**

- Reacciones de hipersensibilidad, que incluyen erupción cutánea, angioedema y reacciones anafilácticas (ver Sección: PRECAUCIONES GENERALES)

**Trastornos Gastrointestinales**

- Se han reportado casos de constipación con complicaciones graves. En la mayoría de estos casos, el inicio se notificó después de la primera dosis de GLASEEQ®, sin embargo, otros pacientes también presentaron estos eventos posteriormente durante el tratamiento. Muchos de los casos de constipación con complicaciones graves se notificaron en pacientes que tenían antecedentes de constipación o usaban simultáneamente medicamentos que se asocian a una disminución de la motilidad gastrointestinal. En algunos casos severos fue necesaria la hospitalización.
- Úlceras orales (por ejemplo, estomatitis, ulceración de la boca, ampollas en la mucosa oral).

**Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo.**

- Alopecia.
- Erupción (p. Ej., Erupción papular, erupción exfoliativa, erupción eritematosa, urticaria, ampollas).

**Inmunogenicidad**

Al igual que con todas las proteínas terapéuticas, existe un potencial de inmunogenicidad. La detección de formación de anticuerpos, incluyendo anticuerpos neutralizantes, depende altamente de la sensibilidad y especificidad del ensayo. Además, la incidencia observada de anticuerpos (incluyendo anticuerpos neutralizantes), positividad en un ensayo puede estar influida por diversos factores que incluyen la metodología del ensayo, el manejo de la muestra, los tiempos de recolección de muestras, los medicamentos concomitantes y la enfermedad subyacente. Por estas razones, puede ser confusa la comparación de la incidencia de anticuerpos para Erenumab en los estudios que se describen a continuación con la incidencia de anticuerpos en otros estudios o a otros productos.

La inmunogenicidad de GLASEEQ® se ha evaluado utilizando un inmunoensayo para la detección de anticuerpos de unión anti-erenumab. Para pacientes cuyos sueros dieron prueba positiva en el inmunoensayo de selección, se llevó a cabo un ensayo biológico *in vitro* para detectar anticuerpos neutralizantes.

En estudios controlados con GLASEEQ®, la incidencia de desarrollo de anticuerpos anti-erenumab fue 6.2% (48/778) en pacientes que recibieron Erenumab 70 mg una vez al mes (2 de los cuales presentaron actividad neutralizante *in vitro*) y 2.6% (13/504) en pacientes que recibieron Erenumab 140 mg una vez al mes (ninguno de los cuales presentó actividad neutralizante *in vitro*). El índice positivo de anticuerpos neutralizantes anti-erenumab puede ser subestimado debido a limitaciones del ensayo. No obstante que estos datos no demuestran un impacto del desarrollo de anticuerpos de anti-erenumab sobre la eficacia o seguridad de GLASEEQ® en estos pacientes, los datos disponibles son demasiado limitados para hacer conclusiones definitivas.

**X. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO****Estudios de Interacciones Medicamentosas****Enzimas P450**

Erenumab no es metabolizado por las enzimas de citocromo P450; por lo tanto, son improbables las interacciones con medicamentos concomitantes que son sustratos, inductores o inhibidores de enzimas de citocromo P450.

20 SEP. 2021

NOMBRE:	M. en C. Diana Vega Galaviz
FIRMA:	

### Anticonceptivos Orales

En un estudio abierto de interacciones medicamentosas en voluntarios sanos de sexo femenino, Erenumab (140 mg por vía subcutánea, dosis única) no afectó la farmacocinética de un anticonceptivo oral combinado que contenía etinilestradiol y norgestimato.

### Sumatriptán

En un estudio en voluntarios sanos, la administración concomitante de Erenumab con sumatriptán no tuvo efectos sobre la farmacocinética de sumatriptán (Ver Sección: FARMACOCINÉTICA y FARMACODINAMIA).

## XI. ALTERACIONES DE LAS PRUEBAS DE LABORATORIO

Las alteraciones de las pruebas de laboratorio y/o pruebas de diagnóstico con GLASEEQ® no han sido estudiadas.

## XII. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENÉSIS, MUTAGÉNESIS, TERATOGÉNESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD

### Carcinogénesis

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con Erenumab. Erenumab no es farmacológicamente activo en roedores y tiene actividad biológica en los monos cynomolgus, pero estas especies no son un modelo apropiado para la evaluación del riesgo tumorigeno.

### Mutagénesis

El potencial mutagénico de Erenumab no ha sido evaluado, sin embargo, no se espera que los anticuerpos monoclonales alteren el ADN o los cromosomas.

### Deterioro de la Fertilidad

No se han realizado estudios de apareamiento con Erenumab. No se observaron cambios histopatológicos en órganos reproductivos de machos o hembras en monos a los que se administró Erenumab (0.25 o 150 mg/kg) mediante inyección subcutánea dos veces a la semana hasta por 6 meses. Las concentraciones de Erenumab en suero (área bajo la curva, ABC) a la dosis más alta analizada fueron mayores a 100 veces las observadas en humanos con una dosis de 140 mg una vez al mes.

## XIII. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

### Vía de Administración: Subcutánea

El tratamiento debe ser iniciado por médicos con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la migraña.

El tratamiento va dirigido a pacientes con al menos 4 días de migraña al mes al inicio del tratamiento.

### Dosis

La dosis de GLASEEQ® es 70 mg por inyección subcutánea una vez al mes. En pacientes que han fracasado a otras alternativas terapéuticas profilácticas, se puede seleccionar a juicio del médico tratante una dosis mayor de 140 mg.

Si se omite una dosis de GLASEEQ®, administrese lo más pronto posible. Posteriormente, GLASEEQ® se puede programar mensualmente a partir de la fecha de la última dosis.

### Instrucciones importantes para la administración.

GLASEEQ® es para uso subcutáneo únicamente.

DICTAMINADOR  
Posteriormente, GLASEEQ® se puede  
contra Riesgos Sanitarios

20 SEP. 2021

NOMBRE: M. en C. Diana Vega Galaviz

FIRMA: 

La tapa gris de la aguja de la jeringa prellenada de GLASEEQ® contienen hule natural seco (un derivado del látex), que puede causar reacciones alérgicas en individuos sensibles al látex.

GLASEEQ® está destinado para la autoadministración por el paciente. Antes de usar, proporcione la capacitación adecuada apropiada a los pacientes y/o cuidadores sobre cómo preparar y administrar GLASEEQ® en jeringa prellenada de dosis única, incluyendo la técnica aséptica [ver *Instructivo de Uso*].

- Antes de la administración subcutánea, permita que GLASEEQ® repose a temperatura ambiente durante al menos 30 minutos protegido de la luz solar directa. No caliente utilizando una fuente de calor como agua caliente o un microondas.
- No agite el producto.
- Inspeccione visualmente para detectar partículas suspendidas y decoloración antes de la administración. No utilice si la solución está turbia o decolorada o si contiene escamas o partículas.
- Administre GLASEEQ® en el abdomen, muslo, brazo por vía subcutánea. No inyecte en áreas en dónde la piel esté sensible, con hematomas, enrojecida o endurecida.
- La jeringa prellenada es de dosis única y de aplicación del contenido completo.

#### *Uso Pediátrico*

No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos. No ha sido aprobado para pacientes menores de 18 años.

#### *Uso Geriátrico*

Los estudios clínicos de GLASEEQ® no incluyeron un número suficiente de pacientes de 65 años de edad y mayores para determinar si responden de manera diferente a pacientes más jóvenes. En general, la selección de la dosis de GLASEEQ® para un paciente geriátrico debe ser cautelosa, reflejando la mayor frecuencia de función hepática, renal o cardiaca disminuida y de enfermedades concomitantes u otra terapia farmacológica.

### XIV. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

No hay experiencia con sobredosis en ensayos clínicos con GLASEEQ®. Se han administrado dosis de hasta 280 mg vía subcutánea en ensayos clínicos sin evidencia de toxicidad.

En el caso de una sobredosis, el paciente debe ser tratado sintomáticamente y con medidas de apoyo instituido según sea necesario.

### XV. PRESENTACIONES

Caja de cartón con una jeringa prellenada con 70 mg/mL o 140 mg/mL e instructivo anexo.

### XVI. RECOMENDACIONES SOBRE ALMACENAMIENTO

Consérvese en refrigeración entre 2°C y 8°C. No se congele. No agitar.

Manténgase en el empaque original protegido de la luz hasta el momento de usarlo.

Después de retirar GLASEEQ® de refrigeración, puede mantenerse a temperatura ambiente controlada de 20°C a 25°C en el empaque original por 7 días. Deseche GLASEEQ® si se ha dejado a temperatura ambiente por más de 7 días.



## XVII. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

Literatura exclusiva para médicos.

Su venta requiere receta médica.

No se deje al alcance de los niños.

Deséchese después de su uso.

No se administre si el cierre ha sido violado.

No se use durante el embarazo, la lactancia, ni en menores de 18 años.

No se administre si la solución contiene partículas en suspensión o sedimentos.

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo: [farmacovigilancia@cofepris.gob.mx](mailto:farmacovigilancia@cofepris.gob.mx)

## XVIII. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO

Titular del Registro:

**Novartis Pharma AG**

Lichtstrasse 35,

4056 Basel, Suiza.

Representante Legal:

**Novartis Farmacéutica, S.A. de C.V.**

Calz. de Tlalpan 1779, Col. San Diego Churubusco,

C.P. 04120, Coyoacán, Ciudad de México, México.

## XIX. NÚMERO DE REGISTRO

Reg. No.161M2019 SSA IV

®Marca Registrada

FDA / TN: 2020-PSB/GLC-1156-s

NPI: Oct.2020

CDS: 05.Oct.2020

