



COMISIÓN REVISORA

SALA ESPECIALIZADA DE MOLÉCULAS NUEVAS, NUEVAS INDICACIONES Y MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

ACTA No. 03 DE 2022

SESIÓN ORDINARIA 14, 15, 16, 17 Y 18 DE FEBRERO DE 2022

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

3. TEMAS A TRATAR

3.4. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES

3.4.1. Medicamentos de síntesis

3.4.2. Medicamentos biológicos

3.5. MODIFICACIÓN DE DOSIFICACIÓN DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

3.6. RENOVACIONES DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

3.10. OTROS

DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

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

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

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

2. REVISIÓN DEL ACTA DE LA SESIÓN ANTERIOR

Acta No. 02 de 2022 SEMNNIMB

Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3. TEMAS A TRATAR

3.4. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES

3.4.1. Medicamentos de síntesis

3.4.1.1. XARELTO® 20 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Expediente : 20029235
Radicado : 20211188330
Fecha : 16/09/2021
Interesado : Bayer S.A.

Composición: Cada tableta recubierta contiene 20 mg de Rivaroxaban

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: (Del Registro)

Xarelto está indicado para la prevención de accidente cerebrovascular y embolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular no valvular.

Xarelto está indicado para el tratamiento de la trombosis venosa profunda (tvp) y embolismo pulmonar (ep), y para la prevención de la trombosis venosa profunda (tvp) y el embolismo pulmonar (ep) recurrentes.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Nuevas contraindicaciones:

Xarelto está contraindicado en los pacientes con hipersensibilidad a rivaroxabán o a cualquier excipiente del comprimido.

Xarelto está contraindicado en los pacientes con sangrado activo, clínicamente significativa (por ejemplo, sangrado intracraneal, sangrado gastrointestinal).

Xarelto está contraindicado en los pacientes con enfermedad hepática la cual se asocia a coagulopatía llevando a un riesgo de sangrado clínicamente relevante.

No se ha establecido la seguridad y eficacia en niños y adolescentes menores de 18 años.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de xarelto en mujeres embarazadas. Los datos en animales demuestran que rivaroxabán atraviesa la barrera placentaria. Por lo tanto, el uso de xarelto está contraindicado durante el embarazo.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de xarelto en madres lactantes. Los datos en animales indican que rivaroxabán se secreta por la leche materna. Por lo tanto, xarelto solo debe administrarse después de interrumpir la lactancia materna.

Tratamiento concomitante con cualquier otro anticoagulante, p. Ej., heparina no fraccionada (hnf), heparinas de bajo peso molecular (enoxaparina, dalteparina, etc.), derivados de la heparina (fondaparinux, etc.), anticoagulantes orales (warfarina, dabigatran etexilato, apixaban, etc.). Excepto bajo las circunstancias concretas de cambio de tratamiento anticoagulante o cuando se administre hnf a las dosis necesarias para mantener un catéter venoso o arterial central abierto.

Nuevas advertencias y precauciones:

Acta No. 03 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Pacientes con válvulas prostéticas cardiacas

Xarelto no se recomienda para la tromboprolifaxis en pacientes que recientemente se han sometido a un reemplazo de válvula aórtica transcáteter (rvat) con base en los datos de un estudio clínico controlado aleatorizado que compara un régimen de xarelto a un régimen antiplaquetario.

La seguridad y eficacia de xarelto no se ha estudiado en pacientes con otras válvulas prostéticas cardiacas u otros procedimientos de válvula; por lo tanto, no hay datos que apoyen que xarelto proporciona anticoagulación adecuada en esas poblaciones de pacientes.

Medicación concomitante

Xarelto no está recomendado en pacientes que reciben tratamiento sistémico concomitante con antimicóticos azólicos (por ejemplo, ketoconazol) o inhibidores de la proteasa del vih (por ejemplo, ritonavir). Estos fármacos son potentes inhibidores de cyp3a4 y gp-p. Por tanto, estos fármacos pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán hasta un grado clínicamente relevante (en promedio 2.6 veces) lo cual puede ocasionar un riesgo aumentado de sangrado.

Sin embargo, el antimicótico azólico fluconazol, un inhibidor moderado del cyp 3a4, tiene menos efecto sobre la exposición a rivaroxabán y puede coadministrarse.

Prevención de tev: insuficiencia renal

Xarelto se ha de usar con precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada que reciben medicación causante de un aumento en las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán.

En pacientes con insuficiencia renal severa, las concentraciones plasmáticas de rivaroxaban pueden aumentar significativamente (en promedio 1.6 veces) y ocasionar un riesgo aumentado de sangrado.

Debido a los datos clínicos limitados, xarelto debería usarse con precaución en pacientes con crcl <30 - 15 ml/min.

No se dispone de datos clínicos en los pacientes con insuficiencia renal severa (crcl <15 ml/min).

Por tanto, no se recomienda el uso de xarelto en estos pacientes.

Prevención del tev: cirugía de fractura de cadera

Xarelto no se ha estudiado en ensayos clínicos de intervención en pacientes sometidos a cirugía de fractura de cadera. Hay datos clínicos limitados de un estudio de no intervención en pacientes sometidos a cirugía de los miembros inferiores relacionada con una fractura, como cirugía por fractura de cadera.

Tratamiento y prevención de tvp y ep recurrentes: insuficiencia renal

Xarelto se ha de usar con precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada que reciben medicación causante de un aumento en las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán

Acv en fa, tratamiento y prevención de tvp y ep recurrentes: insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal severa las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán pueden aumentar significativamente (en promedio 1.6 veces) y ocasionar un riesgo aumentado de sangrado.

Debido a datos clínicos limitados, xarelto debe usarse con precaución en pacientes con crcl < 30 a 15 ml/min.

No se dispone de datos clínicos en los pacientes con insuficiencia renal severa. Por tanto, no se recomienda el uso de xarelto en estos pacientes.

Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los pacientes con insuficiencia renal severa o riesgo hemorrágico aumentado y los pacientes que reciben tratamiento sistémico concomitante con antimicóticos azólicos o inhibidores de la proteasa del VIH se han de monitorizar cuidadosamente en cuanto a signos de complicaciones hemorrágicas después de la iniciación del tratamiento.

Pacientes con síndrome antifosfolipídico

No se recomienda el uso de anticoagulantes orales de acción directa (acod) como rivaroxaban en pacientes con antecedentes de trombosis a los que se les haya diagnosticado síndrome antifosfolipídico. Particularmente en pacientes con triple positividad (anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolipina y anticuerpos anti-beta 2-glicoproteína I), el tratamiento con acod podría asociarse a mayores tasas de episodios trombóticos recurrentes que el tratamiento con antagonistas de la vitamina K.

Riesgo de sangrado

Xarelto, al igual que otros antitrombóticos, deberá emplearse con precaución en los pacientes con un riesgo aumentado de sangrado, por ejemplo:

Trastornos hemorrágicos congénitos o adquiridos

Hipertensión arterial severa y no controlada

Enfermedad gastrointestinal ulcerosa activa

Ulceraciones gastrointestinales recientes

Retinopatía vascular

Sangrado intracraneal o intracerebral reciente

Anormalidades vasculares intracerebrales o intrarraquídeas

Cirugía reciente cerebral, espinal u oftalmológica

Bronquiectasia o antecedentes de sangrado pulmonar

Debe tenerse precaución si los pacientes reciben tratamiento concomitante con fármacos que afectan a la hemostasia, como los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), los inhibidores de la agregación plaquetaria u otros antitrombóticos o inhibidores selectivos de la reabsorción de serotonina (ISRS) e inhibidores de la reabsorción de serotonina y norepinefrina (IRSN).

Los pacientes en tratamiento con Xarelto y AAS o con Xarelto y AAS más clopidogrel/ticlopidina solamente deberían recibir tratamiento crónico concomitante con AINE si el beneficio compensa el riesgo de sangrado.

Puede considerarse un tratamiento profiláctico adecuado en aquellos pacientes que presenten riesgo de sufrir enfermedad ulcerosa gastrointestinal.

Cualquier descenso inexplicado de la hemoglobina o de la presión arterial deberá llevar a una búsqueda de un sitio de sangrado.

Cirugía e intervenciones

Si se requiere un procedimiento invasivo o una intervención quirúrgica, Xarelto debe interrumpirse al menos 24 horas antes de la intervención, si es posible y con base en la valoración clínica del médico.

Si el procedimiento no puede retrasarse, se debe evaluar el aumento del riesgo de sangrado frente a la urgencia de la intervención.

Xarelto debe reiniciarse lo antes posible, después del procedimiento invasivo o de la intervención quirúrgica, siempre que lo permita la situación clínica y se haya establecido una hemostasia adecuada.

Prevención del TEV: cirugía e intervenciones

Acta No. 03 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Si se requiere un procedimiento invasivo o intervención quirúrgica, se debería interrumpir la administración de xarelto 10 mg cuando menos 24 horas antes y xarelto 2.5 mg cuando menos 12 horas antes de la intervención, siempre y cuando sea posible y con base en el juicio clínico del médico.

Si un paciente que recibe de manera concomitante inhibidores de la agregación plaquetaria será sometido a cirugía electiva y no se desea el efecto antiplaquetario, se deberá interrumpir la administración de inhibidores de la agregación plaquetaria según las instrucciones de la información de prescripción del fabricante.

Si no se puede posponer el procedimiento, se debería evaluar el riesgo de sangrado contra la urgencia de la intervención.

Se debe reiniciar el tratamiento con xarelto tan pronto como sea posible después del procedimiento invasivo o la intervención quirúrgica, siempre que lo permita la situación clínica y que se haya establecido una hemostasia adecuada.

Anestesia neuroaxial (epidural/espinal)

Cuando se realiza una anestesia neuroaxial (epidural/espinal) o una punción lumbar, los pacientes tratados con antiotrombóticos para prevenir complicaciones tromboembólicas corren el riesgo de desarrollar un hematoma epidural o espinal, que puede tener como resultado una parálisis a largo plazo.

El riesgo de estos eventos aumenta más aún con el empleo de catéteres epidurales permanentes o del uso concomitante de fármacos que afectan la hemostasia. El riesgo también puede aumentar a causa de punciones epidurales o lumbares traumáticas o repetidas.

Los pacientes deben ser controlados con frecuencia para detectar signos y síntomas de deterioro neurológico (por ejemplo, entumecimiento o debilidad de los miembros inferiores, disfunción intestinal o de la vejiga urinaria). Si se observan déficits neurológicos, es necesario un diagnóstico y tratamiento urgente.

El médico debe considerar el beneficio potencial en comparación con el riesgo antes de una intervención neuroaxial en pacientes anticoagulados o que serán anticoagulados con fines de tromboprolifaxis.

No se dispone de experiencia clínica con el uso de 15 mg y 20 mg de rivaroxabán en estos casos.

Un catéter epidural no deberá retirarse antes de 18 horas después de la última administración de xarelto.

Para extraer un catéter epidural, y en base a las características farmacocinéticas generales de rivaroxabán, debe transcurrir al menos 2 veces la vida media, es decir, al menos 18 horas en los pacientes jóvenes y 26 horas en pacientes de edad avanzada luego de la última administración de xarelto.

Xarelto deberá administrarse, como mínimo, seis horas después de la retirada del catéter.

Si se produce una punción traumática, la administración de xarelto deberá retrasarse 24 horas.

Mujeres en edad fértil

Xarelto deberá utilizarse en las mujeres en edad fértil sólo con medidas anticonceptivas efectivas.

Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Prolongación del intervalo qtc

No se ha observado efecto de prolongación del intervalo qtc con xarelto®.

Información sobre los excipientes

Dado que este medicamento contiene lactosa, los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la lactosa o a la galactosa (por ejemplo, deficiencia de lactasa de lapp o malabsorción de glucosagalactosa) no deberían tomar xarelto®.

Tratamiento y prevención de tvp y ep recurrentes:

Pacientes con ep hemodinámicamente inestables o pacientes que requieren trombólisis o embolectomía pulmonar

No se recomienda xarelto como una alternativa de la heparina no fraccionada en pacientes con embolismo pulmonar que están hemodinámicamente inestables o que podrían ser sometidos a trombólisis o embolectomía pulmonar, ya que no se han establecido la seguridad y eficacia de xarelto en estas situaciones clínicas.

Spaf: pacientes que se someten a una pci con colocación de stent

Los datos clínicos están disponibles a partir de un estudio intervencionista cuyo objetivo primario fue evaluar la seguridad en pacientes con fibrilación auricular no valvular que se sometieron a una pci con colocación de stent. Los datos sobre la eficacia en esta población son limitados.

Embarazo y lactancia:

Mujeres en edad fértil/anticoncepción

Xarelto deberá utilizarse en las mujeres en edad fértil sólo con medidas anticonceptivas efectivas.

Embarazo

No se ha establecido la seguridad y eficacia de xarelto en mujeres embarazadas.

En ratas y conejos, rivaroxabán demostró una toxicidad materna marcada con cambios placentarios relacionados con su mecanismo de acción farmacológico (por ejemplo, complicaciones hemorrágicas) que ocasiona toxicidad en la reproducción.

No se ha identificado ningún potencial teratógeno primario. Debido al riesgo intrínseco de sangrado y a la evidencia de que rivaroxabán atraviesa la placenta, xarelto está contraindicado en el embarazo.

Lactancia

No se ha establecido la seguridad y eficacia de xarelto en madres lactantes. En ratas, rivaroxabán se secreta por la leche materna.

Por lo tanto, xarelto sólo debe administrarse después de interrumpir la lactancia materna.

Efectos sobre la capacidad de conducir o utilizar máquinas:

Xarelto puede influir ligeramente en la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Se han descrito reacciones adversas como síncope (frecuencia: poco frecuente) y mareos (frecuencia: frecuente). Los pacientes que sufran estas reacciones adversas no deben conducir ni utilizar máquinas.

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 / grupo etario
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias

Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto versión Vr. SmPC Ver. 13 de Agosto.21 allegado mediante radicado No. 20211188330
- Información para Prescribir versión Vr. SmPC Ver. 13 de Agosto.21 allegado mediante radicado No. 20211188330

Nuevas indicaciones

Adultos

Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular, con uno o más factores de riesgo, como por ejemplo, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, edad \geq 75 años, diabetes mellitus, ictus o ataque isquémico transitorio previos.

Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y de la embolia pulmonar (EP), y prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP en adultos.

Población pediátrica

Tratamiento del tromboembolismo venoso (TEV) y prevención de las recurrencias del TEV en niños y adolescentes menores de 18 años con un peso superior a 50 kg después de al menos 5 días de tratamiento inicial con anticoagulación parenteral.

Nueva dosificación / grupo etario:

Posología

Prevención del ictus y de la embolia sistémica en adultos

La dosis recomendada es de 20 mg de rivaroxaban una vez al día, que es también la dosis máxima recomendada.

El tratamiento con Xarelto debe continuarse a largo plazo siempre que el beneficio de la prevención del ictus y de la embolia sistémica sea superior al riesgo de hemorragia.

Si se olvida una dosis, el paciente debe tomar inmediatamente Xarelto y seguir al día siguiente con la dosis de una vez al día recomendada. La dosis no debe duplicarse en el mismo día para compensar una dosis olvidada.

Tratamiento de la TVP, tratamiento de la EP y prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP en adultos

La dosis recomendada para el tratamiento inicial de la TVP aguda o de la EP es de 15 mg dos veces al día, durante las tres primeras semanas, seguida de 20 mg una vez al día para el tratamiento continuado así como para la prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP.

Se debe considerar una duración corta del tratamiento (por lo menos 3 meses) en los pacientes con TVP o EP provocada por factores mayores de riesgo transitorio (es decir, cirugía mayor o traumatismo recientes). Se debe considerar una duración más prolongada del tratamiento en los pacientes con TVP o EP provocada, no relacionada con factores mayores de riesgo transitorio, TVP o EP no provocada, o antecedentes de TVP o EP recurrente.

Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cuando está indicada la prevención extendida de la TVP o EP recurrente (después de finalizar por lo menos 6 meses de tratamiento de la TVP o la EP), la dosis recomendada es de 10 mg una vez al día.

Se debe considerar la administración de una dosis de Xarelto 20 mg una vez al día en los pacientes en los que se considera que el riesgo de TVP o EP recurrente es alto, por ejemplo, los que tienen comorbilidades complicadas, o los que han presentado TVP o EP recurrente con la prevención extendida con Xarelto 10 mg una vez al día.

La duración del tratamiento y la selección de la dosis deben individualizarse después de una valoración cuidadosa del beneficio del tratamiento frente al riesgo de hemorragia.

	Periodo	Programa de dosificación	Dosis total diaria
Tratamiento y prevención de TVP y EP recurrente	Días 1 - 21	15 mg dos veces al día	30 mg
	Día 22 en adelante	20 mg una vez al día	20 mg
Prevención de TVP y EP recurrente	Después de finalizar al menos 6 meses de tratamiento de la TVP o EP	10 mg una vez al día o 20 mg una vez al día	10 mg o 20 mg

Para facilitar el cambio de dosis de 15 mg a 20 mg después del Día 21, está disponible un envase para el inicio del tratamiento de Xarelto en las primeras 4 semanas para el tratamiento de la TVP/EP.

Si el paciente olvida una dosis durante la fase de tratamiento de 15 mg dos veces al día (días 1 a 21), éste deberá tomar inmediatamente Xarelto para garantizar una toma de 30 mg de Xarelto al día. En este caso, se pueden tomar dos comprimidos de 15 mg a la vez y al día siguiente se deberá seguir con la pauta habitual recomendada de 15 mg dos veces al día.

Si el paciente olvida una dosis durante la fase de tratamiento de una vez al día, deberá tomar inmediatamente Xarelto, y seguir al día siguiente con la pauta recomendada de una vez al día. La dosis no debe duplicarse en el mismo día para compensar una dosis olvidada.

Tratamiento del TEV y prevención de las recurrencias del TEV en niños y adolescentes

El tratamiento con Xarelto en niños y adolescentes menores de 18 años debe iniciarse tras un mínimo de 5 días de tratamiento inicial con anticoagulación parenteral.

La dosis para niños y adolescentes se calcula en función del peso corporal.

- Peso corporal de 30 a 50 kg:

se recomienda una dosis diaria única de 15 mg de rivaroxaban. Esta es la dosis máxima diaria.

- Peso corporal de 50 kg o más:

se recomienda una dosis diaria única de 20 mg de rivaroxaban. Esta es la dosis máxima diaria.

- Para pacientes con un peso corporal inferior a 30 kg, consulte la Ficha Técnica de Xarelto granulado para suspensión oral.

El peso del niño debe ser vigilado y la dosis revisada regularmente. Esto es para asegurar que se mantiene una dosis terapéutica. Los ajustes de dosis se deben realizar únicamente en base a los cambios en el peso corporal.

Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El tratamiento debe continuar durante al menos 3 meses en niños y adolescentes. El tratamiento se puede prolongar hasta 12 meses cuando sea clínicamente necesario. No hay datos disponibles en niños para respaldar una reducción de la dosis después de 6 meses de tratamiento. La relación beneficio/riesgo de continuar el tratamiento después de 3 meses debe evaluarse de forma individual teniendo en cuenta el riesgo de trombosis recurrente frente al riesgo potencial de hemorragia.

Si se olvida una dosis, esta debe tomarse lo antes posible después de advertirlo, pero sólo en el mismo día. Si esto no es posible, el paciente debe saltarse la dosis y continuar con la siguiente según lo prescrito. El paciente no debe tomar dos dosis para compensar una dosis olvidada.

Cambio de tratamiento con antagonistas de la vitamina K (AVK) a Xarelto

- Prevención del ictus y de la embolia sistémica:

Deberá interrumpirse el tratamiento con AVK e iniciarse el tratamiento con Xarelto cuando el valor del INR (International Normalised Ratio) sea $\leq 3,0$.

- Tratamiento de la TVP, EP y en la prevención de sus recurrencias en adultos y tratamiento del TEV y prevención de sus recurrencias en pacientes pediátricos:

Deberá interrumpirse el tratamiento con AVK e iniciarse el tratamiento con Xarelto cuando el valor del INR sea $\leq 2,5$.

Al cambiar el tratamiento con AVK a Xarelto, los valores de INR del paciente estarán falsamente elevados después de la toma de Xarelto. El INR no es un parámetro válido para medir la actividad anticoagulante de Xarelto, por lo que no debe utilizarse.

Cambio de tratamiento con Xarelto a antagonistas de la vitamina K (AVK)

Existe la posibilidad de una incorrecta anticoagulación durante la transición de Xarelto a AVK. Debe garantizarse una anticoagulación adecuada y continua durante cualquier transición a un anticoagulante alternativo. Debe señalarse que Xarelto puede contribuir a un aumento del INR.

En los pacientes que cambien de Xarelto a AVK, estos tratamientos deben administrarse simultáneamente hasta que el INR sea $\geq 2,0$. Durante los dos primeros días del periodo de cambio se utilizará la dosis inicial estándar de AVK, que se ajustará posteriormente en función de los resultados del INR. Mientras los pacientes están bajo tratamiento con Xarelto y AVK, el INR puede determinarse a partir de las 24 horas que siguen a la dosis de Xarelto y siempre antes de la siguiente dosis. Una vez interrumpido el tratamiento con Xarelto, el INR puede determinarse con fiabilidad pasadas al menos 24 horas de la última dosis.

Pacientes pediátricos:

Los niños que cambien de tratamiento de Xarelto a AVK deben continuar con Xarelto durante 48 horas después de la primera dosis de AVK. Después de 2 días de administración conjunta, se debe determinar el INR antes de la siguiente dosis programada de Xarelto. Se aconseja continuar coadministrando Xarelto y AVK hasta que el INR sea $\geq 2,0$. Una vez que se suspenda Xarelto, se pueden realizar pruebas de INR de manera fiable 24 horas después de la última dosis.

Cambio de tratamiento con anticoagulante parenteral a Xarelto

Los pacientes adultos y pediátricos que están recibiendo un anticoagulante por vía parenteral, deben interrumpir el tratamiento anticoagulante por vía parenteral e iniciar el tratamiento con Xarelto de 0 a 2 horas antes de la siguiente administración programada del medicamento por vía parenteral (p. ej., heparina de bajo peso molecular). En el caso de un

Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



anticoagulante parenteral administrado por perfusión continua (p. ej., heparina no fraccionada intravenosa) Xarelto deberá administrarse en el momento de la suspensión del anticoagulante parenteral.

Cambio de tratamiento con Xarelto a anticoagulante parenteral

Se debe interrumpir Xarelto y administrar la primera dosis de anticoagulante parenteral en el momento en que se tomaría la siguiente dosis de Xarelto.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

Adultos:

Los escasos datos clínicos en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina de 15 a 29 ml/min) indican que las concentraciones plasmáticas de rivaroxaban aumentan significativamente. Por lo tanto, Xarelto se debe usar con precaución en estos pacientes. No se recomienda su uso en pacientes con un aclaramiento de creatinina < 15 ml/min.

En pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina de 30 a 49 ml/min) o grave (aclaramiento de creatinina de 15 a 29 ml/min) se recomiendan las siguientes pautas posológicas:

- Para la prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular, la dosis recomendada es de 15 mg una vez al día (ver sección 5.2).
- Para el tratamiento de la TVP y de la EP, y la prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP: se debe tratar a los pacientes con 15 mg dos veces al día durante las tres primeras semanas.

Después, cuando la dosis recomendada es de 20 mg una vez al día, deberá considerarse una reducción de la dosis de 20 mg una vez al día a 15 mg una vez al día si el riesgo de sangrado valorado en el paciente supera el riesgo de recurrencia de TVP y de EP. La recomendación para el uso de 15 mg se basa en el modelo farmacocinético que no se ha estudiado en este contexto clínico.

Cuando la dosis recomendada es 10 mg una vez al día, no es necesario un ajuste de la dosis a partir de la dosis recomendada.

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina de 50 a 80 ml/min).

Población pediátrica:

- Niños y adolescentes con insuficiencia renal leve (tasa de filtración glomerular 50 - 80 ml/min/1,73 m²): no se requiere un ajuste de la dosis, según los datos en adultos y los datos limitados en pacientes pediátricos.
- Niños y adolescentes con insuficiencia renal moderada o grave (tasa de filtración glomerular < 50 ml/min/1,73 m²): no se recomienda el uso de Xarelto, ya que no se dispone de datos clínicos.

Insuficiencia hepática

Xarelto está contraindicado en pacientes con hepatopatía asociada a coagulopatía y con riesgo clínicamente relevante de hemorragia incluidos los pacientes cirróticos con Child Pugh B y C.

No se dispone de datos clínicos en niños con insuficiencia hepática.

Pacientes de edad avanzada

No se requiere ajuste de dosis.

Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Peso corporal

No se requiere ajuste de dosis en adultos.

En el caso de los pacientes pediátricos, la dosis se determina en función del peso corporal.

Sexo

No se requiere ajuste de dosis.

Pacientes sometidos a cardioversión

El tratamiento con Xarelto se puede iniciar o continuar en pacientes que requieran cardioversión.

Para una cardioversión guiada por ecocardiografía transesofágica (ETE) en pacientes no tratados previamente con anticoagulantes, el tratamiento con Xarelto debe iniciarse al menos 4 horas antes de la cardioversión para asegurar una anticoagulación adecuada. En todos los pacientes, se deberá confirmar antes de la cardioversión que el paciente ha tomado Xarelto según lo prescrito. En las decisiones sobre inicio y duración del tratamiento, se tendrán en cuenta las recomendaciones de las guías establecidas para el tratamiento anticoagulante en pacientes sometidos a cardioversión.

Pacientes con fibrilación auricular no valvular sometidos a intervención coronaria percutánea (ICP) con colocación de stent

Se dispone de experiencia limitada con el uso de una dosis reducida de Xarelto 15 mg una vez al día (o Xarelto 10 mg una vez al día en pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina de 30 a 49 ml/min)), además de un inhibidor del P2Y12, durante un máximo de 12 meses en pacientes con fibrilación auricular no valvular que requieran anticoagulación oral y se sometan a ICP con colocación de stent.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Xarelto en niños de 0 a 18 años para la indicación de prevención de ictus y embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular. No se dispone de datos. Por lo tanto, no se recomienda el uso en niños menores de 18 años para indicaciones distintas al tratamiento del TEV y la prevención de las recurrencias del TEV.

Forma de administración

Adultos

Xarelto se administra por vía oral.

Los comprimidos deben administrarse con alimentos.

Trituración de los comprimidos

Para aquellos pacientes que no puedan tragar el comprimido entero, el comprimido de Xarelto puede triturarse y mezclarse con agua o con puré de manzana inmediatamente antes de su uso y administrarse por vía oral. Inmediatamente después de la administración del comprimido triturado se debe administrar el alimento.

El comprimido triturado también se puede administrar a través de sonda gástrica.

Niños y adolescentes de 30 kg a 50 kg de peso

Xarelto es para uso por vía oral.

Se debe aconsejar al paciente que trague el comprimido con líquido. También debe tomarse con alimentos. Los comprimidos deben tomarse con un intervalo aproximado de 24 horas.

En caso de que el paciente escupa la dosis inmediatamente o vomite en los 30 minutos siguientes a la toma de la dosis, se debe administrar una nueva dosis. Sin embargo, si el

Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



paciente vomita más de 30 minutos después de la dosis, no se debe volver a administrar la dosis y la siguiente debe tomarse según lo previsto.

El comprimido no se debe dividir para intentar proporcionar una fracción de la dosis del comprimido.

Trituración de los comprimidos

En el caso de los pacientes que no puedan tragar los comprimidos enteros, se debe utilizar Xarelto granulado para suspensión oral.

Si no se dispone inmediatamente de la suspensión oral, cuando se prescriban dosis de 15 mg o 20 mg de rivaroxaban, estas se podrán suministrar triturando el comprimido de 15 mg o 20 mg y mezclándolo con agua o puré de manzana inmediatamente antes del uso y administrándolo por vía oral.

El comprimido triturado se puede administrar a través de una sonda nasogástrica o sonda de alimentación gástrica.

Nuevas contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Hemorragia activa clínicamente significativa.

Lesión o enfermedad, si se considera que tiene un riesgo significativo de sangrado mayor. Esto puede incluir úlcera gastrointestinal activa o reciente, presencia de neoplasias malignas con alto riesgo de sangrado, traumatismo cerebral o espinal reciente, cirugía cerebral, espinal u oftálmica reciente, hemorragia intracraneal reciente, conocimiento o sospecha de varices esofágicas, malformaciones arteriovenosas, aneurismas vasculares o anomalías vasculares intraespinales o intracerebrales mayores.

Tratamiento concomitante con cualquier otro anticoagulante, p. ej. heparina no fraccionada (HNF), heparinas de bajo peso molecular (enoxaparina, dalteparina, etc.), derivados de la heparina (fondaparinux, etc.), anticoagulantes orales (warfarina, dabigatran etexilato, apixaban, etc.) excepto bajo las circunstancias concretas de cambio de tratamiento anticoagulante o cuando se administre HNF a las dosis necesarias para mantener un catéter venoso o arterial central abierto.

Hepatopatía asociada a coagulopatía y con riesgo clínicamente relevante de hemorragia, incluidos los pacientes cirróticos con Child Pugh B y C.

Embarazo y lactancia

Nuevas precauciones o advertencias:

Durante todo el periodo de tratamiento se recomienda una estrecha monitorización clínica del paciente, en línea con la práctica de anticoagulación.

Riesgo de hemorragia

Al igual que con otros anticoagulantes, los pacientes que toman Xarelto deben ser observados cuidadosamente para detectar signos de sangrado. Se recomienda utilizar con precaución en enfermedades que conlleven un riesgo incrementado de hemorragia. La administración de Xarelto debe interrumpirse si se produce una hemorragia grave.

En los ensayos clínicos se observaron con más frecuencia hemorragias a nivel de mucosas (p.ej. epistaxis, gingival, gastrointestinal, génito-urinaria, incluida hemorragia vaginal

Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



anormal o menstrual aumentada) y anemia en los pacientes que recibían rivaroxaban a largo plazo respecto a los que recibían tratamiento con AVK. Por ello, además de un seguimiento clínico adecuado, las determinaciones de hemoglobina y hematocrito podrían ser útiles para detectar hemorragias ocultas y cuantificar la importancia clínica de la hemorragia manifiesta, cuando se considere apropiado.

Varios subgrupos de pacientes, como se explica posteriormente, presentan un mayor riesgo de hemorragia. En estos pacientes se debe vigilar cuidadosamente la presencia de signos y síntomas de complicaciones hemorrágicas y de anemia después del inicio del tratamiento. Cualquier disminución inexplicada de los niveles de hemoglobina o de la presión arterial requerirá la búsqueda de una zona de sangrado.

Aunque el tratamiento con rivaroxaban no requiere una monitorización rutinaria de la exposición, la determinación de los niveles de rivaroxaban mediante un ensayo anti-factor Xa cuantitativo calibrado puede ser útil en situaciones excepcionales, en las que el conocimiento de la exposición a rivaroxabán puede ayudar en la toma de decisiones clínicas, como por ejemplo, en caso de sobredosis o cirugía de emergencia.

Población pediátrica

Existen datos limitados en niños con trombosis de los senos venosos cerebrales que tienen infección del SNC. El riesgo de hemorragia debe ser evaluado cuidadosamente antes y durante el tratamiento con rivaroxaban.

Insuficiencia renal

En pacientes adultos con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min), las concentraciones plasmáticas de rivaroxaban podrían aumentar de forma significativa (en promedio, 1,6 veces), lo que conllevaría un aumento del riesgo de hemorragia. Xarelto debe utilizarse con precaución en pacientes con un aclaramiento de creatinina de 15 a 29 ml/min. No se recomienda el uso en pacientes con un aclaramiento de creatinina < 15 ml/min.

Xarelto debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal y que reciben de forma concomitante otros medicamentos que aumenten las concentraciones plasmáticas de rivaroxaban.

No se recomienda el uso de Xarelto en niños y adolescentes con insuficiencia renal moderada o grave (tasa de filtración glomerular < 50 ml/min/1,73 m²), ya que no se dispone de datos clínicos.

Interacción con otros medicamentos

No se recomienda utilizar Xarelto en pacientes que reciben tratamiento sistémico concomitante con antimicóticos azólicos (p. ej., ketoconazol, itraconazol, voriconazol y posaconazol) o inhibidores de la proteasa del VIH (p. ej., ritonavir). Estos principios activos son inhibidores potentes del CYP3A4 y de la P-gp y por lo tanto pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de rivaroxaban hasta un nivel clínicamente relevante (en promedio, 2,6 veces), lo que puede llevar a un aumento del riesgo de hemorragia. No se dispone de datos clínicos en niños que reciben tratamiento concomitante sistémico con inhibidores potentes tanto del CYP 3A4 como de la P-gp.

Debe tenerse precaución si los pacientes reciben tratamiento concomitante con medicamentos que afectan a la hemostasia, como los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), ácido acetilsalicílico e inhibidores de la agregación plaquetaria o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) e inhibidores de la recaptación de

Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



serotonina y norepinefrina (IRSN). Puede considerarse el uso de un tratamiento profiláctico adecuado en aquellos pacientes con riesgo de enfermedad gastrointestinal ulcerosa.

Otros factores de riesgo hemorrágico

Al igual que otros agentes antitrombóticos, rivaroxaban no está recomendado en pacientes con un riesgo aumentado de hemorragia, tales como:

- trastornos hemorrágicos, congénitos o adquiridos
- hipertensión arterial grave no controlada
- otra enfermedad gastrointestinal sin úlcera activa que pueda producir complicaciones hemorrágicas (por ejemplo, enfermedad inflamatoria intestinal, esofagitis, gastritis o reflujo gastroesofágico)
- retinopatía vascular
- bronquiectasia o antecedentes de hemorragia pulmonar

Pacientes con cáncer

Los pacientes con enfermedades malignas pueden tener simultáneamente un mayor riesgo de hemorragia y trombosis. El beneficio individual del tratamiento antitrombótico debe sopesarse frente al riesgo de hemorragia en pacientes con cáncer activo en función de la localización del tumor, el tratamiento antineoplásico y el estadio de la enfermedad. Los tumores localizados en el tracto gastrointestinal o genitourinario se han asociado a un mayor riesgo de hemorragia durante el tratamiento con rivaroxabán.

El uso de rivaroxabán está contraindicado en pacientes con neoplasias malignas con alto riesgo de hemorragia.

Pacientes con prótesis valvulares

Rivaroxaban no debe utilizarse para trombotprofilaxis en pacientes que se hayan sometido recientemente a un reemplazo de la válvula aórtica transcatóter (TAVR). No se ha estudiado la seguridad y eficacia de Xarelto en pacientes con prótesis valvulares cardíacas; por lo tanto, no hay datos que apoyen que Xarelto proporciona una anticoagulación adecuada en esta población. No se recomienda el tratamiento con Xarelto en estos pacientes.

Pacientes con síndrome antifosfolípídico

No se recomienda el uso de anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) como rivaroxaban en pacientes con antecedentes de trombosis a los que se les haya diagnosticado síndrome antifosfolípídico. Particularmente en pacientes con triple positividad (anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolipina y anticuerpos anti-beta 2-glicoproteína I), el tratamiento con ACOD podría asociarse a mayores tasas de episodios tromboticos recurrentes que el tratamiento con antagonistas de la vitamina K.

Pacientes con fibrilación auricular no valvular sometidos a ICP con colocación de stent

Se dispone de datos clínicos de un estudio intervencionista con el objetivo primario de evaluar la seguridad en pacientes con fibrilación auricular no valvular sometidos a ICP con colocación de stent.

Los datos sobre la eficacia en esta población son limitados (ver las secciones 4.2 y 5.1). No hay datos disponibles para estos pacientes con antecedentes de ictus/accidente isquémico transitorio (AIT).

Pacientes con EP hemodinámicamente inestables o pacientes que requieran trombolisis o embolectomía pulmonar

Acta No. 03 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Xarelto no está recomendado como una alternativa a la heparina no fraccionada en pacientes con embolia pulmonar que están hemodinámicamente inestables o que puedan ser sometidos a trombólisis o embolectomía pulmonar, ya que no se ha establecido la seguridad y eficacia de Xarelto en estas situaciones clínicas.

Anestesia espinal/epidural o punción lumbar

Cuando se aplica anestesia neuraxial (anestesia epidural o espinal) o se realiza una punción lumbar o epidural, los pacientes tratados con antitrombóticos para la prevención de complicaciones tromboembólicas tienen riesgo de presentar un hematoma epidural o espinal, que puede causar parálisis a largo plazo o permanente. El riesgo de estos acontecimientos puede estar aumentado por el empleo postoperatorio de catéteres epidurales permanentes o por la administración concomitante de medicamentos que afectan a la hemostasia. El riesgo también puede aumentar por la punción epidural o espinal traumática o repetida. Se debe controlar con frecuencia la presencia de signos y síntomas de deterioro neurológico (p. ej., adormecimiento o debilidad de extremidades inferiores, disfunción intestinal o vesical). Si se observa compromiso neurológico, será necesario un diagnóstico y tratamiento urgentes. Antes de la intervención neuraxial, el médico debe valorar el beneficio potencial frente al riesgo en los pacientes con tratamiento anticoagulante o que van a recibir medicamentos anticoagulantes para la trombopprofilaxis. No se dispone de experiencia clínica sobre el uso de rivaroxaban 15 mg y 20mg en estas situaciones.

Para reducir el riesgo potencial de sangrado asociado con el uso concomitante de rivaroxaban y anestesia neuraxial (epidural/espinal) o punción espinal, se debe considerar el perfil farmacocinético de rivaroxaban. La colocación o extracción de un catéter epidural o punción lumbar se realiza mejor cuando se estima que el efecto anticoagulante de rivaroxaban es bajo. Sin embargo, se desconoce el momento exacto en el que se alcanza un efecto anticoagulante lo suficientemente bajo en cada paciente y debe valorarse con la urgencia de un procedimiento diagnóstico.

En base a las características farmacocinéticas generales, para la extracción de un catéter epidural, debe transcurrir al menos dos veces el tiempo de vida media desde la última administración de rivaroxaban, es decir, 18 horas como mínimo en pacientes adultos jóvenes y 26 horas en pacientes de edad avanzada. Una vez retirado el catéter, deben transcurrir al menos 6 horas para poder administrar la siguiente dosis de rivaroxaban.

Si se produce una punción traumática, la administración de rivaroxaban se deberá retrasar 24 horas.

No se dispone de datos sobre el momento de la colocación o retirada del catéter neuraxial en niños mientras están recibiendo Xarelto. En tales casos, interrumpa rivaroxaban y considere el uso de un anticoagulante parenteral de acción corta.

Recomendaciones posológicas antes y después de procedimientos invasivos y de intervenciones quirúrgicas

Si es necesario realizar un procedimiento invasivo o una intervención quirúrgica, se interrumpirá la administración de Xarelto 15 mg, Xarelto 20 mg por lo menos 24 horas antes de la intervención, si es posible y basándose en el criterio clínico del médico. Si la intervención no puede retrasarse, debe evaluarse el aumento del riesgo de hemorragia frente a la urgencia de la intervención.

Se debe reiniciar lo antes posible la administración de Xarelto después del procedimiento invasivo o intervención quirúrgica, siempre que la situación clínica lo permita y se haya establecido una hemostasia adecuada, una vez confirmado por el médico que trata al paciente.

Pacientes de edad avanzada

Acta No. 03 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La edad avanzada puede aumentar el riesgo de hemorragia.

Reacciones dermatológicas

Se han notificado reacciones cutáneas graves, incluyendo síndrome de Stevens-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica y síndrome DRESS, asociadas con el uso de rivaroxaban durante la farmacovigilancia poscomercialización. Parece ser que los pacientes tienen más riesgo de sufrir estas reacciones al inicio del tratamiento: la aparición de la reacción ocurre en la mayoría de los casos durante las primeras semanas de tratamiento. Se debe interrumpir el tratamiento con rivaroxaban a la primera aparición de erupción cutánea grave (p.ej., extensa, intensa y/o con ampollas), o cualquier otro signo de hipersensibilidad junto con lesiones en las mucosas.

Información acerca de los excipientes

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

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

Nuevas reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Se ha evaluado la seguridad de rivaroxaban en trece estudios pivotaes de fase III (ver tabla 1).

En total 69,608 pacientes adultos en diecinueve estudios fase III y 412 pacientes pediátricos en dos estudios de fase II y uno de fase III fueron expuestos a rivaroxabán.

Tabla 1: Número de pacientes estudiados, dosis total diaria y duración máxima del tratamiento en los estudios pediátricos y en adultos de fase III

Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Indicación	Número de pacientes *	Dosis total diaria	Duración máxima del tratamiento
Prevención de tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla	6.097	10 mg	39 días
Prevención del TEV en pacientes encamados	3.997	10 mg	39 días
Tratamiento de TVP, EP y prevención de las recurrencias de TVP y EP	6.790	Días 1 a 21: 30 mg Día 22 en adelante: 20 mg Después de al menos 6 meses: 10 mg o 20 mg	21 meses
Tratamiento del TEV y prevención de recurrencias del TEV en recién nacidos a término y en niños menores de 18 años tras el inicio de tratamiento anticoagulante estándar	329	Dosis ajustada según el peso corporal para lograr una exposición similar a la observada en adultos tratados por TVP con 20 mg de rivaroxaban una vez al día	12 meses
Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular	7.750	20 mg	41 meses
Prevención de acontecimientos aterotrombóticos en pacientes después de padecer un síndrome coronario agudo (SCA)	10.225	5 mg ó 10 mg respectivamente, administrado conjuntamente con AAS o bien con AAS más clopidogrel o ticlopidina	31 meses
Prevención de acontecimientos aterotrombóticos en pacientes con EAC/EAP	18.244	5 mg administrado conjuntamente con AAS o bien solo 10 mg	47 meses
Indicación	Número de pacientes *	Dosis total diaria	Duración máxima del tratamiento
	3.256**	5mg administrado conjuntamente con AAS	42 meses

*Pacientes expuestos por lo menos a una dosis de rivaroxaban.

** Del estudio VOYAGER PAD

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en los pacientes que recibieron rivaroxabán fueron hemorragias (tabla 2). Las hemorragias notificadas con mayor frecuencia fueron epistaxis (4,5%) y la hemorragia del tracto gastrointestinal (3,8%).

Tabla 2: Tasas de acontecimientos de hemorragia* y anemia en los pacientes expuestos a rivaroxaban en los estudios pediátricos y en adultos de fase III finalizados



Indicación	Cualquier hemorragia	Anemia
Prevención del TEV en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla.	6,8% de los pacientes	5,9% de los pacientes
Prevención del TEV en pacientes enfermos médicamente	12,6% de los pacientes	2,1% de los pacientes
Tratamiento de TVP, EP y prevención de recurrencias	23% de los pacientes	1,6% de los pacientes
Tratamiento del TEV y prevención de recurrencias del TEV en recién nacidos a término y en niños menores de 18 años tras el inicio de tratamiento anticoagulante estándar	39,5% de los pacientes	4,6% de los pacientes
Prevención de ictus y de embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular	28 por 100 pacientes-años	2,5 por 100 pacientes-años
Prevención de acontecimientos aterotrombóticos en pacientes después de un SCA	22 por 100 pacientes-años	1,4 por 100 pacientes-años
Prevención de acontecimientos aterotrombóticos en pacientes con EAC/EAP	6,7 por 100 pacientes-años	0,15 por 100 pacientes-años**
	8,38 por 100 pacientes-años#	0,74 por 100 pacientes-años*** #

* Para todos los estudios de rivaroxaban se recopilaron, notificaron y adjudicaron todos los acontecimientos de hemorragia.

** En el estudio COMPASS existe una incidencia baja de anemia debido a que se aplicó una estrategia selectiva para la recopilación de acontecimientos adversos.

*** Se aplicó una estrategia selectiva para la recopilación de acontecimientos adversos.

Del estudio VOYAGER PAD.

Tabla de reacciones adversas

Las frecuencias de las reacciones adversas notificadas con Xarelto en pacientes adultos y pediátricos se resumen en la Tabla 3, según la clasificación por órganos y sistemas (convención MedDRA) y según las frecuencias.

Las frecuencias se definen 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 ($< 1/10.000$)

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

Tabla 3: Todas las reacciones adversas notificadas en pacientes adultos en estudios clínicos de fase III o por uso poscomercialización* y en dos estudios de fase II y uno de fase III en pacientes pediátricos



Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	No conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				
Anemia (incl. respectivos parámetros de laboratorio)	Trombocitosis (incl. recuento de plaquetas elevado) ^A , trombocitopenia			
Trastornos del sistema inmunológico				
	Reacción alérgica, dermatitis alérgica, angioedema y edema alérgico		Reacciones anafilácticas que incluyen shock anafiláctico	
Trastornos del sistema nervioso				
Mareos, cefalea	Hemorragia cerebral e intracraneal, síncope			
Trastornos oculares				
Hemorragia ocular (incl. hemorragia conjuntival)				
Trastornos cardíacos				
	Taquicardia			
Trastornos vasculares				
Hipotensión, hematoma				
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Epistaxis, hemoptisis				
Trastornos gastrointestinales				

Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	No conocida
Sangrado gingival, hemorragia del tracto gastrointestinal (incl. hemorragia rectal), dolor gastrointestinal y abdominal, dispepsia, náuseas, estreñimiento ^A , diarrea, vómitos ^A	Sequedad de boca			
Trastornos hepatobiliares				
Transaminasas elevadas	Insuficiencia hepática, bilirubina elevada, fosfatasa alcalina en sangre aumentada ^A , GGT elevada ^A	Ictericia, bilirubina conjugada elevada (con o sin elevación concomitante de ALT), colestasis, hepatitis (que incluye lesión traumática hepatocelular)		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Prurito (incl. casos raros de prurito generalizado), exantema, equimosis, hemorragia cutánea y subcutánea	Urticaria		Síndrome de Stevens-Johnson/ necrolisis epidérmica, síndrome DRESS	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				
Dolor en las extremidades ^A	Hemartrosis	Hemorragia muscular		Síndrome compartimental secundario a una hemorragia
Trastornos renales y urinarios				
Hemorragia del tracto urogenital (incl. hematuria y menorragia ^B), insuficiencia renal (incl. creatinina elevada en sangre, urea elevada en sangre)				Insuficiencia renal /insuficiencia renal aguda secundaria a una hemorragia suficiente para causar hipoperfusión
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración				

Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	No conocida
Fiebre ^A , edema periférico, disminución general de la fuerza y la energía (incl. fatiga y astenia)	Sensación de malestar (indisposición) (incl. malestar general)	Edema localizado ^A		
Exploraciones complementarias				
	LDH elevada ^A , lipasa elevada ^A , amilasa elevada ^A			
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos				
Hemorragia después de una intervención (incl. anemia postoperatoria y hemorragia de la herida), contusión, secreción de la herida ^A		Pseudoaneurisma vascular ^C		

A: observado en la prevención del TEV en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla

B: observado en el tratamiento de la TVP, EP y prevención de sus recurrencias como muy frecuente en mujeres < 55 años

C: observado como poco frecuente en la prevención de acontecimientos aterotrombóticos en pacientes que han sufrido un SCA (tras una intervención coronaria percutánea)

* Se aplicó una estrategia selectiva preespecificada para la recopilación de acontecimientos adversos. en estudios fase III seleccionados. La incidencia de reacciones adversas no aumentó y no se identificó ninguna nueva reacción adversa al medicamento tras analizar estos estudios.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Debido a su mecanismo de acción farmacológica, el uso de Xarelto puede asociarse a un incremento del riesgo de hemorragia oculta o manifiesta en cualquier tejido u órgano, que puede dar lugar a una anemia post-hemorrágica. Los signos, síntomas y gravedad (incluido un posible desenlace mortal) variarán según la localización y el grado o la extensión de la hemorragia, la anemia o ambas ("Tratamiento de la hemorragia"). En los ensayos clínicos se observaron con más frecuencia hemorragias a nivel de mucosas (p.ej. epistaxis, gingival, gastrointestinal, genito-urinaria, incluida hemorragia vaginal anormal o menstrual aumentada) y anemia en los pacientes que recibían rivaroxaban a largo plazo con respecto a los que recibían tratamiento con AVK. Por ello, además de un adecuado seguimiento clínico, las determinaciones de hemoglobina y hematocrito podrían ser útiles para detectar hemorragias ocultas y cuantificar la importancia clínica de la hemorragia manifiesta, cuando se considere apropiado. El riesgo de hemorragia puede estar aumentado en ciertos grupos de pacientes, como por ejemplo, en pacientes con hipertensión arterial grave no controlada y/o en tratamiento concomitante que afecte a la hemostasia ("Riesgo de hemorragia"). El sangrado menstrual puede ser más intenso y/o prolongarse. Las complicaciones hemorrágicas pueden presentarse como debilidad, palidez, mareos, cefalea o tumefacción inexplicada, disnea o shock de causa desconocida. En algunos casos, a consecuencia de la anemia, se han observado síntomas de isquemia cardíaca, como dolor torácico o angina de pecho.

Se han notificado complicaciones conocidas, secundarias a hemorragia intensa, como el síndrome compartimental o insuficiencia renal debida a hipoperfusión. Por lo tanto deberá tenerse en cuenta la posibilidad de hemorragia al evaluar el estado de cualquier paciente anticoagulado.

Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Población pediátrica

La evaluación de la seguridad en niños y adolescentes se basa en los datos de seguridad de dos estudios abiertos con control activo de fase II y uno de fase III realizados en pacientes pediátricos desde el nacimiento hasta una edad inferior a 18 años. Los resultados de seguridad fueron generalmente similares entre rivaroxaban y el tratamiento comparador en los diversos grupos de edad pediátricos. En general, el perfil de seguridad en los 412 niños y adolescentes tratados con rivaroxaban fue similar al observado en la población adulta y consistente en todos los subgrupos de edad, aunque la evaluación es limitada por el pequeño número de pacientes.

En los pacientes pediátricos se notificaron con mayor frecuencia, en comparación con los adultos, cefalea (muy frecuente, 16,7%), fiebre (muy frecuente, 11,7%), epistaxis (muy frecuente, 11,2%), vómitos (muy frecuente, 10,7%), taquicardia (frecuente, 1,5%), aumento de la bilirrubina (frecuente, 1,5%) y bilirrubina conjugada elevada (poco frecuente, 0,7%). De forma consistente con la población adulta, se observó menorragia en el 6,6% (frecuente) de las adolescentes después de la menarquia. La trombocitopenia observada en la experiencia poscomercialización en la población adulta fue frecuente (4,6%) en los estudios clínicos pediátricos. Las reacciones adversas al medicamento en los pacientes pediátricos fueron principalmente de gravedad leve a moderada.

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.

Nuevas interacciones:

Se desconoce el alcance de las interacciones en la población pediátrica. Los datos de interacciones que se mencionan a continuación se obtuvieron en adultos y las advertencias deben tenerse en cuenta para la población pediátrica.

Inhibidores del CYP3A4 y de la P-gp

La administración concomitante de rivaroxaban con ketoconazol (400 mg una vez al día) o ritonavir (600 mg dos veces al día) produjo un aumento de 2,6 veces / 2,5 veces del AUC media de rivaroxaban, y un aumento de 1,7 veces / 1,6 veces de la Cmax media de rivaroxaban, con aumentos significativos de los efectos farmacodinámicos, lo que puede aumentar el riesgo de hemorragia. Por lo tanto, no se recomienda el uso de Xarelto en pacientes que reciban tratamiento sistémico concomitante con antimicóticos azólicos como ketoconazol, itraconazol, voriconazol y posaconazol o con inhibidores de la proteasa del VIH. Estos principios activos son inhibidores potentes del CYP3A4 y de la P-gp.

Las sustancias activas que inhiben intensamente sólo una de las vías de eliminación de rivaroxaban, el CYP3A4 o la P-gp, pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de rivaroxaban en menor grado.

La claritromicina (500 mg dos veces al día), por ejemplo, considerada un potente inhibidor del CYP3A4 y un inhibidor moderado de la P-gp, produjo un aumento de 1,5 veces del AUC media de rivaroxaban y un aumento de 1,4 veces de la Cmax. La interacción con claritromicina es probable que no sea clínicamente relevante en la mayoría de los pacientes, pero puede ser potencialmente significativa en pacientes de alto riesgo. (Pacientes con insuficiencia renal).

Acta No. 03 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La eritromicina (500 mg tres veces al día), que inhibe moderadamente el CYP3A4 y la P-gp, produjo un aumento de 1,3 veces del AUC y de la Cmax medias de rivaroxaban. La interacción con eritromicina es probable que no sea clínicamente relevante en la mayoría de los pacientes, pero puede ser potencialmente significativa en pacientes de alto riesgo. En sujetos con insuficiencia renal leve, la eritromicina (500 mg tres veces al día) produjo un aumento de 1,8 veces el AUC media de rivaroxaban y de 1,6 veces en la Cmax, comparado con sujetos con la función renal normal. En sujetos con insuficiencia renal moderada, la eritromicina produjo un aumento de 2,0 veces en el AUC media de rivaroxaban y 1,6 veces en la Cmax, comparado con sujetos con la función renal normal. El efecto de la eritromicina es aditivo al de la insuficiencia renal.

El fluconazol (400 mg una vez al día), considerado un inhibidor moderado del CYP3A4, produjo un aumento de 1,4 veces del AUC media de rivaroxaban y un aumento de 1,3 veces de la Cmax media. La interacción con fluconazol es probable que no sea clínicamente relevante en la mayoría de los pacientes, pero puede ser potencialmente significativa en pacientes de alto riesgo. (Pacientes con insuficiencia renal).

Dada la limitada información clínica disponible con dronedarona, debería evitarse la administración concomitante con rivaroxaban.

Anticoagulantes

Después de la administración combinada de enoxaparina (dosis única de 40 mg) con rivaroxabán (dosis única de 10 mg), se observó un efecto aditivo sobre la actividad anti-factor Xa, sin efectos adicionales en las pruebas de coagulación (TP, TTPa). La enoxaparina no afectó a las propiedades farmacocinéticas de rivaroxaban.

Debido al aumento del riesgo de hemorragia, se debe tener precaución si los pacientes reciben tratamiento concomitante con cualquier otro anticoagulante.

AINEs e inhibidores de la agregación plaquetaria

No se observó una prolongación clínicamente relevante del tiempo de sangrado después de la administración concomitante de rivaroxaban (15 mg) y 500 mg de naproxeno. No obstante, algunas personas pueden tener una respuesta farmacodinámica más pronunciada.

No se observó ninguna interacción farmacocinética ni farmacodinámica clínicamente significativa cuando se administró rivaroxaban concomitantemente con 500 mg de ácido acetilsalicílico.

El clopidogrel (dosis de carga de 300 mg, seguida de una dosis de mantenimiento de 75 mg) no mostró ninguna interacción farmacocinética con rivaroxaban (15 mg); sin embargo, se observó un aumento del tiempo de sangrado en un subgrupo de pacientes, que no se correlacionó con la agregación plaquetaria, las concentraciones de P-selectina o los receptores GPIIb/IIIa.

Debe tenerse precaución si los pacientes reciben tratamiento concomitante con AINEs (incluyendo ácido acetilsalicílico) e inhibidores de la agregación plaquetaria, ya que estos medicamentos aumentan, de por sí, el riesgo de hemorragia.

INSRS e IRSN

Al igual que con otros anticoagulantes, puede existir la posibilidad de que los pacientes tengan un mayor riesgo de hemorragia en caso de uso concomitante con INSR o IRSN debido a su efecto notificado en las plaquetas. Cuando se usaron concomitantemente en el programa clínico de rivaroxaban, en todos los grupos de tratamiento se observaron tasas numéricamente más altas de hemorragia mayor o no mayor, clínicamente relevantes.

Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Warfarina

Los cambios de tratamiento con warfarina (INR de 2,0 a 3,0), un antagonista de la vitamina K, a rivaroxaban (20 mg) o de rivaroxaban (20 mg) a warfarina (INR de 2,0 a 3,0) aumentaron el tiempo de protrombina/INR (Neoplastin) de forma importante (pueden observarse valores individuales del INR de hasta 12), mientras que los efectos sobre el TTPa, la inhibición de la actividad del factor Xa y el potencial de trombina endógena (PTE) fueron aditivos.

Si se desea medir los efectos farmacodinámicos de rivaroxaban durante el periodo de cambio de tratamiento, puede utilizarse la actividad anti-factor Xa, PiCT y Heptest, ya que la warfarina no afecta a estas pruebas. Al cuarto día tras la última dosis de warfarina, todas las pruebas (incluyendo TP, TTPa, inhibición de la actividad del factor Xa y PTE) reflejaron únicamente el efecto de rivaroxaban.

Si se desea medir los efectos farmacodinámicos de warfarina durante el periodo de cambio de tratamiento, se puede usar la determinación del INR en la Ctrough de rivaroxaban (24 horas después de su anterior administración), ya que rivaroxaban afecta mínimamente a esta prueba en este punto.

No se observó ninguna interacción farmacocinética entre warfarina y rivaroxaban.

Inductores del CYP3A4

La administración concomitante de rivaroxaban con rifampicina, un potente inductor del CYP3A4, produjo una disminución aproximada del 50% del AUC media de rivaroxaban, con disminuciones paralelas de sus efectos farmacodinámicos. El uso concomitante de rivaroxaban con otros inductores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital o la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*)) también puede causar una disminución de la concentración plasmática de rivaroxaban. Por tanto, la administración concomitante con inductores potentes del CYP3A4 deberá evitarse a menos que el paciente esté estrechamente monitorizado para detectar signos o síntomas de trombosis.

Otros tratamientos concomitantes

No se observó ninguna interacción farmacocinética o farmacodinámica clínicamente significativa cuando se administró rivaroxaban concomitantemente con midazolam (sustrato del CYP3A4), digoxina (sustrato de la P-gp), atorvastatina (sustrato del CYP3A4 y de la P-gp) u omeprazol (inhibidor de la bomba de protones). Rivaroxaban no inhibe ni induce ninguna isoforma mayor del CYP, como el CYP3A4.

Parámetros de laboratorio

Los parámetros de la coagulación (p. ej., TP, TTPa, HepTest) se ven afectados de la forma esperada debido al mecanismo de acción de rivaroxaban

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la evaluación farmacológica para el producto de la referencia, con la siguiente información:

- **Modificación de indicaciones**
- **Modificación de dosificación / grupo etario**
- **Modificación de contraindicaciones**
- **Modificación de precauciones o advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**

Acta No. 03 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- **Modificación de interacciones**

Nuevas indicaciones

Adultos

Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular, con uno o más factores de riesgo, como por ejemplo, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, edad \geq 75 años, diabetes mellitus, ictus o ataque isquémico transitorio previos.

Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y de la embolia pulmonar (EP), y prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP en adultos.

Población pediátrica

Tratamiento del tromboembolismo venoso (TEV) y prevención de las recurrencias del TEV en niños y adolescentes menores de 18 años con un peso superior a 50 kg después de al menos 5 días de tratamiento inicial con anticoagulación parenteral.

Nueva dosificación / grupo etario:

Posología

Prevención del ictus y de la embolia sistémica en adultos

La dosis recomendada es de 20 mg de rivaroxaban una vez al día, que es también la dosis máxima recomendada.

El tratamiento con Xarelto debe continuarse a largo plazo siempre que el beneficio de la prevención del ictus y de la embolia sistémica sea superior al riesgo de hemorragia.

Si se olvida una dosis, el paciente debe tomar inmediatamente Xarelto y seguir al día siguiente con la dosis de una vez al día recomendada. La dosis no debe duplicarse en el mismo día para compensar una dosis olvidada.

Tratamiento de la TVP, tratamiento de la EP y prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP en adultos

La dosis recomendada para el tratamiento inicial de la TVP aguda o de la EP es de 15 mg dos veces al día, durante las tres primeras semanas, seguida de 20 mg una vez al día para el tratamiento continuado, así como para la prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP.

Se debe considerar una duración corta del tratamiento (por lo menos 3 meses) en los pacientes con TVP o EP provocada por factores mayores de riesgo transitorio (es decir, cirugía mayor o traumatismo recientes). Se debe considerar una duración más prolongada del tratamiento en los pacientes con TVP o EP provocada, no relacionada con factores mayores de riesgo transitorio, TVP o EP no provocada, o antecedentes de TVP o EP recurrente.

Cuando está indicada la prevención extendida de la TVP o EP recurrente (después de finalizar por lo menos 6 meses de tratamiento de la TVP o la EP), la dosis recomendada es de 10 mg una vez al día.

Se debe considerar la administración de una dosis de Xarelto 20 mg una vez al día en los pacientes en los que se considera que el riesgo de TVP o EP recurrente es alto,

Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



por ejemplo, los que tienen comorbilidades complicadas, o los que han presentado TVP o EP recurrente con la prevención extendida con Xarelto 10 mg una vez al día.

La duración del tratamiento y la selección de la dosis deben individualizarse después de una valoración cuidadosa del beneficio del tratamiento frente al riesgo de hemorragia.

	Periodo	Programa de dosificación	Dosis total diaria
Tratamiento y prevención de TVP y EP recurrente	Días 1 - 21	15 mg dos veces al día	30 mg
	Día 22 en adelante	20 mg una vez al día	20 mg
Prevención de TVP y EP recurrente	Después de finalizar al menos 6 meses de tratamiento de la TVP o EP	10 mg una vez al día o 20 mg una vez al día	10 mg o 20 mg

Para facilitar el cambio de dosis de 15 mg a 20 mg después del Día 21, está disponible un envase para el inicio del tratamiento de Xarelto en las primeras 4 semanas para el tratamiento de la TVP/EP.

Si el paciente olvida una dosis durante la fase de tratamiento de 15 mg dos veces al día (días 1 a 21), éste deberá tomar inmediatamente Xarelto para garantizar una toma de 30 mg de Xarelto al día. En este caso, se pueden tomar dos comprimidos de 15 mg a la vez y al día siguiente se deberá seguir con la pauta habitual recomendada de 15 mg dos veces al día.

Si el paciente olvida una dosis durante la fase de tratamiento de una vez al día, deberá tomar inmediatamente Xarelto, y seguir al día siguiente con la pauta recomendada de una vez al día. La dosis no debe duplicarse en el mismo día para compensar una dosis olvidada.

Tratamiento del TEV y prevención de las recurrencias del TEV en niños y adolescentes

El tratamiento con Xarelto en niños y adolescentes menores de 18 años debe iniciarse tras un mínimo de 5 días de tratamiento inicial con anticoagulación parenteral. La dosis para niños y adolescentes se calcula en función del peso corporal.

- Peso corporal de 30 a 50 kg: se recomienda una dosis diaria única de 15 mg de rivaroxaban. Esta es la dosis máxima diaria.
- Peso corporal de 50 kg o más: se recomienda una dosis diaria única de 20 mg de rivaroxaban. Esta es la dosis máxima diaria.
- Para pacientes con un peso corporal inferior a 30 kg, consulte la Ficha Técnica de Xarelto granulado para suspensión oral.

El peso del niño debe ser vigilado y la dosis revisada regularmente. Esto es para asegurar que se mantiene una dosis terapéutica. Los ajustes de dosis se deben realizar únicamente en base a los cambios en el peso corporal.

El tratamiento debe continuar durante al menos 3 meses en niños y adolescentes. El tratamiento se puede prolongar hasta 12 meses cuando sea clínicamente necesario. No hay datos disponibles en niños para respaldar una reducción de la dosis después

Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de 6 meses de tratamiento. La relación beneficio/riesgo de continuar el tratamiento después de 3 meses debe evaluarse de forma individual teniendo en cuenta el riesgo de trombosis recurrente frente al riesgo potencial de hemorragia.

Si se olvida una dosis, esta debe tomarse lo antes posible después de advertirlo, pero sólo en el mismo día. Si esto no es posible, el paciente debe saltarse la dosis y continuar con la siguiente según lo prescrito. El paciente no debe tomar dos dosis para compensar una dosis olvidada.

Cambio de tratamiento con antagonistas de la vitamina K (AVK) a Xarelto

- **Prevención del ictus y de la embolia sistémica:**

Deberá interrumpirse el tratamiento con AVK e iniciarse el tratamiento con Xarelto cuando el valor del INR (International Normalised Ratio) sea $\leq 3,0$.

- **Tratamiento de la TVP, EP y en la prevención de sus recurrencias en adultos y tratamiento del TEV y prevención de sus recurrencias en pacientes pediátricos:**

Deberá interrumpirse el tratamiento con AVK e iniciarse el tratamiento con Xarelto cuando el valor del INR sea $\leq 2,5$.

Al cambiar el tratamiento con AVK a Xarelto, los valores de INR del paciente estarán falsamente elevados después de la toma de Xarelto. El INR no es un parámetro válido para medir la actividad anticoagulante de Xarelto, por lo que no debe utilizarse.

Cambio de tratamiento con Xarelto a antagonistas de la vitamina K (AVK)

Existe la posibilidad de una incorrecta anticoagulación durante la transición de Xarelto a AVK. Debe garantizarse una anticoagulación adecuada y continua durante cualquier transición a un anticoagulante alternativo. Debe señalarse que Xarelto puede contribuir a un aumento del INR.

En los pacientes que cambien de Xarelto a AVK, estos tratamientos deben administrarse simultáneamente hasta que el INR sea $\geq 2,0$. Durante los dos primeros días del periodo de cambio se utilizará la dosis inicial estándar de AVK, que se ajustará posteriormente en función de los resultados del INR. Mientras los pacientes están bajo tratamiento con Xarelto y AVK, el INR puede determinarse a partir de las 24 horas que siguen a la dosis de Xarelto y siempre antes de la siguiente dosis. Una vez interrumpido el tratamiento con Xarelto, el INR puede determinarse con fiabilidad pasadas al menos 24 horas de la última dosis.

Pacientes pediátricos:

Los niños que cambien de tratamiento de Xarelto a AVK deben continuar con Xarelto durante 48 horas después de la primera dosis de AVK. Después de 2 días de administración conjunta, se debe determinar el INR antes de la siguiente dosis programada de Xarelto. Se aconseja continuar coadministrando Xarelto y AVK hasta que el INR sea $\geq 2,0$. Una vez que se suspenda Xarelto, se pueden realizar pruebas de INR de manera fiable 24 horas después de la última dosis.

Cambio de tratamiento con anticoagulante parenteral a Xarelto

Los pacientes adultos y pediátricos que están recibiendo un anticoagulante por vía parenteral, deben interrumpir el tratamiento anticoagulante por vía parenteral e iniciar el tratamiento con Xarelto de 0 a 2 horas antes de la siguiente administración programada del medicamento por vía parenteral (p. ej., heparina de bajo peso molecular). En el caso de un anticoagulante parenteral administrado por perfusión



continua (p. ej., heparina no fraccionada intravenosa) Xarelto deberá administrarse en el momento de la suspensión del anticoagulante parenteral.

Cambio de tratamiento con Xarelto a anticoagulante parenteral

Se debe interrumpir Xarelto y administrar la primera dosis de anticoagulante parenteral en el momento en que se tomaría la siguiente dosis de Xarelto.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

Adultos:

Los escasos datos clínicos en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina de 15 a 29 ml/min) indican que las concentraciones plasmáticas de rivaroxaban aumentan significativamente. Por lo tanto, Xarelto se debe usar con precaución en estos pacientes. No se recomienda su uso en pacientes con un aclaramiento de creatinina < 15 ml/min.

En pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina de 30 a 49 ml/min) o grave (aclaramiento de creatinina de 15 a 29 ml/min) se recomiendan las siguientes pautas posológicas:

- Para la prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular, la dosis recomendada es de 15 mg una vez al día (ver sección 5.2).

- Para el tratamiento de la TVP y de la EP, y la prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP: se debe tratar a los pacientes con 15 mg dos veces al día durante las tres primeras semanas.

Después, cuando la dosis recomendada es de 20 mg una vez al día, deberá considerarse una reducción de la dosis de 20 mg una vez al día a 15 mg una vez al día si el riesgo de sangrado valorado en el paciente supera el riesgo de recurrencia de TVP y de EP. La recomendación para el uso de 15 mg se basa en el modelo farmacocinético que no se ha estudiado en este contexto clínico.

Cuando la dosis recomendada es 10 mg una vez al día, no es necesario un ajuste de la dosis a partir de la dosis recomendada.

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina de 50 a 80 ml/min).

Población pediátrica:

- Niños y adolescentes con insuficiencia renal leve (tasa de filtración glomerular 50 - 80 ml/min/1,73 m²): no se requiere un ajuste de la dosis, según los datos en adultos y los datos limitados en pacientes pediátricos.

- Niños y adolescentes con insuficiencia renal moderada o grave (tasa de filtración glomerular < 50 ml/min/1,73 m²): no se recomienda el uso de Xarelto, ya que no se dispone de datos clínicos.

Insuficiencia hepática

Xarelto está contraindicado en pacientes con hepatopatía asociada a coagulopatía y con riesgo clínicamente relevante de hemorragia incluidos los pacientes cirróticos con Child Pugh B y C.

No se dispone de datos clínicos en niños con insuficiencia hepática.

Pacientes de edad avanzada

No se requiere ajuste de dosis.

Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Peso corporal

No se requiere ajuste de dosis en adultos.

En el caso de los pacientes pediátricos, la dosis se determina en función del peso corporal.

Sexo

No se requiere ajuste de dosis.

Pacientes sometidos a cardioversión

El tratamiento con Xarelto se puede iniciar o continuar en pacientes que requieran cardioversión.

Para una cardioversión guiada por ecocardiografía transesofágica (ETE) en pacientes no tratados previamente con anticoagulantes, el tratamiento con Xarelto debe iniciarse al menos 4 horas antes de la cardioversión para asegurar una anticoagulación adecuada. En todos los pacientes, se deberá confirmar antes de la cardioversión que el paciente ha tomado Xarelto según lo prescrito. En las decisiones sobre inicio y duración del tratamiento, se tendrán en cuenta las recomendaciones de las guías establecidas para el tratamiento anticoagulante en pacientes sometidos a cardioversión.

Pacientes con fibrilación auricular no valvular sometidos a intervención coronaria percutánea (ICP) con colocación de stent

Se dispone de experiencia limitada con el uso de una dosis reducida de Xarelto 15 mg una vez al día (o Xarelto 10 mg una vez al día en pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina de 30 a 49 ml/min)), además de un inhibidor del P2Y12, durante un máximo de 12 meses en pacientes con fibrilación auricular no valvular que requieran anticoagulación oral y se sometan a ICP con colocación de stent.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Xarelto en niños de 0 a 18 años para la indicación de prevención de ictus y embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular. No se dispone de datos. Por lo tanto, no se recomienda el uso en niños menores de 18 años para indicaciones distintas al tratamiento del TEV y la prevención de las recurrencias del TEV.

Forma de administración

Adultos

Xarelto se administra por vía oral.

Los comprimidos deben administrarse con alimentos.

Trituración de los comprimidos

Para aquellos pacientes que no puedan tragar el comprimido entero, el comprimido de Xarelto puede triturarse y mezclarse con agua o con puré de manzana inmediatamente antes de su uso y administrarse por vía oral. Inmediatamente después de la administración del comprimido triturado se debe administrar el alimento.

El comprimido triturado también se puede administrar a través de sonda gástrica.

Niños y adolescentes de 30 kg a 50 kg de peso

Xarelto es para uso por vía oral.

Acta No. 03 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se debe aconsejar al paciente que trague el comprimido con líquido. También debe tomarse con alimentos. Los comprimidos deben tomarse con un intervalo aproximado de 24 horas.

En caso de que el paciente escupa la dosis inmediatamente o vomite en los 30 minutos siguientes a la toma de la dosis, se debe administrar una nueva dosis. Sin embargo, si el paciente vomita más de 30 minutos después de la dosis, no se debe volver a administrar la dosis y la siguiente debe tomarse según lo previsto.

El comprimido no se debe dividir para intentar proporcionar una fracción de la dosis del comprimido.

Trituración de los comprimidos

En el caso de los pacientes que no puedan tragar los comprimidos enteros, se debe utilizar Xarelto granulado para suspensión oral.

Si no se dispone inmediatamente de la suspensión oral, cuando se prescriban dosis de 15 mg o 20 mg de rivaroxaban, estas se podrán suministrar triturando el comprimido de 15 mg o 20 mg y mezclándolo con agua o puré de manzana inmediatamente antes del uso y administrándolo por vía oral.

El comprimido triturado se puede administrar a través de una sonda nasogástrica o sonda de alimentación gástrica.

Nuevas contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Hemorragia activa clínicamente significativa.

Lesión o enfermedad, si se considera que tiene un riesgo significativo de sangrado mayor. Esto puede incluir úlcera gastrointestinal activa o reciente, presencia de neoplasias malignas con alto riesgo de sangrado, traumatismo cerebral o espinal reciente, cirugía cerebral, espinal u oftálmica reciente, hemorragia intracraneal reciente, conocimiento o sospecha de varices esofágicas, malformaciones arteriovenosas, aneurismas vasculares o anomalías vasculares intraespinales o intracerebrales mayores.

Tratamiento concomitante con cualquier otro anticoagulante, p. ej. heparina no fraccionada (HNF), heparinas de bajo peso molecular (enoxaparina, dalteparina, etc.), derivados de la heparina (fondaparinux, etc.), anticoagulantes orales (warfarina, dabigatran etexilato, apixaban, etc.) excepto bajo las circunstancias concretas de cambio de tratamiento anticoagulante o cuando se administre HNF a las dosis necesarias para mantener un catéter venoso o arterial central abierto.

Hepatopatía asociada a coagulopatía y con riesgo clínicamente relevante de hemorragia, incluidos los pacientes cirróticos con Child Pugh B y C.

Embarazo y lactancia

Nuevas precauciones o advertencias:

Durante todo el periodo de tratamiento se recomienda una estrecha monitorización clínica del paciente, en línea con la práctica de anticoagulación.

Riesgo de hemorragia

Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Al igual que con otros anticoagulantes, los pacientes que toman Xarelto deben ser observados cuidadosamente para detectar signos de sangrado. Se recomienda utilizar con precaución en enfermedades que conlleven un riesgo incrementado de hemorragia. La administración de Xarelto debe interrumpirse si se produce una hemorragia grave.

En los ensayos clínicos se observaron con más frecuencia hemorragias a nivel de mucosas (p.ej. epistaxis, gingival, gastrointestinal, génito-urinaria, incluida hemorragia vaginal anormal o menstrual aumentada) y anemia en los pacientes que recibían rivaroxaban a largo plazo respecto a los que recibían tratamiento con AVK. Por ello, además de un seguimiento clínico adecuado, las determinaciones de hemoglobina y hematocrito podrían ser útiles para detectar hemorragias ocultas y cuantificar la importancia clínica de la hemorragia manifiesta, cuando se considere apropiado.

Varios subgrupos de pacientes, como se explica posteriormente, presentan un mayor riesgo de hemorragia. En estos pacientes se debe vigilar cuidadosamente la presencia de signos y síntomas de complicaciones hemorrágicas y de anemia después del inicio del tratamiento.

Cualquier disminución inexplicada de los niveles de hemoglobina o de la presión arterial requerirá la búsqueda de una zona de sangrado.

Aunque el tratamiento con rivaroxaban no requiere una monitorización rutinaria de la exposición, la determinación de los niveles de rivaroxaban mediante un ensayo anti-factor Xa cuantitativo calibrado puede ser útil en situaciones excepcionales, en las que el conocimiento de la exposición a rivaroxaban puede ayudar en la toma de decisiones clínicas, como por ejemplo, en caso de sobredosis o cirugía de emergencia.

Población pediátrica

Existen datos limitados en niños con trombosis de los senos venosos cerebrales que tienen infección del SNC. El riesgo de hemorragia debe ser evaluado cuidadosamente antes y durante el tratamiento con rivaroxaban.

Insuficiencia renal

En pacientes adultos con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min), las concentraciones plasmáticas de rivaroxaban podrían aumentar de forma significativa (en promedio, 1,6 veces), lo que conllevaría un aumento del riesgo de hemorragia. Xarelto debe utilizarse con precaución en pacientes con un aclaramiento de creatinina de 15 a 29 ml/min. No se recomienda el uso en pacientes con un aclaramiento de creatinina < 15 ml/min.

Xarelto debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal y que reciben de forma concomitante otros medicamentos que aumenten las concentraciones plasmáticas de rivaroxaban.

No se recomienda el uso de Xarelto en niños y adolescentes con insuficiencia renal moderada o grave (tasa de filtración glomerular < 50 ml/min/1,73 m²), ya que no se dispone de datos clínicos.

Interacción con otros medicamentos

No se recomienda utilizar Xarelto en pacientes que reciben tratamiento sistémico concomitante con antimicóticos azólicos (p. ej., ketoconazol, itraconazol, voriconazol y posaconazol) o inhibidores de la proteasa del VIH (p. ej., ritonavir). Estos principios

Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



activos son inhibidores potentes del CYP3A4 y de la P-gp y por lo tanto pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de rivaroxaban hasta un nivel clínicamente relevante (en promedio, 2,6 veces), lo que puede llevar a un aumento del riesgo de hemorragia. No se dispone de datos clínicos en niños que reciben tratamiento concomitante sistémico con inhibidores potentes tanto del CYP 3A4 como de la P-gp.

Debe tenerse precaución si los pacientes reciben tratamiento concomitante con medicamentos que afectan a la hemostasia, como los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), ácido acetilsalicílico e inhibidores de la agregación plaquetaria o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) e inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN). Puede considerarse el uso de un tratamiento profiláctico adecuado en aquellos pacientes con riesgo de enfermedad gastrointestinal ulcerosa.

Otros factores de riesgo hemorrágico

Al igual que otros agentes antitrombóticos, rivaroxaban no está recomendado en pacientes con un riesgo aumentado de hemorragia, tales como:

- trastornos hemorrágicos, congénitos o adquiridos
- hipertensión arterial grave no controlada
- otra enfermedad gastrointestinal sin úlcera activa que pueda producir complicaciones hemorrágicas (por ejemplo, enfermedad inflamatoria intestinal, esofagitis, gastritis o reflujo gastroesofágico)
- retinopatía vascular
- bronquiectasia o antecedentes de hemorragia pulmonar

Pacientes con cáncer

Los pacientes con enfermedades malignas pueden tener simultáneamente un mayor riesgo de hemorragia y trombosis. El beneficio individual del tratamiento antitrombótico debe sopesarse frente al riesgo de hemorragia en pacientes con cáncer activo en función de la localización del tumor, el tratamiento antineoplásico y el estadio de la enfermedad. Los tumores localizados en el tracto gastrointestinal o genitourinario se han asociado a un mayor riesgo de hemorragia durante el tratamiento con rivaroxabán.

El uso de rivaroxabán está contraindicado en pacientes con neoplasias malignas con alto riesgo de hemorragia.

Pacientes con prótesis valvulares

Rivaroxaban no debe utilizarse para tromboprofilaxis en pacientes que se hayan sometido recientemente a un reemplazo de la válvula aórtica transcatóter (TAVR). No se ha estudiado la seguridad y eficacia de Xarelto en pacientes con prótesis valvulares cardíacas; por lo tanto, no hay datos que apoyen que Xarelto proporciona una anticoagulación adecuada en esta población. No se recomienda el tratamiento con Xarelto en estos pacientes.

Pacientes con síndrome antifosfolípido

No se recomienda el uso de anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) como rivaroxaban en pacientes con antecedentes de trombosis a los que se les haya diagnosticado síndrome antifosfolípido. Particularmente en pacientes con triple positividad (anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolipina y anticuerpos anti-

Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



beta 2-glicoproteína I), el tratamiento con ACOD podría asociarse a mayores tasas de episodios trombóticos recurrentes que el tratamiento con antagonistas de la vitamina K.

Pacientes con fibrilación auricular no valvular sometidos a ICP con colocación de stent

Se dispone de datos clínicos de un estudio intervencionista con el objetivo primario de evaluar la seguridad en pacientes con fibrilación auricular no valvular sometidos a ICP con colocación de stent.

Los datos sobre la eficacia en esta población son limitados (ver las secciones 4.2 y 5.1). No hay datos disponibles para estos pacientes con antecedentes de ictus/accidente isquémico transitorio (AIT).

Pacientes con EP hemodinámicamente inestables o pacientes que requieran trombolisis o embolectomía pulmonar Xarelto no está recomendado como una alternativa a la heparina no fraccionada en pacientes con embolia pulmonar que están hemodinámicamente inestables o que puedan ser sometidos a trombolisis o embolectomía pulmonar, ya que no se ha establecido la seguridad y eficacia de Xarelto en estas situaciones clínicas.

Anestesia espinal/epidural o punción lumbar

Cuando se aplica anestesia neuraxial (anestesia epidural o espinal) o se realiza una punción lumbar o epidural, los pacientes tratados con antitrombóticos para la prevención de complicaciones tromboembólicas tienen riesgo de presentar un hematoma epidural o espinal, que puede causar parálisis a largo plazo o permanente. El riesgo de estos acontecimientos puede estar aumentado por el empleo postoperatorio de catéteres epidurales permanentes o por la administración concomitante de medicamentos que afectan a la hemostasia. El riesgo también puede aumentar por la punción epidural o espinal traumática o repetida. Se debe controlar con frecuencia la presencia de signos y síntomas de deterioro neurológico (p. ej., adormecimiento o debilidad de extremidades inferiores, disfunción intestinal o vesical). Si se observa compromiso neurológico, será necesario un diagnóstico y tratamiento urgentes. Antes de la intervención neuraxial, el médico debe valorar el beneficio potencial frente al riesgo en los pacientes con tratamiento anticoagulante o que van a recibir medicamentos anticoagulantes para la trombopprofilaxis. No se dispone de experiencia clínica sobre el uso de rivaroxaban 15 mg y 20mg en estas situaciones.

Para reducir el riesgo potencial de sangrado asociado con el uso concomitante de rivaroxaban y anestesia neuraxial (epidural/espinal) o punción espinal, se debe considerar el perfil farmacocinético de rivaroxaban. La colocación o extracción de un catéter epidural o punción lumbar se realiza mejor cuando se estima que el efecto anticoagulante de rivaroxaban es bajo. Sin embargo, se desconoce el momento exacto en el que se alcanza un efecto anticoagulante lo suficientemente bajo en cada paciente y debe valorarse con la urgencia de un procedimiento diagnóstico.

En base a las características farmacocinéticas generales, para la extracción de un catéter epidural, debe transcurrir al menos dos veces el tiempo de vida media desde la última administración de rivaroxaban, es decir, 18 horas como mínimo en pacientes adultos jóvenes y 26 horas en pacientes de edad avanzada. Una vez retirado el catéter, deben transcurrir al menos 6 horas para poder administrar la siguiente dosis de rivaroxaban.

Si se produce una punción traumática, la administración de rivaroxaban se deberá retrasar 24 horas.

Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se dispone de datos sobre el momento de la colocación o retirada del catéter neuraxial en niños mientras están recibiendo Xarelto. En tales casos, interrumpa rivaroxaban y considere el uso de un anticoagulante parenteral de acción corta.

Recomendaciones posológicas antes y después de procedimientos invasivos y de intervenciones quirúrgicas

Si es necesario realizar un procedimiento invasivo o una intervención quirúrgica, se interrumpirá la administración de Xarelto 15 mg, Xarelto 20 mg por lo menos 24 horas antes de la intervención, si es posible y basándose en el criterio clínico del médico. Si la intervención no puede retrasarse, debe evaluarse el aumento del riesgo de hemorragia frente a la urgencia de la intervención.

Se debe reiniciar lo antes posible la administración de Xarelto después del procedimiento invasivo o intervención quirúrgica, siempre que la situación clínica lo permita y se haya establecido una hemostasia adecuada, una vez confirmado por el médico que trata al paciente.

Pacientes de edad avanzada

La edad avanzada puede aumentar el riesgo de hemorragia.

Reacciones dermatológicas

Se han notificado reacciones cutáneas graves, incluyendo síndrome de Stevens-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica y síndrome DRESS, asociadas con el uso de rivaroxaban durante la farmacovigilancia poscomercialización. Parece ser que los pacientes tienen más riesgo de sufrir estas reacciones al inicio del tratamiento: la aparición de la reacción ocurre en la mayoría de los casos durante las primeras semanas de tratamiento. Se debe interrumpir el tratamiento con rivaroxaban a la primera aparición de erupción cutánea grave (p.ej., extensa, intensa y/o con ampollas), o cualquier otro signo de hipersensibilidad junto con lesiones en las mucosas.

Información acerca de los excipientes

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

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

Nuevas reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Se ha evaluado la seguridad de rivaroxaban en trece estudios pivotaes de fase III (ver tabla 1).

En total 69,608 pacientes adultos en diecinueve estudios fase III y 412 pacientes pediátricos en dos estudios de fase II y uno de fase III fueron expuestos a rivaroxabán.

Tabla 1: Número de pacientes estudiados, dosis total diaria y duración máxima del tratamiento en los estudios pediátricos y en adultos de fase III



Indicación	Número de pacientes *	Dosis total diaria	Duración máxima del tratamiento
Prevención de tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla	6.097	10 mg	39 días
Prevención del TEV en pacientes encamados	3.997	10 mg	39 días
Tratamiento de TVP, EP y prevención de las recurrencias de TVP y EP	6.790	Días 1 a 21: 30 mg Día 22 en adelante: 20 mg Después de al menos 6 meses: 10 mg o 20 mg	21 meses
Tratamiento del TEV y prevención de recurrencias del TEV en recién nacidos a término y en niños menores de 18 años tras el inicio de tratamiento anticoagulante estándar	329	Dosis ajustada según el peso corporal para lograr una exposición similar a la observada en adultos tratados por TVP con 20 mg de rivaroxaban una vez al día	12 meses
Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular	7.750	20 mg	41 meses
Prevención de acontecimientos aterotrombóticos en pacientes después de padecer un síndrome coronario agudo (SCA)	10.225	5 mg ó 10 mg respectivamente, administrado conjuntamente con AAS o bien con AAS más clopidogrel o ticlopidina	31 meses
Prevención de acontecimientos aterotrombóticos en pacientes con EAC/EAP	18.244	5 mg administrado conjuntamente con AAS o bien solo 10 mg	47 meses
Indicación	Número de pacientes *	Dosis total diaria	Duración máxima del tratamiento
	3.256**	5mg administrado conjuntamente con AAS	42 meses

*Pacientes expuestos por lo menos a una dosis de rivaroxaban.

** Del estudio VOYAGER PAD

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en los pacientes que recibieron rivaroxabán fueron hemorragias (tabla 2). Las hemorragias notificadas con mayor frecuencia fueron epistaxis (4,5%) y la hemorragia del tracto gastrointestinal (3,8%).

Tabla 2: Tasas de acontecimientos de hemorragia* y anemia en los pacientes expuestos a rivaroxaban en los estudios pediátricos y en adultos de fase III finalizados



Indicación	Cualquier hemorragia	Anemia
Prevención del TEV en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla.	6,8% de los pacientes	5,9% de los pacientes
Prevención del TEV en pacientes enfermos médicamente	12,6% de los pacientes	2,1% de los pacientes
Tratamiento de TVP, EP y prevención de recurrencias	23% de los pacientes	1,6% de los pacientes
Tratamiento del TEV y prevención de recurrencias del TEV en recién nacidos a término y en niños menores de 18 años tras el inicio de tratamiento anticoagulante estándar	39,5% de los pacientes	4,6% de los pacientes
Prevención de ictus y de embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular	28 por 100 pacientes-años	2,5 por 100 pacientes-años
Prevención de acontecimientos aterotrombóticos en pacientes después de un SCA	22 por 100 pacientes-años	1,4 por 100 pacientes-años
Prevención de acontecimientos aterotrombóticos en pacientes con EAC/EAP	6,7 por 100 pacientes-años	0,15 por 100 pacientes-años**
	8,38 por 100 pacientes-años [#]	0,74 por 100 pacientes-años*** [#]

* Para todos los estudios de rivaroxaban se recopilaron, notificaron y adjudicaron todos los acontecimientos de hemorragia.

** En el estudio COMPASS existe una incidencia baja de anemia debido a que se aplicó una estrategia selectiva para la recopilación de acontecimientos adversos.

*** Se aplicó una estrategia selectiva para la recopilación de acontecimientos adversos.

Del estudio VOYAGER PAD.

Tabla de reacciones adversas

Las frecuencias de las reacciones adversas notificadas con Xarelto en pacientes adultos y pediátricos se resumen en la Tabla 3, según la clasificación por órganos y sistemas (convención MedDRA) y según las frecuencias.

Las frecuencias se definen 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 ($< 1/10.000$)

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

Tabla 3: Todas las reacciones adversas notificadas en pacientes adultos en estudios clínicos de fase III o por uso poscomercialización* y en dos estudios de fase II y uno de fase III en pacientes pediátricos



Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	No conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				
Anemia (incl. respectivos parámetros de laboratorio)	Trombocitosis (incl. recuento de plaquetas elevado) ^A , trombocitopenia			
Trastornos del sistema inmunológico				
	Reacción alérgica, dermatitis alérgica, angioedema y edema alérgico		Reacciones anafilácticas que incluyen shock anafiláctico	
Trastornos del sistema nervioso				
Mareos, cefalea	Hemorragia cerebral e intracraneal, síncope			
Trastornos oculares				
Hemorragia ocular (incl. hemorragia conjuntival)				
Trastornos cardíacos				
	Taquicardia			
Trastornos vasculares				
Hipotensión, hematoma				
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Epistaxis, hemoptisis				
Trastornos gastrointestinales				

Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	No conocida
Sangrado gingival, hemorragia del tracto gastrointestinal (incl. hemorragia rectal), dolor gastrointestinal y abdominal, dispepsia, náuseas, estreñimiento ^A , diarrea, vómitos ^A	Sequedad de boca			
Trastornos hepatobiliares				
Transaminasas elevadas	Insuficiencia hepática, bilirubina elevada, fosfatasa alcalina en sangre aumentada ^A , GGT elevada ^A	Ictericia, bilirubina conjugada elevada (con o sin elevación concomitante de ALT), colestasis, hepatitis (que incluye lesión traumática hepatocelular)		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Prurito (incl. casos raros de prurito generalizado), exantema, equimosis, hemorragia cutánea y subcutánea	Urticaria		Síndrome de Stevens-Johnson/ necrolisis epidérmica, síndrome DRESS	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				
Dolor en las extremidades ^A	Hemartrosis	Hemorragia muscular		Síndrome compartimental secundario a una hemorragia
Trastornos renales y urinarios				
Hemorragia del tracto urogenital (incl. hematuria y menorragia ^B), insuficiencia renal (incl. creatinina elevada en sangre, urea elevada en sangre)				Insuficiencia renal /insuficiencia renal aguda secundaria a una hemorragia suficiente para causar hipoperfusión
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración				

Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	No conocida
Fiebre ^A , edema periférico, disminución general de la fuerza y la energía (incl. fatiga y astenia)	Sensación de malestar (indisposición) (incl. malestar general)	Edema localizado ^A		
Exploraciones complementarias				
	LDH elevada ^A , lipasa elevada ^A , amilasa elevada ^A			
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos				
Hemorragia después de una intervención (incl. anemia postoperatoria y hemorragia de la herida), contusión, secreción de la herida ^A		Pseudoaneurisma vascular ^C		

A: observado en la prevención del TEV en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla

B: observado en el tratamiento de la TVP, EP y prevención de sus recurrencias como muy frecuente en mujeres < 55 años

C: observado como poco frecuente en la prevención de acontecimientos aterotrombóticos en pacientes que han sufrido un SCA (tras una intervención coronaria percutánea)

* Se aplicó una estrategia selectiva preespecificada para la recopilación de acontecimientos adversos en estudios fase III seleccionados. La incidencia de reacciones adversas no aumentó y no se identificó ninguna nueva reacción adversa al medicamento tras analizar estos estudios.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Debido a su mecanismo de acción farmacológica, el uso de Xarelto puede asociarse a un incremento del riesgo de hemorragia oculta o manifiesta en cualquier tejido u órgano, que puede dar lugar a una anemia post-hemorrágica. Los signos, síntomas y gravedad (incluido un posible desenlace mortal) variarán según la localización y el grado o la extensión de la hemorragia, la anemia o ambas (“Tratamiento de la hemorragia”). En los ensayos clínicos se observaron con más frecuencia hemorragias a nivel de mucosas (p.ej. epistaxis, gingival, gastrointestinal, genito-urinaria, incluida hemorragia vaginal anormal o menstrual aumentada) y anemia en los pacientes que recibían rivaroxaban a largo plazo con respecto a los que recibían tratamiento con AVK. Por ello, además de un adecuado seguimiento clínico, las determinaciones de hemoglobina y hematocrito podrían ser útiles para detectar hemorragias ocultas y cuantificar la importancia clínica de la hemorragia manifiesta, cuando se considere apropiado. El riesgo de hemorragia puede estar aumentado en ciertos grupos de pacientes, como por ejemplo, en pacientes con hipertensión arterial grave no controlada y/o en tratamiento concomitante que afecte a la hemostasia (“Riesgo de hemorragia”). El sangrado menstrual puede ser más intenso y/o prolongarse. Las complicaciones hemorrágicas pueden presentarse como debilidad, palidez, mareos, cefalea o tumefacción inexplicada, disnea o shock de causa desconocida. En algunos casos, a consecuencia de la anemia, se han observado síntomas de isquemia cardíaca, como dolor torácico o angina de pecho. Se han notificado complicaciones conocidas, secundarias a hemorragia intensa, como el síndrome compartimental o insuficiencia renal debida a hipoperfusión. Por

Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



lo tanto, deberá tenerse en cuenta la posibilidad de hemorragia al evaluar el estado de cualquier paciente anticoagulado.

Población pediátrica

La evaluación de la seguridad en niños y adolescentes se basa en los datos de seguridad de dos estudios abiertos con control activo de fase II y uno de fase III realizados en pacientes pediátricos desde el nacimiento hasta una edad inferior a 18 años. Los resultados de seguridad fueron generalmente similares entre rivaroxaban y el tratamiento comparador en los diversos grupos de edad pediátricos. En general, el perfil de seguridad en los 412 niños y adolescentes tratados con rivaroxabán fue similar al observado en la población adulta y consistente en todos los subgrupos de edad, aunque la evaluación es limitada por el pequeño número de pacientes.

En los pacientes pediátricos se notificaron con mayor frecuencia, en comparación con los adultos, cefalea (muy frecuente, 16,7%), fiebre (muy frecuente, 11,7%), epistaxis (muy frecuente, 11,2%), vómitos (muy frecuente, 10,7%), taquicardia (frecuente, 1,5%), aumento de la bilirrubina (frecuente, 1,5%) y bilirrubina conjugada elevada (poco frecuente, 0,7%). De forma consistente con la población adulta, se observó menorragia en el 6,6% (frecuente) de las adolescentes después de la menarquia. La trombocitopenia observada en la experiencia poscomercialización en la población adulta fue frecuente (4,6%) en los estudios clínicos pediátricos. Las reacciones adversas al medicamento en los pacientes pediátricos fueron principalmente de gravedad leve a moderada.

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.

Nuevas interacciones:

Se desconoce el alcance de las interacciones en la población pediátrica. Los datos de interacciones que se mencionan a continuación se obtuvieron en adultos y las advertencias deben tenerse en cuenta para la población pediátrica.

Inhibidores del CYP3A4 y de la P-gp

La administración concomitante de rivaroxaban con ketoconazol (400 mg una vez al día) o ritonavir (600 mg dos veces al día) produjo un aumento de 2,6 veces / 2,5 veces del AUC media de rivaroxaban, y un aumento de 1,7 veces / 1,6 veces de la Cmax media de rivaroxaban, con aumentos significativos de los efectos farmacodinámicos, lo que puede aumentar el riesgo de hemorragia. Por lo tanto, no se recomienda el uso de Xarelto en pacientes que reciban tratamiento sistémico concomitante con antimicóticos azólicos como ketoconazol, itraconazol, voriconazol y posaconazol o con inhibidores de la proteasa del VIH. Estos principios activos son inhibidores potentes del CYP3A4 y de la P-gp.

Las sustancias activas que inhiben intensamente sólo una de las vías de eliminación de rivaroxaban, el CYP3A4 o la P-gp, pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de rivaroxaban en menor grado.

La claritromicina (500 mg dos veces al día), por ejemplo, considerada un potente inhibidor del CYP3A4 y un inhibidor moderado de la P-gp, produjo un aumento de 1,5 veces del AUC media de rivaroxaban y un aumento de 1,4 veces de la Cmax. La interacción con claritromicina es probable que no sea clínicamente relevante en la

Acta No. 03 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



mayoría de los pacientes, pero puede ser potencialmente significativa en pacientes de alto riesgo. (Pacientes con insuficiencia renal).

La eritromicina (500 mg tres veces al día), que inhibe moderadamente el CYP3A4 y la P-gp, produjo un aumento de 1,3 veces del AUC y de la Cmax medias de rivaroxaban. La interacción con eritromicina es probable que no sea clínicamente relevante en la mayoría de los pacientes, pero puede ser potencialmente significativa en pacientes de alto riesgo.

En sujetos con insuficiencia renal leve, la eritromicina (500 mg tres veces al día) produjo un aumento de 1,8 veces el AUC media de rivaroxaban y de 1,6 veces en la Cmax, comparado con sujetos con la función renal normal. En sujetos con insuficiencia renal moderada, la eritromicina produjo un aumento de 2,0 veces en el AUC media de rivaroxaban y 1,6 veces en la Cmax, comparado con sujetos con la función renal normal. El efecto de la eritromicina es aditivo al de la insuficiencia renal.

El fluconazol (400 mg una vez al día), considerado un inhibidor moderado del CYP3A4, produjo un aumento de 1,4 veces del AUC media de rivaroxaban y un aumento de 1,3 veces de la Cmax media. La interacción con fluconazol es probable que no sea clínicamente relevante en la mayoría de los pacientes, pero puede ser potencialmente significativa en pacientes de alto riesgo. (Pacientes con insuficiencia renal).

Dada la limitada información clínica disponible con dronedarona, debería evitarse la administración concomitante con rivaroxaban.

Anticoagulantes

Después de la administración combinada de enoxaparina (dosis única de 40 mg) con rivaroxabán (dosis única de 10 mg), se observó un efecto aditivo sobre la actividad anti-factor Xa, sin efectos adicionales en las pruebas de coagulación (TP, TTPa). La enoxaparina no afectó a las propiedades farmacocinéticas de rivaroxaban.

Debido al aumento del riesgo de hemorragia, se debe tener precaución si los pacientes reciben tratamiento concomitante con cualquier otro anticoagulante.

AINEs e inhibidores de la agregación plaquetaria

No se observó una prolongación clínicamente relevante del tiempo de sangrado después de la administración concomitante de rivaroxaban (15 mg) y 500 mg de naproxeno. No obstante, algunas personas pueden tener una respuesta farmacodinámica más pronunciada.

No se observó ninguna interacción farmacocinética ni farmacodinámica clínicamente significativa cuando se administró rivaroxaban concomitantemente con 500 mg de ácido acetilsalicílico.

El clopidogrel (dosis de carga de 300 mg, seguida de una dosis de mantenimiento de 75 mg) no mostró ninguna interacción farmacocinética con rivaroxaban (15 mg); sin embargo, se observó un aumento del tiempo de sangrado en un subgrupo de pacientes, que no se correlacionó con la agregación plaquetaria, las concentraciones de P-selectina o los receptores GPIIb/IIIa.

Debe tenerse precaución si los pacientes reciben tratamiento concomitante con AINEs (incluyendo ácido acetilsalicílico) e inhibidores de la agregación plaquetaria, ya que estos medicamentos aumentan, de por sí, el riesgo de hemorragia.

INSRS e IRSN

Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Al igual que con otros anticoagulantes, puede existir la posibilidad de que los pacientes tengan un mayor riesgo de hemorragia en caso de uso concomitante con INSR o IRSN debido a su efecto notificado en las plaquetas. Cuando se usaron concomitantemente en el programa clínico de rivaroxaban, en todos los grupos de tratamiento se observaron tasas numéricamente más altas de hemorragia mayor o no mayor, clínicamente relevantes.

Warfarina

Los cambios de tratamiento con warfarina (INR de 2,0 a 3,0), un antagonista de la vitamina K, a rivaroxaban (20 mg) o de rivaroxaban (20 mg) a warfarina (INR de 2,0 a 3,0) aumentaron el tiempo de protrombina/INR (Neoplastin) de forma importante (pueden observarse valores individuales del INR de hasta 12), mientras que los efectos sobre el TTPa, la inhibición de la actividad del factor Xa y el potencial de trombina endógena (PTE) fueron aditivos.

Si se desea medir los efectos farmacodinámicos de rivaroxaban durante el periodo de cambio de tratamiento, puede utilizarse la actividad anti-factor Xa, PiCT y Heptest, ya que la warfarina no afecta a estas pruebas. Al cuarto día tras la última dosis de warfarina, todas las pruebas (incluyendo TP, TTPa, inhibición de la actividad del factor Xa y PTE) reflejaron únicamente el efecto de rivaroxaban.

Si se desea medir los efectos farmacodinámicos de warfarina durante el periodo de cambio de tratamiento, se puede usar la determinación del INR en la Ctrough de rivaroxaban (24 horas después de su anterior administración), ya que rivaroxaban afecta mínimamente a esta prueba en este punto.

No se observó ninguna interacción farmacocinética entre warfarina y rivaroxaban.

Inductores del CYP3A4

La administración concomitante de rivaroxaban con rifampicina, un potente inductor del CYP3A4, produjo una disminución aproximada del 50% del AUC media de rivaroxaban, con disminuciones paralelas de sus efectos farmacodinámicos. El uso concomitante de rivaroxaban con otros inductores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital o la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*)) también puede causar una disminución de la concentración plasmática de rivaroxaban. Por tanto, la administración concomitante con inductores potentes del CYP3A4 deberá evitarse a menos que el paciente esté estrechamente monitorizado para detectar signos o síntomas de trombosis.

Otros tratamientos concomitantes

No se observó ninguna interacción farmacocinética o farmacodinámica clínicamente significativa cuando se administró rivaroxaban concomitantemente con midazolam (sustrato del CYP3A4), digoxina (sustrato de la P-gp), atorvastatina (sustrato del CYP3A4 y de la P-gp) u omeprazol (inhibidor de la bomba de protones). Rivaroxaban no inhibe ni induce ninguna isoforma mayor del CYP, como el CYP3A4.

Parámetros de laboratorio

Los parámetros de la coagulación (p. ej., TP, TTPa, HepTest) se ven afectados de la forma esperada debido al mecanismo de acción de rivaroxaban

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto versión Vr. SmPC Ver. 13 de Agosto.21 y la información para prescribir versión Vr. SmPC Ver. 13 de Agosto.21 allegados mediante radicado No. 20211188330

Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.4.1.2. XARELTO® 15 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Expediente : 20029236
Radicado : 20211188353
Fecha : 16/09/2021
Interesado : Bayer S.A.

Composición: Cada tableta recubierta contiene 15 mg de Rivaroxaban

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: (Del Registro)

Xarelto está indicado para la prevención de accidente cerebrovascular y embolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular no valvular.

Xarelto está indicado para el tratamiento de la trombosis venosa profunda (tvp) y embolismo pulmonar (ep), y para la prevención de la trombosis venosa profunda (tvp) y el embolismo pulmonar (ep) recurrentes.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Nuevas contraindicaciones:

Xarelto está contraindicado en los pacientes con hipersensibilidad a rivaroxabán o a cualquier excipiente del comprimido.

Xarelto está contraindicado en los pacientes con sangrado activo, clínicamente significativa (por ejemplo, sangrado intracraneal, sangrado gastrointestinal).

Xarelto está contraindicado en los pacientes con enfermedad hepática la cual se asocia a coagulopatía llevando a un riesgo de sangrado clínicamente relevante.

No se ha establecido la seguridad y eficacia en niños y adolescentes menores de 18 años.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de xarelto en mujeres embarazadas. Los datos en animales demuestran que rivaroxabán atraviesa la barrera placentaria. Por lo tanto, el uso de xarelto está contraindicado durante el embarazo.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de xarelto en madres lactantes. Los datos en animales indican que rivaroxabán se secreta por la leche materna. Por lo tanto, xarelto solo debe administrarse después de interrumpir la lactancia materna.

Tratamiento concomitante con cualquier otro anticoagulante, p. Ej., heparina no fraccionada (hnf), heparinas de bajo peso molecular (enoxaparina, dalteparina, etc.), derivados de la heparina (fondaparinux, etc.), anticoagulantes orales (warfarina, dabigatran etexilato, apixaban, etc.). Excepto bajo las circunstancias concretas de cambio de tratamiento anticoagulante o cuando se administre hnf a las dosis necesarias para mantener un catéter venoso o arterial central abierto.

Nuevas advertencias y precauciones:

Pacientes con válvulas prostéticas cardiacas

Xarelto no se recomienda para la tromboprolifaxis en pacientes que recientemente se han sometido a un reemplazo de válvula aórtica transcáteter (rvat) con base en los datos de un

Acta No. 03 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



estudio clínico controlado aleatorizado que compara un régimen de xarelto a un régimen antiplaquetario.

La seguridad y eficacia de xarelto no se ha estudiado en pacientes con otras válvulas protésicas cardiacas u otros procedimientos de válvula; por lo tanto, no hay datos que apoyen que xarelto proporciona anticoagulación adecuada en esas poblaciones de pacientes.

Medicación concomitante

Xarelto no está recomendado en pacientes que reciben tratamiento sistémico concomitante con antimicóticos azólicos (por ejemplo, ketoconazol) o inhibidores de la proteasa del VIH (por ejemplo, ritonavir). Estos fármacos son potentes inhibidores de CYP3A4 y GP-P. Por tanto, estos fármacos pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán hasta un grado clínicamente relevante (en promedio 2.6 veces) lo cual puede ocasionar un riesgo aumentado de sangrado.

Sin embargo, el antimicótico azólico fluconazol, un inhibidor moderado del CYP 3A4, tiene menos efecto sobre la exposición a rivaroxabán y puede coadministrarse.

Prevención de TEV: insuficiencia renal

Xarelto se ha de usar con precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada que reciben comedificación causante de un aumento en las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán.

En pacientes con insuficiencia renal severa, las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán pueden aumentar significativamente (en promedio 1.6 veces) y ocasionar un riesgo aumentado de sangrado.

Debido a los datos clínicos limitados, xarelto debería usarse con precaución en pacientes con CrCl <30 - 15 ml/min.

No se dispone de datos clínicos en los pacientes con insuficiencia renal severa (CrCl <15 ml/min).

Por tanto, no se recomienda el uso de xarelto en estos pacientes.

Prevención del TEV: cirugía de fractura de cadera

Xarelto no se ha estudiado en ensayos clínicos de intervención en pacientes sometidos a cirugía de fractura de cadera. Hay datos clínicos limitados de un estudio de no intervención en pacientes sometidos a cirugía de los miembros inferiores relacionada con una fractura, como cirugía por fractura de cadera.

Tratamiento y prevención de TEV y EP recurrentes: insuficiencia renal

Xarelto se ha de usar con precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada que reciben comedificación causante de un aumento en las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán

ACV en FA, tratamiento y prevención de TEV y EP recurrentes: insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal severa las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán pueden aumentar significativamente (en promedio 1.6 veces) y ocasionar un riesgo aumentado de sangrado.

Debido a datos clínicos limitados, xarelto debe usarse con precaución en pacientes con CrCl < 30 a 15 ml/min.

No se dispone de datos clínicos en los pacientes con insuficiencia renal severa. Por tanto, no se recomienda el uso de xarelto en estos pacientes.

Los pacientes con insuficiencia renal severa o riesgo hemorrágico aumentado y los pacientes que reciben tratamiento sistémico concomitante con antimicóticos azólicos o inhibidores de la proteasa del VIH se han de monitorizar cuidadosamente en cuanto a signos de complicaciones hemorrágicas después de la iniciación del tratamiento.

Acta No. 03 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Pacientes con síndrome antifosfolipídico

No se recomienda el uso de anticoagulantes orales de acción directa (acod) como rivaroxaban en pacientes con antecedentes de trombosis a los que se les haya diagnosticado síndrome antifosfolipídico. Particularmente en pacientes con triple positividad (anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolipina y anticuerpos anti-beta 2-glicoproteína i), el tratamiento con acod podría asociarse a mayores tasas de episodios trombóticos recurrentes que el tratamiento con antagonistas de la vitamina k.

Riesgo de sangrado

Xarelto, al igual que otros antitrombóticos, deberá emplearse con precaución en los pacientes con un riesgo aumentado de sangrado, por ejemplo:

Trastornos hemorrágicos congénitos o adquiridos

Hipertensión arterial severa y no controlada

Enfermedad gastrointestinal ulcerosa activa

Ulceraciones gastrointestinales recientes

Retinopatía vascular

Sangrado intracraneal o intracerebral reciente

Anormalidades vasculares intracerebrales o intrarraquídeas

Cirugía reciente cerebral, espinal u oftalmológica

Bronquiectasia o antecedentes de sangrado pulmonar

Debe tenerse precaución si los pacientes reciben tratamiento concomitante con fármacos que afectan a la hemostasia, como los antiinflamatorios no esteroideos (aine), los inhibidores de la agregación plaquetaria u otros antitrombóticos o inhibidores selectivos de la reabsorción de serotonina (isrs) e inhibidores de la reabsorción de serotonina y norepinefrina (irsn).

Los pacientes en tratamiento con xarelto y aas o con xarelto y aas más clopidogrel/ticlopidina solamente deberían recibir tratamiento crónico concomitante con aine si el beneficio compensa el riesgo de sangrado.

Puede considerarse un tratamiento profiláctico adecuado en aquellos pacientes que presenten riesgo de sufrir enfermedad ulcerosa gastrointestinal.

Cualquier descenso inexplicado de la hemoglobina o de la presión arterial deberá llevar a una búsqueda de un sitio de sangrado.

Cirugía e intervenciones

Si se requiere un procedimiento invasivo o una intervención quirúrgica, xarelto debe interrumpirse al menos 24 horas antes de la intervención, si es posible y con base en la valoración clínica del médico.

Si el procedimiento no puede retrasarse, se debe evaluar el aumento del riesgo de sangrado frente a la urgencia de la intervención.

Xarelto debe reiniciarse lo antes posible, después del procedimiento invasivo o de la intervención quirúrgica, siempre que lo permita la situación clínica y se haya establecido una hemostasia adecuada.

Prevención del tev: cirugía e intervenciones

Si se requiere un procedimiento invasivo o intervención quirúrgica, se debería interrumpir la administración de xarelto 10 mg cuando menos 24 horas antes y xarelto 2.5 mg cuando menos 12 horas antes de la intervención, siempre y cuando sea posible y con base en el juicio clínico del médico.

Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Si un paciente que recibe de manera concomitante inhibidores de la agregación plaquetaria será sometido a cirugía electiva y no se desea el efecto antiplaquetario, se deberá interrumpir la administración de inhibidores de la agregación plaquetaria según las instrucciones de la información de prescripción del fabricante.

Si no se puede posponer el procedimiento, se debería evaluar el riesgo de sangrado contra la urgencia de la intervención.

Se debe reiniciar el tratamiento con xarelto tan pronto como sea posible después del procedimiento invasivo o la intervención quirúrgica, siempre que lo permita la situación clínica y que se haya establecido una hemostasia adecuada.

Anestesia neuroaxial (epidural/espinal)

Cuando se realiza una anestesia neuroaxial (epidural/espinal) o una punción lumbar, los pacientes tratados con anti-trombóticos para prevenir complicaciones tromboembólicas corren el riesgo de desarrollar un hematoma epidural o espinal, que puede tener como resultado una parálisis a largo plazo.

El riesgo de estos eventos aumenta más aún con el empleo de catéteres epidurales permanentes o del uso concomitante de fármacos que afectan la hemostasia. El riesgo también puede aumentar a causa de punciones epidurales o lumbares traumáticas o repetidas.

Los pacientes deben ser controlados con frecuencia para detectar signos y síntomas de deterioro neurológico (por ejemplo, entumecimiento o debilidad de los miembros inferiores, disfunción intestinal o de la vejiga urinaria). Si se observan déficits neurológicos, es necesario un diagnóstico y tratamiento urgente.

El médico debe considerar el beneficio potencial en comparación con el riesgo antes de una intervención neuroaxial en pacientes anticoagulados o que serán anticoagulados con fines de tromboprolifaxis.

No se dispone de experiencia clínica con el uso de 15 mg y 20 mg de rivaroxabán en estos casos.

Un catéter epidural no deberá retirarse antes de 18 horas después de la última administración de xarelto.

Para extraer un catéter epidural, y en base a las características farmacocinéticas generales de rivaroxabán, debe transcurrir al menos 2 veces la vida media, es decir, al menos 18 horas en los pacientes jóvenes y 26 horas en pacientes de edad avanzada luego de la última administración de xarelto.

Xarelto deberá administrarse, como mínimo, seis horas después de la retirada del catéter.

Si se produce una punción traumática, la administración de xarelto deberá retrasarse 24 horas.

Mujeres en edad fértil

Xarelto deberá utilizarse en las mujeres en edad fértil sólo con medidas anticonceptivas efectivas.

Prolongación del intervalo qtc

No se ha observado efecto de prolongación del intervalo qtc con xarelto®.

Información sobre los excipientes

Acta No. 03 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Dado que este medicamento contiene lactosa, los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la lactosa o a la galactosa (por ejemplo, deficiencia de lactasa de lapp o malabsorción de glucosagalactosa) no deberían tomar xarelto®.

Tratamiento y prevención de tvp y ep recurrentes:

Pacientes con ep hemodinámicamente inestables o pacientes que requieren trombólisis o embolectomía pulmonar

No se recomienda xarelto como una alternativa de la heparina no fraccionada en pacientes con embolismo pulmonar que están hemodinámicamente inestables o que podrían ser sometidos a trombólisis o embolectomía pulmonar, ya que no se han establecido la seguridad y eficacia de xarelto en estas situaciones clínicas.

Spaf: pacientes que se someten a una pci con colocación de stent

Los datos clínicos están disponibles a partir de un estudio intervencionista cuyo objetivo primario fue evaluar la seguridad en pacientes con fibrilación auricular no valvular que se sometieron a una pci con colocación de stent. Los datos sobre la eficacia en esta población son limitados.

Embarazo y lactancia:

Mujeres en edad fértil/anticoncepción

Xarelto deberá utilizarse en las mujeres en edad fértil sólo con medidas anticonceptivas efectivas.

Embarazo

No se ha establecido la seguridad y eficacia de xarelto en mujeres embarazadas.

En ratas y conejos, rivaroxabán demostró una toxicidad materna marcada con cambios placentarios relacionados con su mecanismo de acción farmacológico (por ejemplo, complicaciones hemorrágicas) que ocasiona toxicidad en la reproducción.

No se ha identificado ningún potencial teratógeno primario. Debido al riesgo intrínseco de sangrado y a la evidencia de que rivaroxabán atraviesa la placenta, xarelto está contraindicado en el embarazo.

Lactancia

No se ha establecido la seguridad y eficacia de xarelto en madres lactantes. En ratas, rivaroxabán se secreta por la leche materna.

Por lo tanto, xarelto sólo debe administrarse después de interrumpir la lactancia materna.

Efectos sobre la capacidad de conducir o utilizar máquinas:

Xarelto puede influir ligeramente en la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Se han descrito reacciones adversas como síncope (frecuencia: poco frecuente) y mareos (frecuencia: frecuente). Los pacientes que sufran estas reacciones adversas no deben conducir ni utilizar máquinas.

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 / grupo etario
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto versión Vr. SmPC Ver. 13 de Agosto.21 allegado mediante radicado No. 20211188330

Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Información para Prescribir versión Vr. SmPC Ver. 13 de Agosto.21 allegado mediante radicado No. 20211188330

Nuevas indicaciones

Adultos

Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular, con uno o más factores de riesgo, como por ejemplo, insuficiencia cardiaca congestiva, hipertensión, edad \geq 75 años, diabetes mellitus, ictus o ataque isquémico transitorio previos.

Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y de la embolia pulmonar (EP), y prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP en adultos.

Población pediátrica

Tratamiento del tromboembolismo venoso (TEV) y prevención de las recurrencias del TEV en niños y adolescentes menores de 18 años con un peso de entre 30 kg y 50 kg después de al menos 5 días de tratamiento inicial con anticoagulación parenteral.

Nueva dosificación / grupo etario:

Posología

Prevención del ictus y de la embolia sistémica en adultos

La dosis recomendada es de 20 mg de rivaroxaban una vez al día, que es también la dosis máxima recomendada.

El tratamiento con Xarelto debe continuarse a largo plazo siempre que el beneficio de la prevención del ictus y de la embolia sistémica sea superior al riesgo de hemorragia.

Si se olvida una dosis, el paciente debe tomar inmediatamente Xarelto y seguir al día siguiente con la dosis de una vez al día recomendada. La dosis no debe duplicarse en el mismo día para compensar una dosis olvidada.

Tratamiento de la TVP, tratamiento de la EP y prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP en adultos

La dosis recomendada para el tratamiento inicial de la TVP aguda o de la EP es de 15 mg dos veces al día, durante las tres primeras semanas, seguida de 20 mg una vez al día para el tratamiento continuado así como para la prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP.

Se debe considerar una duración corta del tratamiento (por lo menos 3 meses) en los pacientes con TVP o EP provocada por factores mayores de riesgo transitorio (es decir, cirugía mayor o traumatismo recientes). Se debe considerar una duración más prolongada del tratamiento en los pacientes con TVP o EP provocada, no relacionada con factores mayores de riesgo transitorio, TVP o EP no provocada, o antecedentes de TVP o EP recurrente.

Cuando está indicada la prevención extendida de la TVP o EP recurrente (después de finalizar por lo menos 6 meses de tratamiento de la TVP o la EP), la dosis recomendada es de 10 mg una vez al día.

Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se debe considerar la administración de una dosis de Xarelto 20 mg una vez al día en los pacientes en los que se considera que el riesgo de TVP o EP recurrente es alto, por ejemplo, los que tienen comorbilidades complicadas, o los que han presentado TVP o EP recurrente con la prevención extendida con Xarelto 10 mg una vez al día.

La duración del tratamiento y la selección de la dosis deben individualizarse después de una valoración cuidadosa del beneficio del tratamiento frente al riesgo de hemorragia.

	Periodo	Programa de dosificación	Dosis total diaria
Tratamiento y prevención de TVP y EP recurrente	Días 1 - 21	15 mg dos veces al día	30 mg
	Día 22 en adelante	20 mg una vez al día	20 mg
Prevención de TVP y EP recurrente	Después de finalizar al menos 6 meses de tratamiento de la TVP o EP	10 mg una vez al día o 20 mg una vez al día	10 mg o 20 mg

Para facilitar el cambio de dosis de 15 mg a 20 mg después del Día 21, está disponible un envase para el inicio del tratamiento de Xarelto en las primeras 4 semanas para el tratamiento de la TVP/EP.

Si el paciente olvida una dosis durante la fase de tratamiento de 15 mg dos veces al día (días 1 a 21), éste deberá tomar inmediatamente Xarelto para garantizar una toma de 30 mg de Xarelto al día. En este caso, se pueden tomar dos comprimidos de 15 mg a la vez y al día siguiente se deberá seguir con la pauta habitual recomendada de 15 mg dos veces al día.

Si el paciente olvida una dosis durante la fase de tratamiento de una vez al día, deberá tomar inmediatamente Xarelto, y seguir al día siguiente con la pauta recomendada de una vez al día. La dosis no debe duplicarse en el mismo día para compensar una dosis olvidada.

Tratamiento del TEV y prevención de las recurrencias del TEV en niños y adolescentes

El tratamiento con Xarelto en niños y adolescentes menores de 18 años debe iniciarse tras un mínimo de 5 días de tratamiento inicial con anticoagulación parenteral.

La dosis para niños y adolescentes se calcula en función del peso corporal.

- Peso corporal de 30 a 50 kg:

se recomienda una dosis diaria única de 15 mg de rivaroxaban. Esta es la dosis máxima diaria.

- Peso corporal de 50 kg o más:

se recomienda una dosis diaria única de 20 mg de rivaroxaban. Esta es la dosis máxima diaria.

- Para pacientes con un peso corporal inferior a 30 kg, consulte la Ficha Técnica de Xarelto granulado para suspensión oral.

El peso del niño debe ser vigilado y la dosis revisada regularmente. Esto es para asegurar que se mantiene una dosis terapéutica. Los ajustes de dosis se deben realizar únicamente en base a los cambios en el peso corporal.

El tratamiento debe continuar durante al menos 3 meses en niños y adolescentes. El tratamiento se puede prolongar hasta 12 meses cuando sea clínicamente necesario. No hay datos disponibles en niños para respaldar una reducción de la dosis después de 6 meses de tratamiento. La relación beneficio/riesgo de continuar el tratamiento después de

Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3 meses debe evaluarse de forma individual teniendo en cuenta el riesgo de trombosis recurrente frente al riesgo potencial de hemorragia.

Si se olvida una dosis, esta debe tomarse lo antes posible después de advertirlo, pero sólo en el mismo día. Si esto no es posible, el paciente debe saltarse la dosis y continuar con la siguiente según lo prescrito. El paciente no debe tomar dos dosis para compensar una dosis olvidada.

Cambio de tratamiento con antagonistas de la vitamina K (AVK) a Xarelto

- Prevención del ictus y de la embolia sistémica:

Deberá interrumpirse el tratamiento con AVK e iniciarse el tratamiento con Xarelto cuando el valor del INR (International Normalised Ratio) sea $\leq 3,0$.

- Tratamiento de la TVP, EP y en la prevención de sus recurrencias en adultos y tratamiento del TEV y prevención de sus recurrencias en pacientes pediátricos:

Deberá interrumpirse el tratamiento con AVK e iniciarse el tratamiento con Xarelto cuando el valor del INR sea $\leq 2,5$.

Al cambiar el tratamiento con AVK a Xarelto, los valores de INR del paciente estarán falsamente elevados después de la toma de Xarelto. El INR no es un parámetro válido para medir la actividad anticoagulante de Xarelto, por lo que no debe utilizarse.

Cambio de tratamiento con Xarelto a antagonistas de la vitamina K (AVK)

Existe la posibilidad de una incorrecta anticoagulación durante la transición de Xarelto a AVK. Debe garantizarse una anticoagulación adecuada y continua durante cualquier transición a un anticoagulante alternativo. Debe señalarse que Xarelto puede contribuir a un aumento del INR.

En los pacientes que cambien de Xarelto a AVK, estos tratamientos deben administrarse simultáneamente hasta que el INR sea $\geq 2,0$. Durante los dos primeros días del periodo de cambio se utilizará la dosis inicial estándar de AVK, que se ajustará posteriormente en función de los resultados del INR. Mientras los pacientes están bajo tratamiento con Xarelto y AVK, el INR puede determinarse a partir de las 24 horas que siguen a la dosis de Xarelto y siempre antes de la siguiente dosis. Una vez interrumpido el tratamiento con Xarelto, el INR puede determinarse con fiabilidad pasadas al menos 24 horas de la última dosis.

Pacientes pediátricos:

Los niños que cambien de tratamiento de Xarelto a AVK deben continuar con Xarelto durante 48 horas después de la primera dosis de AVK. Después de 2 días de administración conjunta, se debe determinar el INR antes de la siguiente dosis programada de Xarelto. Se aconseja continuar coadministrando Xarelto y AVK hasta que el INR sea $\geq 2,0$. Una vez que se suspenda Xarelto, se pueden realizar pruebas de INR de manera fiable 24 horas después de la última dosis.

Cambio de tratamiento con anticoagulante parenteral a Xarelto

Los pacientes adultos y pediátricos que están recibiendo un anticoagulante por vía parenteral, deben interrumpir el tratamiento anticoagulante por vía parenteral e iniciar el tratamiento con Xarelto de 0 a 2 horas antes de la siguiente administración programada del medicamento por vía parenteral (p. ej., heparina de bajo peso molecular). En el caso de un anticoagulante parenteral administrado por perfusión continua (p. ej., heparina no fraccionada intravenosa) Xarelto deberá administrarse en el momento de la suspensión del anticoagulante parenteral.

Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cambio de tratamiento con Xarelto a anticoagulante parenteral

Se debe interrumpir Xarelto y administrar la primera dosis de anticoagulante parenteral en el momento en que se tomaría la siguiente dosis de Xarelto.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

Adultos:

Los escasos datos clínicos en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina de 15 a 29 ml/min) indican que las concentraciones plasmáticas de rivaroxaban aumentan significativamente. Por lo tanto, Xarelto se debe usar con precaución en estos pacientes. No se recomienda su uso en pacientes con un aclaramiento de creatinina < 15 ml/min.

En pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina de 30 a 49 ml/min) o grave (aclaramiento de creatinina de 15 a 29 ml/min) se recomiendan las siguientes pautas posológicas:

- Para la prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular, la dosis recomendada es de 15 mg una vez al día (ver sección 5.2).
- Para el tratamiento de la TVP y de la EP, y la prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP: se debe tratar a los pacientes con 15 mg dos veces al día durante las tres primeras semanas.

Después, cuando la dosis recomendada es de 20 mg una vez al día, deberá considerarse una reducción de la dosis de 20 mg una vez al día a 15 mg una vez al día si el riesgo de sangrado valorado en el paciente supera el riesgo de recurrencia de TVP y de EP. La recomendación para el uso de 15 mg se basa en el modelo farmacocinético que no se ha estudiado en este contexto clínico.

Cuando la dosis recomendada es 10 mg una vez al día, no es necesario un ajuste de la dosis a partir de la dosis recomendada.

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina de 50 a 80 ml/min).

Población pediátrica:

- Niños y adolescentes con insuficiencia renal leve (tasa de filtración glomerular 50 - 80 ml/min/1,73 m²): no se requiere un ajuste de la dosis, según los datos en adultos y los datos limitados en pacientes pediátricos.
- Niños y adolescentes con insuficiencia renal moderada o grave (tasa de filtración glomerular < 50 ml/min/1,73 m²): no se recomienda el uso de Xarelto, ya que no se dispone de datos clínicos.

Insuficiencia hepática

Xarelto está contraindicado en pacientes con hepatopatía asociada a coagulopatía y con riesgo clínicamente relevante de hemorragia incluidos los pacientes cirróticos con Child Pugh B y C.

No se dispone de datos clínicos en niños con insuficiencia hepática.

Pacientes de edad avanzada

No se requiere ajuste de dosis.

Peso corporal

No se requiere ajuste de dosis en adultos.

En el caso de los pacientes pediátricos, la dosis se determina en función del peso corporal.

Acta No. 03 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Sexo

No se requiere ajuste de dosis.

Pacientes sometidos a cardioversión

El tratamiento con Xarelto se puede iniciar o continuar en pacientes que requieran cardioversión.

Para una cardioversión guiada por ecocardiografía transesofágica (ETE) en pacientes no tratados previamente con anticoagulantes, el tratamiento con Xarelto debe iniciarse al menos 4 horas antes de la cardioversión para asegurar una anticoagulación adecuada. En todos los pacientes, se deberá confirmar antes de la cardioversión que el paciente ha tomado Xarelto según lo prescrito. En las decisiones sobre inicio y duración del tratamiento, se tendrán en cuenta las recomendaciones de las guías establecidas para el tratamiento anticoagulante en pacientes sometidos a cardioversión.

Pacientes con fibrilación auricular no valvular sometidos a intervención coronaria percutánea (ICP) con colocación de stent

Se dispone de experiencia limitada con el uso de una dosis reducida de Xarelto 15 mg una vez al día (o Xarelto 10 mg una vez al día en pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina de 30 a 49 ml/min)), además de un inhibidor del P2Y12, durante un máximo de 12 meses en pacientes con fibrilación auricular no valvular que requieran anticoagulación oral y se sometan a ICP con colocación de stent.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Xarelto en niños de 0 a 18 años para la indicación de prevención de ictus y embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular. No se dispone de datos. Por lo tanto, no se recomienda el uso en niños menores de 18 años para indicaciones distintas al tratamiento del TEV y la prevención de las recurrencias del TEV.

Forma de administración

Adultos

Xarelto se administra por vía oral.

Los comprimidos deben administrarse con alimentos.

Trituración de los comprimidos

Para aquellos pacientes que no puedan tragar el comprimido entero, el comprimido de Xarelto puede triturarse y mezclarse con agua o con puré de manzana inmediatamente antes de su uso y administrarse por vía oral. Inmediatamente después de la administración del comprimido triturado se debe administrar el alimento.

El comprimido triturado también se puede administrar a través de sonda gástrica.

Niños y adolescentes de 30 kg a 50 kg de peso

Xarelto es para uso por vía oral.

Se debe aconsejar al paciente que trague el comprimido con líquido. También debe tomarse con alimentos. Los comprimidos deben tomarse con un intervalo aproximado de 24 horas.

En caso de que el paciente escupa la dosis inmediatamente o vomite en los 30 minutos siguientes a la toma de la dosis, se debe administrar una nueva dosis. Sin embargo, si el paciente vomita más de 30 minutos después de la dosis, no se debe volver a administrar la dosis y la siguiente debe tomarse según lo previsto.

El comprimido no se debe dividir para intentar proporcionar una fracción de la dosis del comprimido.

Acta No. 03 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trituración de los comprimidos

En el caso de los pacientes que no puedan tragar los comprimidos enteros, se debe utilizar Xarelto granulado para suspensión oral.

Si no se dispone inmediatamente de la suspensión oral, cuando se prescriban dosis de 15 mg o 20 mg de rivaroxaban, estas se podrán suministrar triturando el comprimido de 15 mg o 20 mg y mezclándolo con agua o puré de manzana inmediatamente antes del uso y administrándolo por vía oral.

El comprimido triturado se puede administrar a través de una sonda nasogástrica o sonda de alimentación gástrica.

Nuevas contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Hemorragia activa clínicamente significativa.

Lesión o enfermedad, si se considera que tiene un riesgo significativo de sangrado mayor. Esto puede incluir úlcera gastrointestinal activa o reciente, presencia de neoplasias malignas con alto riesgo de sangrado, traumatismo cerebral o espinal reciente, cirugía cerebral, espinal u oftálmica reciente, hemorragia intracraneal reciente, conocimiento o sospecha de varices esofágicas, malformaciones arteriovenosas, aneurismas vasculares o anomalías vasculares intraespinales o intracerebrales mayores.

Tratamiento concomitante con cualquier otro anticoagulante, p. ej. heparina no fraccionada (HNF), heparinas de bajo peso molecular (enoxaparina, dalteparina, etc.), derivados de la heparina (fondaparinux, etc.), anticoagulantes orales (warfarina, dabigatran etexilato, apixaban, etc.) excepto bajo las circunstancias concretas de cambio de tratamiento anticoagulante o cuando se administre HNF a las dosis necesarias para mantener un catéter venoso o arterial central abierto.

Hepatopatía asociada a coagulopatía y con riesgo clínicamente relevante de hemorragia, incluidos los pacientes cirróticos con Child Pugh B y C.

Embarazo y lactancia

Nuevas precauciones o advertencias:

Durante todo el periodo de tratamiento se recomienda una estrecha monitorización clínica del paciente, en línea con la práctica de anticoagulación.

Riesgo de hemorragia

Al igual que con otros anticoagulantes, los pacientes que toman Xarelto deben ser observados cuidadosamente para detectar signos de sangrado. Se recomienda utilizar con precaución en enfermedades que conlleven un riesgo incrementado de hemorragia. La administración de Xarelto debe interrumpirse si se produce una hemorragia grave.

En los ensayos clínicos se observaron con más frecuencia hemorragias a nivel de mucosas (p.ej. epistaxis, gingival, gastrointestinal, génito-urinaria, incluida hemorragia vaginal anormal o menstrual aumentada) y anemia en los pacientes que recibían rivaroxaban a largo plazo respecto a los que recibían tratamiento con AVK. Por ello, además de un seguimiento clínico adecuado, las determinaciones de hemoglobina y hematocrito podrían

Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



ser útiles para detectar hemorragias ocultas y cuantificar la importancia clínica de la hemorragia manifiesta, cuando se considere apropiado.

Varios subgrupos de pacientes, como se explica posteriormente, presentan un mayor riesgo de hemorragia. En estos pacientes se debe vigilar cuidadosamente la presencia de signos y síntomas de complicaciones hemorrágicas y de anemia después del inicio del tratamiento. Cualquier disminución inexplicada de los niveles de hemoglobina o de la presión arterial requerirá la búsqueda de una zona de sangrado.

Aunque el tratamiento con rivaroxaban no requiere una monitorización rutinaria de la exposición, la determinación de los niveles de rivaroxaban mediante un ensayo anti-factor Xa cuantitativo calibrado puede ser útil en situaciones excepcionales, en las que el conocimiento de la exposición a rivaroxaban puede ayudar en la toma de decisiones clínicas, como por ejemplo, en caso de sobredosis o cirugía de emergencia.

Población pediátrica

Existen datos limitados en niños con trombosis de los senos venosos cerebrales que tienen infección del SNC. El riesgo de hemorragia debe ser evaluado cuidadosamente antes y durante el tratamiento con rivaroxaban.

Insuficiencia renal

En pacientes adultos con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min), las concentraciones plasmáticas de rivaroxaban podrían aumentar de forma significativa (en promedio, 1,6 veces), lo que conllevaría un aumento del riesgo de hemorragia. Xarelto debe utilizarse con precaución en pacientes con un aclaramiento de creatinina de 15 a 29 ml/min. No se recomienda el uso en pacientes con un aclaramiento de creatinina < 15 ml/min.

Xarelto debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal y que reciben de forma concomitante otros medicamentos que aumenten las concentraciones plasmáticas de rivaroxaban.

No se recomienda el uso de Xarelto en niños y adolescentes con insuficiencia renal moderada o grave (tasa de filtración glomerular < 50 ml/min/1,73 m²), ya que no se dispone de datos clínicos.

Interacción con otros medicamentos

No se recomienda utilizar Xarelto en pacientes que reciben tratamiento sistémico concomitante con antimicóticos azólicos (p. ej., ketoconazol, itraconazol, voriconazol y posaconazol) o inhibidores de la proteasa del VIH (p. ej., ritonavir). Estos principios activos son inhibidores potentes del CYP3A4 y de la P-gp y por lo tanto pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de rivaroxaban hasta un nivel clínicamente relevante (en promedio, 2,6 veces), lo que puede llevar a un aumento del riesgo de hemorragia. No se dispone de datos clínicos en niños que reciben tratamiento concomitante sistémico con inhibidores potentes tanto del CYP 3A4 como de la P-gp.

Debe tenerse precaución si los pacientes reciben tratamiento concomitante con medicamentos que afectan a la hemostasia, como los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), ácido acetilsalicílico e inhibidores de la agregación plaquetaria o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) e inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN). Puede considerarse el uso de un tratamiento profiláctico adecuado en aquellos pacientes con riesgo de enfermedad gastrointestinal ulcerosa.

Otros factores de riesgo hemorrágico

Acta No. 03 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Al igual que otros agentes antitrombóticos, rivaroxaban no está recomendado en pacientes con un riesgo aumentado de hemorragia, tales como:

- trastornos hemorrágicos, congénitos o adquiridos
- hipertensión arterial grave no controlada
- otra enfermedad gastrointestinal sin úlcera activa que pueda producir complicaciones hemorrágicas (por ejemplo, enfermedad inflamatoria intestinal, esofagitis, gastritis o reflujo gastroesofágico)
- retinopatía vascular
- bronquiectasia o antecedentes de hemorragia pulmonar

Pacientes con cáncer

Los pacientes con enfermedades malignas pueden tener simultáneamente un mayor riesgo de hemorragia y trombosis. El beneficio individual del tratamiento antitrombótico debe sopesarse frente al riesgo de hemorragia en pacientes con cáncer activo en función de la localización del tumor, el tratamiento antineoplásico y el estadio de la enfermedad. Los tumores localizados en el tracto gastrointestinal o genitourinario se han asociado a un mayor riesgo de hemorragia durante el tratamiento con rivaroxabán.

El uso de rivaroxabán está contraindicado en pacientes con neoplasias malignas con alto riesgo de hemorragia.

Pacientes con prótesis valvulares

Rivaroxaban no debe utilizarse para trombopprofilaxis en pacientes que se hayan sometido recientemente a un reemplazo de la válvula aórtica transcatóter (TAVR). No se ha estudiado la seguridad y eficacia de Xarelto en pacientes con prótesis valvulares cardíacas; por lo tanto, no hay datos que apoyen que Xarelto proporciona una anticoagulación adecuada en esta población. No se recomienda el tratamiento con Xarelto en estos pacientes.

Pacientes con síndrome antifosfolipídico

No se recomienda el uso de anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) como rivaroxaban en pacientes con antecedentes de trombosis a los que se les haya diagnosticado síndrome antifosfolipídico. Particularmente en pacientes con triple positividad (anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolipina y anticuerpos anti-beta 2-glicoproteína I), el tratamiento con ACOD podría asociarse a mayores tasas de episodios trombóticos recurrentes que el tratamiento con antagonistas de la vitamina K.

Pacientes con fibrilación auricular no valvular sometidos a ICP con colocación de stent

Se dispone de datos clínicos de un estudio intervencionista con el objetivo primario de evaluar la seguridad en pacientes con fibrilación auricular no valvular sometidos a ICP con colocación de stent.

Los datos sobre la eficacia en esta población son limitados (ver las secciones 4.2 y 5.1). No hay datos disponibles para estos pacientes con antecedentes de ictus/accidente isquémico transitorio (AIT).

Pacientes con EP hemodinámicamente inestables o pacientes que requieran trombolisis o embolectomía pulmonar

Xarelto no está recomendado como una alternativa a la heparina no fraccionada en pacientes con embolia pulmonar que están hemodinámicamente inestables o que puedan ser sometidos a trombolisis o embolectomía pulmonar, ya que no se ha establecido la seguridad y eficacia de Xarelto en estas situaciones clínicas.

Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Anestesia espinal/epidural o punción lumbar

Cuando se aplica anestesia neuraxial (anestesia epidural o espinal) o se realiza una punción lumbar o epidural, los pacientes tratados con antitrombóticos para la prevención de complicaciones tromboembólicas tienen riesgo de presentar un hematoma epidural o espinal, que puede causar parálisis a largo plazo o permanente. El riesgo de estos acontecimientos puede estar aumentado por el empleo postoperatorio de catéteres epidurales permanentes o por la administración concomitante de medicamentos que afectan a la hemostasia. El riesgo también puede aumentar por la punción epidural o espinal traumática o repetida. Se debe controlar con frecuencia la presencia de signos y síntomas de deterioro neurológico (p. ej., adormecimiento o debilidad de extremidades inferiores, disfunción intestinal o vesical). Si se observa compromiso neurológico, será necesario un diagnóstico y tratamiento urgentes. Antes de la intervención neuraxial, el médico debe valorar el beneficio potencial frente al riesgo en los pacientes con tratamiento anticoagulante o que van a recibir medicamentos anticoagulantes para la tromboprolifaxis. No se dispone de experiencia clínica sobre el uso de rivaroxaban 15 mg y 20mg en estas situaciones.

Para reducir el riesgo potencial de sangrado asociado con el uso concomitante de rivaroxaban y anestesia neuraxial (epidural/espinal) o punción espinal, se debe considerar el perfil farmacocinético de rivaroxaban. La colocación o extracción de un catéter epidural o punción lumbar se realiza mejor cuando se estima que el efecto anticoagulante de rivaroxaban es bajo. Sin embargo, se desconoce el momento exacto en el que se alcanza un efecto anticoagulante lo suficientemente bajo en cada paciente y debe valorarse con la urgencia de un procedimiento diagnóstico.

En base a las características farmacocinéticas generales, para la extracción de un catéter epidural, debe transcurrir al menos dos veces el tiempo de vida media desde la última administración de rivaroxaban, es decir, 18 horas como mínimo en pacientes adultos jóvenes y 26 horas en pacientes de edad avanzada. Una vez retirado el catéter, deben transcurrir al menos 6 horas para poder administrar la siguiente dosis de rivaroxaban.

Si se produce una punción traumática, la administración de rivaroxaban se deberá retrasar 24 horas.

No se dispone de datos sobre el momento de la colocación o retirada del catéter neuraxial en niños mientras están recibiendo Xarelto. En tales casos, interrumpa rivaroxaban y considere el uso de un anticoagulante parenteral de acción corta.

Recomendaciones posológicas antes y después de procedimientos invasivos y de intervenciones quirúrgicas

Si es necesario realizar un procedimiento invasivo o una intervención quirúrgica, se interrumpirá la administración de Xarelto 15 mg, Xarelto 20 mg por lo menos 24 horas antes de la intervención, si es posible y basándose en el criterio clínico del médico. Si la intervención no puede retrasarse, debe evaluarse el aumento del riesgo de hemorragia frente a la urgencia de la intervención.

Se debe reiniciar lo antes posible la administración de Xarelto después del procedimiento invasivo o intervención quirúrgica, siempre que la situación clínica lo permita y se haya establecido una hemostasia adecuada, una vez confirmado por el médico que trata al paciente.

Pacientes de edad avanzada

La edad avanzada puede aumentar el riesgo de hemorragia.

Reacciones dermatológicas

Acta No. 03 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se han notificado reacciones cutáneas graves, incluyendo síndrome de Stevens-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica y síndrome DRESS, asociadas con el uso de rivaroxaban durante la farmacovigilancia poscomercialización. Parece ser que los pacientes tienen más riesgo de sufrir estas reacciones al inicio del tratamiento: la aparición de la reacción ocurre en la mayoría de los casos durante las primeras semanas de tratamiento. Se debe interrumpir el tratamiento con rivaroxaban a la primera aparición de erupción cutánea grave (p.ej., extensa, intensa y/o con ampollas), o cualquier otro signo de hipersensibilidad junto con lesiones en las mucosas.

Información acerca de los excipientes

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

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

Nuevas reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Se ha evaluado la seguridad de rivaroxaban en trece estudios pivotaes de fase III (ver tabla 1). En total 69,608 pacientes adultos en diecinueve estudios fase III y 412 pacientes pediátricos en dos estudios de fase II y uno de fase III fueron expuestos a rivaroxabán.

Tabla 1: Número de pacientes estudiados, dosis total diaria y duración máxima del tratamiento en los estudios pediátricos y en adultos de fase III

Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Indicación	Número de pacientes *	Dosis total diaria	Duración máxima del tratamiento
Prevención de tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla	6.097	10 mg	39 días
Prevención del TEV en pacientes encamados	3.997	10 mg	39 días
Tratamiento de TVP, EP y prevención de las recurrencias de TVP y EP	6.790	Días 1 a 21: 30 mg Día 22 en adelante: 20 mg Después de al menos 6 meses: 10 mg o 20 mg	21 meses
Tratamiento del TEV y prevención de recurrencias del TEV en recién nacidos a término y en niños menores de 18 años tras el inicio de tratamiento anticoagulante estándar	329	Dosis ajustada según el peso corporal para lograr una exposición similar a la observada en adultos tratados por TVP con 20 mg de rivaroxaban una vez al día	12 meses
Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular	7.750	20 mg	41 meses
Prevención de acontecimientos aterotrombóticos en pacientes después de padecer un síndrome coronario agudo (SCA)	10.225	5 mg ó 10 mg respectivamente, administrado conjuntamente con AAS o bien con AAS más clopidogrel o ticlopidina	31 meses
Prevención de acontecimientos aterotrombóticos en pacientes con EAC/EAP	18.244	5 mg administrado conjuntamente con AAS o bien solo 10 mg	47 meses
Indicación	Número de pacientes *	Dosis total diaria	Duración máxima del tratamiento
	3.256**	5mg administrado conjuntamente con AAS	42 meses

*Pacientes expuestos por lo menos a una dosis de rivaroxaban.

** Del estudio VOYAGER PAD

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en los pacientes que recibieron rivaroxabán fueron hemorragias (tabla 2). Las hemorragias notificadas con mayor frecuencia fueron epistaxis (4,5%) y la hemorragia del tracto gastrointestinal (3,8%).

Tabla 2: Tasas de acontecimientos de hemorragia* y anemia en los pacientes expuestos a rivaroxaban en los estudios pediátricos y en adultos de fase III finalizados



Indicación	Cualquier hemorragia	Anemia
Prevención del TEV en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla.	6,8% de los pacientes	5,9% de los pacientes
Prevención del TEV en pacientes enfermos médicamente	12,6% de los pacientes	2,1% de los pacientes
Tratamiento de TVP, EP y prevención de recurrencias	23% de los pacientes	1,6% de los pacientes
Tratamiento del TEV y prevención de recurrencias del TEV en recién nacidos a término y en niños menores de 18 años tras el inicio de tratamiento anticoagulante estándar	39,5% de los pacientes	4,6% de los pacientes
Prevención de ictus y de embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular	28 por 100 pacientes-años	2,5 por 100 pacientes-años
Prevención de acontecimientos aterotrombóticos en pacientes después de un SCA	22 por 100 pacientes-años	1,4 por 100 pacientes-años
Prevención de acontecimientos aterotrombóticos en pacientes con EAC/EAP	6,7 por 100 pacientes-años	0,15 por 100 pacientes-años**
	8,38 por 100 pacientes-años#	0,74 por 100 pacientes-años*** #

* Para todos los estudios de rivaroxaban se recopilaron, notificaron y adjudicaron todos los acontecimientos de hemorragia.

** En el estudio COMPASS existe una incidencia baja de anemia debido a que se aplicó una estrategia selectiva para la recopilación de acontecimientos adversos.

*** Se aplicó una estrategia selectiva para la recopilación de acontecimientos adversos.

Del estudio VOYAGER PAD.

Tabla de reacciones adversas

Las frecuencias de las reacciones adversas notificadas con Xarelto en pacientes adultos y pediátricos se resumen en la Tabla 3, según la clasificación por órganos y sistemas (convención MedDRA) y según las frecuencias.

Las frecuencias se definen 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 ($< 1/10.000$)

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

Tabla 3: Todas las reacciones adversas notificadas en pacientes adultos en estudios clínicos de fase III o por uso poscomercialización* y en dos estudios de fase II y uno de fase III en pacientes pediátricos



Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	No conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				
Anemia (incl. respectivos parámetros de laboratorio)	Trombocitosis (incl. recuento de plaquetas elevado) ^A , trombocitopenia			
Trastornos del sistema inmunológico				
	Reacción alérgica, dermatitis alérgica, angioedema y edema alérgico		Reacciones anafilácticas que incluyen shock anafiláctico	
Trastornos del sistema nervioso				
Mareos, cefalea	Hemorragia cerebral e intracraneal, síncope			
Trastornos oculares				
Hemorragia ocular (incl. hemorragia conjuntival)				
Trastornos cardíacos				
	Taquicardia			
Trastornos vasculares				
Hipotensión, hematoma				
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Epistaxis, hemoptisis				
Trastornos gastrointestinales				

Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	No conocida
Sangrado gingival, hemorragia del tracto gastrointestinal (incl. hemorragia rectal), dolor gastrointestinal y abdominal, dispepsia, náuseas, estreñimiento ^A , diarrea, vómitos ^A	Sequedad de boca			
Trastornos hepatobiliares				
Transaminasas elevadas	Insuficiencia hepática, bilirubina elevada, fosfatasa alcalina en sangre aumentada ^A , GGT elevada ^A	Ictericia, bilirubina conjugada elevada (con o sin elevación concomitante de ALT), colestasis, hepatitis (que incluye lesión traumática hepatocelular)		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Prurito (incl. casos raros de prurito generalizado), exantema, equimosis, hemorragia cutánea y subcutánea	Urticaria		Síndrome de Stevens-Johnson/ necrolisis epidérmica, síndrome DRESS	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				
Dolor en las extremidades ^A	Hemartrosis	Hemorragia muscular		Síndrome compartimental secundario a una hemorragia
Trastornos renales y urinarios				
Hemorragia del tracto urogenital (incl. hematuria y menorragia ^B), insuficiencia renal (incl. creatinina elevada en sangre, urea elevada en sangre)				Insuficiencia renal /insuficiencia renal aguda secundaria a una hemorragia suficiente para causar hipoperfusión
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración				

Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	No conocida
Fiebre ^A , edema periférico, disminución general de la fuerza y la energía (incl. fatiga y astenia)	Sensación de malestar (indisposición) (incl. malestar general)	Edema localizado ^A		
Exploraciones complementarias				
	LDH elevada ^A , lipasa elevada ^A , amilasa elevada ^A			
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos				
Hemorragia después de una intervención (incl. anemia postoperatoria y hemorragia de la herida), contusión, secreción de la herida ^A		Pseudoaneurisma vascular ^C		

A: observado en la prevención del TEV en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla

B: observado en el tratamiento de la TVP, EP y prevención de sus recurrencias como muy frecuente en mujeres < 55 años

C: observado como poco frecuente en la prevención de acontecimientos aterotrombóticos en pacientes que han sufrido un SCA (tras una intervención coronaria percutánea)

* Se aplicó una estrategia selectiva preespecificada para la recopilación de acontecimientos adversos. en estudios fase III seleccionados. La incidencia de reacciones adversas no aumentó y no se identificó ninguna nueva reacción adversa al medicamento tras analizar estos estudios.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Debido a su mecanismo de acción farmacológica, el uso de Xarelto puede asociarse a un incremento del riesgo de hemorragia oculta o manifiesta en cualquier tejido u órgano, que puede dar lugar a una anemia post-hemorrágica. Los signos, síntomas y gravedad (incluido un posible desenlace mortal) variarán según la localización y el grado o la extensión de la hemorragia, la anemia o ambas ("Tratamiento de la hemorragia"). En los ensayos clínicos se observaron con más frecuencia hemorragias a nivel de mucosas (p.ej. epistaxis, gingival, gastrointestinal, genito-urinaria, incluida hemorragia vaginal anormal o menstrual aumentada) y anemia en los pacientes que recibían rivaroxaban a largo plazo con respecto a los que recibían tratamiento con AVK. Por ello, además de un adecuado seguimiento clínico, las determinaciones de hemoglobina y hematocrito podrían ser útiles para detectar hemorragias ocultas y cuantificar la importancia clínica de la hemorragia manifiesta, cuando se considere apropiado. El riesgo de hemorragia puede estar aumentado en ciertos grupos de pacientes, como por ejemplo, en pacientes con hipertensión arterial grave no controlada y/o en tratamiento concomitante que afecte a la hemostasia ("Riesgo de hemorragia"). El sangrado menstrual puede ser más intenso y/o prolongarse. Las complicaciones hemorrágicas pueden presentarse como debilidad, palidez, mareos, cefalea o tumefacción inexplicada, disnea o shock de causa desconocida. En algunos casos, a consecuencia de la anemia, se han observado síntomas de isquemia cardíaca, como dolor torácico o angina de pecho.

Se han notificado complicaciones conocidas, secundarias a hemorragia intensa, como el síndrome compartimental o insuficiencia renal debida a hipoperfusión. Por lo tanto deberá tenerse en cuenta la posibilidad de hemorragia al evaluar el estado de cualquier paciente anticoagulado.

Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Población pediátrica

La evaluación de la seguridad en niños y adolescentes se basa en los datos de seguridad de dos estudios abiertos con control activo de fase II y uno de fase III realizados en pacientes pediátricos desde el nacimiento hasta una edad inferior a 18 años. Los resultados de seguridad fueron generalmente similares entre rivaroxaban y el tratamiento comparador en los diversos grupos de edad pediátricos. En general, el perfil de seguridad en los 412 niños y adolescentes tratados con rivaroxaban fue similar al observado en la población adulta y consistente en todos los subgrupos de edad, aunque la evaluación es limitada por el pequeño número de pacientes.

En los pacientes pediátricos se notificaron con mayor frecuencia, en comparación con los adultos, cefalea (muy frecuente, 16,7%), fiebre (muy frecuente, 11,7%), epistaxis (muy frecuente, 11,2%), vómitos (muy frecuente, 10,7%), taquicardia (frecuente, 1,5%), aumento de la bilirrubina (frecuente, 1,5%) y bilirrubina conjugada elevada (poco frecuente, 0,7%). De forma consistente con la población adulta, se observó menorragia en el 6,6% (frecuente) de las adolescentes después de la menarquia. La trombocitopenia observada en la experiencia poscomercialización en la población adulta fue frecuente (4,6%) en los estudios clínicos pediátricos. Las reacciones adversas al medicamento en los pacientes pediátricos fueron principalmente de gravedad leve a moderada.

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.

Nuevas interacciones:

Se desconoce el alcance de las interacciones en la población pediátrica. Los datos de interacciones que se mencionan a continuación se obtuvieron en adultos y las advertencias deben tenerse en cuenta para la población pediátrica.

Inhibidores del CYP3A4 y de la P-gp

La administración concomitante de rivaroxaban con ketoconazol (400 mg una vez al día) o ritonavir (600 mg dos veces al día) produjo un aumento de 2,6 veces / 2,5 veces del AUC media de rivaroxaban, y un aumento de 1,7 veces / 1,6 veces de la Cmax media de rivaroxaban, con aumentos significativos de los efectos farmacodinámicos, lo que puede aumentar el riesgo de hemorragia. Por lo tanto, no se recomienda el uso de Xarelto en pacientes que reciban tratamiento sistémico concomitante con antimicóticos azólicos como ketoconazol, itraconazol, voriconazol y posaconazol o con inhibidores de la proteasa del VIH. Estos principios activos son inhibidores potentes del CYP3A4 y de la P-gp.

Las sustancias activas que inhiben intensamente sólo una de las vías de eliminación de rivaroxaban, el CYP3A4 o la P-gp, pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de rivaroxaban en menor grado.

La claritromicina (500 mg dos veces al día), por ejemplo, considerada un potente inhibidor del CYP3A4 y un inhibidor moderado de la P-gp, produjo un aumento de 1,5 veces del AUC media de rivaroxaban y un aumento de 1,4 veces de la Cmax. La interacción con claritromicina es probable que no sea clínicamente relevante en la mayoría de los pacientes, pero puede ser potencialmente significativa en pacientes de alto riesgo. (Pacientes con insuficiencia renal).

Acta No. 03 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La eritromicina (500 mg tres veces al día), que inhibe moderadamente el CYP3A4 y la P-gp, produjo un aumento de 1,3 veces del AUC y de la Cmax medias de rivaroxaban. La interacción con eritromicina es probable que no sea clínicamente relevante en la mayoría de los pacientes, pero puede ser potencialmente significativa en pacientes de alto riesgo. En sujetos con insuficiencia renal leve, la eritromicina (500 mg tres veces al día) produjo un aumento de 1,8 veces el AUC media de rivaroxaban y de 1,6 veces en la Cmax, comparado con sujetos con la función renal normal. En sujetos con insuficiencia renal moderada, la eritromicina produjo un aumento de 2,0 veces en el AUC media de rivaroxaban y 1,6 veces en la Cmax, comparado con sujetos con la función renal normal. El efecto de la eritromicina es aditivo al de la insuficiencia renal.

El fluconazol (400 mg una vez al día), considerado un inhibidor moderado del CYP3A4, produjo un aumento de 1,4 veces del AUC media de rivaroxaban y un aumento de 1,3 veces de la Cmax media. La interacción con fluconazol es probable que no sea clínicamente relevante en la mayoría de los pacientes, pero puede ser potencialmente significativa en pacientes de alto riesgo. (Pacientes con insuficiencia renal).

Dada la limitada información clínica disponible con dronedarona, debería evitarse la administración concomitante con rivaroxaban.

Anticoagulantes

Después de la administración combinada de enoxaparina (dosis única de 40 mg) con rivaroxabán (dosis única de 10 mg), se observó un efecto aditivo sobre la actividad anti-factor Xa, sin efectos adicionales en las pruebas de coagulación (TP, TTPa). La enoxaparina no afectó a las propiedades farmacocinéticas de rivaroxaban.

Debido al aumento del riesgo de hemorragia, se debe tener precaución si los pacientes reciben tratamiento concomitante con cualquier otro anticoagulante.

AINEs e inhibidores de la agregación plaquetaria

No se observó una prolongación clínicamente relevante del tiempo de sangrado después de la administración concomitante de rivaroxaban (15 mg) y 500 mg de naproxeno. No obstante, algunas personas pueden tener una respuesta farmacodinámica más pronunciada.

No se observó ninguna interacción farmacocinética ni farmacodinámica clínicamente significativa cuando se administró rivaroxaban concomitantemente con 500 mg de ácido acetilsalicílico.

El clopidogrel (dosis de carga de 300 mg, seguida de una dosis de mantenimiento de 75 mg) no mostró ninguna interacción farmacocinética con rivaroxaban (15 mg); sin embargo, se observó un aumento del tiempo de sangrado en un subgrupo de pacientes, que no se correlacionó con la agregación plaquetaria, las concentraciones de P-selectina o los receptores GPIIb/IIIa.

Debe tenerse precaución si los pacientes reciben tratamiento concomitante con AINEs (incluyendo ácido acetilsalicílico) e inhibidores de la agregación plaquetaria, ya que estos medicamentos aumentan, de por sí, el riesgo de hemorragia.

INSRS e IRSN

Al igual que con otros anticoagulantes, puede existir la posibilidad de que los pacientes tengan un mayor riesgo de hemorragia en caso de uso concomitante con INSR o IRSN debido a su efecto notificado en las plaquetas. Cuando se usaron concomitantemente en el programa clínico de rivaroxaban, en todos los grupos de tratamiento se observaron tasas numéricamente más altas de hemorragia mayor o no mayor, clínicamente relevantes.

Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Warfarina

Los cambios de tratamiento con warfarina (INR de 2,0 a 3,0), un antagonista de la vitamina K, a rivaroxaban (20 mg) o de rivaroxaban (20 mg) a warfarina (INR de 2,0 a 3,0) aumentaron el tiempo de protrombina/INR (Neoplastin) de forma importante (pueden observarse valores individuales del INR de hasta 12), mientras que los efectos sobre el TTPa, la inhibición de la actividad del factor Xa y el potencial de trombina endógena (PTE) fueron aditivos.

Si se desea medir los efectos farmacodinámicos de rivaroxaban durante el periodo de cambio de tratamiento, puede utilizarse la actividad anti-factor Xa, PiCT y Heptest, ya que la warfarina no afecta a estas pruebas. Al cuarto día tras la última dosis de warfarina, todas las pruebas (incluyendo TP, TTPa, inhibición de la actividad del factor Xa y PTE) reflejaron únicamente el efecto de rivaroxaban.

Si se desea medir los efectos farmacodinámicos de warfarina durante el periodo de cambio de tratamiento, se puede usar la determinación del INR en la Ctrough de rivaroxaban (24 horas después de su anterior administración), ya que rivaroxaban afecta mínimamente a esta prueba en este punto.

No se observó ninguna interacción farmacocinética entre warfarina y rivaroxaban.

Inductores del CYP3A4

La administración concomitante de rivaroxaban con rifampicina, un potente inductor del CYP3A4, produjo una disminución aproximada del 50% del AUC media de rivaroxaban, con disminuciones paralelas de sus efectos farmacodinámicos. El uso concomitante de rivaroxaban con otros inductores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital o la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*)) también puede causar una disminución de la concentración plasmática de rivaroxaban. Por tanto, la administración concomitante con inductores potentes del CYP3A4 deberá evitarse a menos que el paciente esté estrechamente monitorizado para detectar signos o síntomas de trombosis.

Otros tratamientos concomitantes

No se observó ninguna interacción farmacocinética o farmacodinámica clínicamente significativa cuando se administró rivaroxaban concomitantemente con midazolam (sustrato del CYP3A4), digoxina (sustrato de la P-gp), atorvastatina (sustrato del CYP3A4 y de la P-gp) u omeprazol (inhibidor de la bomba de protones). Rivaroxaban no inhibe ni induce ninguna isoforma mayor del CYP, como el CYP3A4.

Parámetros de laboratorio

Los parámetros de la coagulación (p. ej., TP, TTPa, HepTest) se ven afectados de la forma esperada debido al mecanismo de acción de rivaroxabán

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la evaluación farmacológica para el producto de la referencia, con la siguiente información:

- **Modificación de indicaciones**
- **Modificación de dosificación / grupo etario**
- **Modificación de contraindicaciones**
- **Modificación de precauciones o advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación de interacciones**

Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Nuevas indicaciones

Adultos

Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular, con uno o más factores de riesgo, como por ejemplo, insuficiencia cardiaca congestiva, hipertensión, edad ≥ 75 años, diabetes mellitus, ictus o ataque isquémico transitorio previos.

Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y de la embolia pulmonar (EP), y prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP en adultos.

Población pediátrica

Tratamiento del tromboembolismo venoso (TEV) y prevención de las recurrencias del TEV en niños y adolescentes menores de 18 años con un peso de entre 30 kg y 50 kg después de al menos 5 días de tratamiento inicial con anticoagulación parenteral.

Nueva dosificación / grupo etario:

Posología

Prevención del ictus y de la embolia sistémica en adultos

La dosis recomendada es de 20 mg de rivaroxaban una vez al día, que es también la dosis máxima recomendada.

El tratamiento con Xarelto debe continuarse a largo plazo siempre que el beneficio de la prevención del ictus y de la embolia sistémica sea superior al riesgo de hemorragia.

Si se olvida una dosis, el paciente debe tomar inmediatamente Xarelto y seguir al día siguiente con la dosis de una vez al día recomendada. La dosis no debe duplicarse en el mismo día para compensar una dosis olvidada.

Tratamiento de la TVP, tratamiento de la EP y prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP en adultos

La dosis recomendada para el tratamiento inicial de la TVP aguda o de la EP es de 15 mg dos veces al día, durante las tres primeras semanas, seguida de 20 mg una vez al día para el tratamiento continuado, así como para la prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP.

Se debe considerar una duración corta del tratamiento (por lo menos 3 meses) en los pacientes con TVP o EP provocada por factores mayores de riesgo transitorio (es decir, cirugía mayor o traumatismo recientes). Se debe considerar una duración más prolongada del tratamiento en los pacientes con TVP o EP provocada, no relacionada con factores mayores de riesgo transitorio, TVP o EP no provocada, o antecedentes de TVP o EP recurrente.

Cuando está indicada la prevención extendida de la TVP o EP recurrente (después de finalizar por lo menos 6 meses de tratamiento de la TVP o la EP), la dosis recomendada es de 10 mg una vez al día.

Se debe considerar la administración de una dosis de Xarelto 20 mg una vez al día en los pacientes en los que se considera que el riesgo de TVP o EP recurrente es alto,

Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



por ejemplo, los que tienen comorbilidades complicadas, o los que han presentado TVP o EP recurrente con la prevención extendida con Xarelto 10 mg una vez al día.

La duración del tratamiento y la selección de la dosis deben individualizarse después de una valoración cuidadosa del beneficio del tratamiento frente al riesgo de hemorragia.

	Periodo	Programa de dosificación	Dosis total diaria
Tratamiento y prevención de TVP y EP recurrente	Días 1 - 21	15 mg dos veces al día	30 mg
	Día 22 en adelante	20 mg una vez al día	20 mg
Prevención de TVP y EP recurrente	Después de finalizar al menos 6 meses de tratamiento de la TVP o EP	10 mg una vez al día o 20 mg una vez al día	10 mg o 20 mg

Para facilitar el cambio de dosis de 15 mg a 20 mg después del Día 21, está disponible un envase para el inicio del tratamiento de Xarelto en las primeras 4 semanas para el tratamiento de la TVP/EP.

Si el paciente olvida una dosis durante la fase de tratamiento de 15 mg dos veces al día (días 1 a 21), éste deberá tomar inmediatamente Xarelto para garantizar una toma de 30 mg de Xarelto al día. En este caso, se pueden tomar dos comprimidos de 15 mg a la vez y al día siguiente se deberá seguir con la pauta habitual recomendada de 15 mg dos veces al día.

Si el paciente olvida una dosis durante la fase de tratamiento de una vez al día, deberá tomar inmediatamente Xarelto, y seguir al día siguiente con la pauta recomendada de una vez al día. La dosis no debe duplicarse en el mismo día para compensar una dosis olvidada.

Tratamiento del TEV y prevención de las recurrencias del TEV en niños y adolescentes

El tratamiento con Xarelto en niños y adolescentes menores de 18 años debe iniciarse tras un mínimo de 5 días de tratamiento inicial con anticoagulación parenteral. La dosis para niños y adolescentes se calcula en función del peso corporal.

- Peso corporal de 30 a 50 kg:

se recomienda una dosis diaria única de 15 mg de rivaroxaban. Esta es la dosis máxima diaria.

- Peso corporal de 50 kg o más:

se recomienda una dosis diaria única de 20 mg de rivaroxaban. Esta es la dosis máxima diaria.

- Para pacientes con un peso corporal inferior a 30 kg, consulte la Ficha Técnica de Xarelto granulado para suspensión oral.

El peso del niño debe ser vigilado y la dosis revisada regularmente. Esto es para asegurar que se mantiene una dosis terapéutica. Los ajustes de dosis se deben realizar únicamente en base a los cambios en el peso corporal.

El tratamiento debe continuar durante al menos 3 meses en niños y adolescentes. El tratamiento se puede prolongar hasta 12 meses cuando sea clínicamente necesario. No hay datos disponibles en niños para respaldar una reducción de la dosis después

Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de 6 meses de tratamiento. La relación beneficio/riesgo de continuar el tratamiento después de 3 meses debe evaluarse de forma individual teniendo en cuenta el riesgo de trombosis recurrente frente al riesgo potencial de hemorragia.

Si se olvida una dosis, esta debe tomarse lo antes posible después de advertirlo, pero sólo en el mismo día. Si esto no es posible, el paciente debe saltarse la dosis y continuar con la siguiente según lo prescrito. El paciente no debe tomar dos dosis para compensar una dosis olvidada.

Cambio de tratamiento con antagonistas de la vitamina K (AVK) a Xarelto

- **Prevención del ictus y de la embolia sistémica:**

Deberá interrumpirse el tratamiento con AVK e iniciarse el tratamiento con Xarelto cuando el valor del INR (International Normalised Ratio) sea $\leq 3,0$.

- **Tratamiento de la TVP, EP y en la prevención de sus recurrencias en adultos y tratamiento del TEV y prevención de sus recurrencias en pacientes pediátricos:**

Deberá interrumpirse el tratamiento con AVK e iniciarse el tratamiento con Xarelto cuando el valor del INR sea $\leq 2,5$.

Al cambiar el tratamiento con AVK a Xarelto, los valores de INR del paciente estarán falsamente elevados después de la toma de Xarelto. El INR no es un parámetro válido para medir la actividad anticoagulante de Xarelto, por lo que no debe utilizarse.

Cambio de tratamiento con Xarelto a antagonistas de la vitamina K (AVK)

Existe la posibilidad de una incorrecta anticoagulación durante la transición de Xarelto a AVK. Debe garantizarse una anticoagulación adecuada y continua durante cualquier transición a un anticoagulante alternativo. Debe señalarse que Xarelto puede contribuir a un aumento del INR.

En los pacientes que cambien de Xarelto a AVK, estos tratamientos deben administrarse simultáneamente hasta que el INR sea $\geq 2,0$. Durante los dos primeros días del periodo de cambio se utilizará la dosis inicial estándar de AVK, que se ajustará posteriormente en función de los resultados del INR. Mientras los pacientes están bajo tratamiento con Xarelto y AVK, el INR puede determinarse a partir de las 24 horas que siguen a la dosis de Xarelto y siempre antes de la siguiente dosis. Una vez interrumpido el tratamiento con Xarelto, el INR puede determinarse con fiabilidad pasadas al menos 24 horas de la última dosis.

Pacientes pediátricos:

Los niños que cambien de tratamiento de Xarelto a AVK deben continuar con Xarelto durante 48 horas después de la primera dosis de AVK. Después de 2 días de administración conjunta, se debe determinar el INR antes de la siguiente dosis programada de Xarelto. Se aconseja continuar coadministrando Xarelto y AVK hasta que el INR sea $\geq 2,0$. Una vez que se suspenda Xarelto, se pueden realizar pruebas de INR de manera fiable 24 horas después de la última dosis.

Cambio de tratamiento con anticoagulante parenteral a Xarelto

Los pacientes adultos y pediátricos que están recibiendo un anticoagulante por vía parenteral, deben interrumpir el tratamiento anticoagulante por vía parenteral e iniciar el tratamiento con Xarelto de 0 a 2 horas antes de la siguiente administración programada del medicamento por vía parenteral (p. ej., heparina de bajo peso molecular). En el caso de un anticoagulante parenteral administrado por perfusión



continua (p. ej., heparina no fraccionada intravenosa) Xarelto deberá administrarse en el momento de la suspensión del anticoagulante parenteral.

Cambio de tratamiento con Xarelto a anticoagulante parenteral

Se debe interrumpir Xarelto y administrar la primera dosis de anticoagulante parenteral en el momento en que se tomaría la siguiente dosis de Xarelto.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

Adultos:

Los escasos datos clínicos en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina de 15 a 29 ml/min) indican que las concentraciones plasmáticas de rivaroxaban aumentan significativamente. Por lo tanto, Xarelto se debe usar con precaución en estos pacientes. No se recomienda su uso en pacientes con un aclaramiento de creatinina < 15 ml/min.

En pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina de 30 a 49 ml/min) o grave (aclaramiento de creatinina de 15 a 29 ml/min) se recomiendan las siguientes pautas posológicas:

- Para la prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular, la dosis recomendada es de 15 mg una vez al día (ver sección 5.2).

- Para el tratamiento de la TVP y de la EP, y la prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP: se debe tratar a los pacientes con 15 mg dos veces al día durante las tres primeras semanas.

Después, cuando la dosis recomendada es de 20 mg una vez al día, deberá considerarse una reducción de la dosis de 20 mg una vez al día a 15 mg una vez al día si el riesgo de sangrado valorado en el paciente supera el riesgo de recurrencia de TVP y de EP. La recomendación para el uso de 15 mg se basa en el modelo farmacocinético que no se ha estudiado en este contexto clínico.

Cuando la dosis recomendada es 10 mg una vez al día, no es necesario un ajuste de la dosis a partir de la dosis recomendada.

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina de 50 a 80 ml/min).

Población pediátrica:

- Niños y adolescentes con insuficiencia renal leve (tasa de filtración glomerular 50 - 80 ml/min/1,73 m²): no se requiere un ajuste de la dosis, según los datos en adultos y los datos limitados en pacientes pediátricos.

- Niños y adolescentes con insuficiencia renal moderada o grave (tasa de filtración glomerular < 50 ml/min/1,73 m²): no se recomienda el uso de Xarelto, ya que no se dispone de datos clínicos.

Insuficiencia hepática

Xarelto está contraindicado en pacientes con hepatopatía asociada a coagulopatía y con riesgo clínicamente relevante de hemorragia incluidos los pacientes cirróticos con Child Pugh B y C.

No se dispone de datos clínicos en niños con insuficiencia hepática.

Pacientes de edad avanzada

No se requiere ajuste de dosis.

Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Peso corporal

No se requiere ajuste de dosis en adultos.

En el caso de los pacientes pediátricos, la dosis se determina en función del peso corporal.

Sexo

No se requiere ajuste de dosis.

Pacientes sometidos a cardioversión

El tratamiento con Xarelto se puede iniciar o continuar en pacientes que requieran cardioversión.

Para una cardioversión guiada por ecocardiografía transesofágica (ETE) en pacientes no tratados previamente con anticoagulantes, el tratamiento con Xarelto debe iniciarse al menos 4 horas antes de la cardioversión para asegurar una anticoagulación adecuada. En todos los pacientes, se deberá confirmar antes de la cardioversión que el paciente ha tomado Xarelto según lo prescrito. En las decisiones sobre inicio y duración del tratamiento, se tendrán en cuenta las recomendaciones de las guías establecidas para el tratamiento anticoagulante en pacientes sometidos a cardioversión.

Pacientes con fibrilación auricular no valvular sometidos a intervención coronaria percutánea (ICP) con colocación de stent

Se dispone de experiencia limitada con el uso de una dosis reducida de Xarelto 15 mg una vez al día (o Xarelto 10 mg una vez al día en pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina de 30 a 49 ml/min)), además de un inhibidor del P2Y12, durante un máximo de 12 meses en pacientes con fibrilación auricular no valvular que requieran anticoagulación oral y se sometan a ICP con colocación de stent.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Xarelto en niños de 0 a 18 años para la indicación de prevención de ictus y embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular. No se dispone de datos. Por lo tanto, no se recomienda el uso en niños menores de 18 años para indicaciones distintas al tratamiento del TEV y la prevención de las recurrencias del TEV.

Forma de administración

Adultos

Xarelto se administra por vía oral.

Los comprimidos deben administrarse con alimentos.

Trituración de los comprimidos

Para aquellos pacientes que no puedan tragar el comprimido entero, el comprimido de Xarelto puede triturarse y mezclarse con agua o con puré de manzana inmediatamente antes de su uso y administrarse por vía oral. Inmediatamente después de la administración del comprimido triturado se debe administrar el alimento.

El comprimido triturado también se puede administrar a través de sonda gástrica.

Niños y adolescentes de 30 kg a 50 kg de peso

Xarelto es para uso por vía oral.

Acta No. 03 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se debe aconsejar al paciente que trague el comprimido con líquido. También debe tomarse con alimentos. Los comprimidos deben tomarse con un intervalo aproximado de 24 horas.

En caso de que el paciente escupa la dosis inmediatamente o vomite en los 30 minutos siguientes a la toma de la dosis, se debe administrar una nueva dosis. Sin embargo, si el paciente vomita más de 30 minutos después de la dosis, no se debe volver a administrar la dosis y la siguiente debe tomarse según lo previsto.

El comprimido no se debe dividir para intentar proporcionar una fracción de la dosis del comprimido.

Trituración de los comprimidos

En el caso de los pacientes que no puedan tragar los comprimidos enteros, se debe utilizar Xarelto granulado para suspensión oral.

Si no se dispone inmediatamente de la suspensión oral, cuando se prescriban dosis de 15 mg o 20 mg de rivaroxaban, estas se podrán suministrar triturando el comprimido de 15 mg o 20 mg y mezclándolo con agua o puré de manzana inmediatamente antes del uso y administrándolo por vía oral.

El comprimido triturado se puede administrar a través de una sonda nasogástrica o sonda de alimentación gástrica.

Nuevas contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Hemorragia activa clínicamente significativa.

Lesión o enfermedad, si se considera que tiene un riesgo significativo de sangrado mayor. Esto puede incluir úlcera gastrointestinal activa o reciente, presencia de neoplasias malignas con alto riesgo de sangrado, traumatismo cerebral o espinal reciente, cirugía cerebral, espinal u oftálmica reciente, hemorragia intracraneal reciente, conocimiento o sospecha de varices esofágicas, malformaciones arteriovenosas, aneurismas vasculares o anomalías vasculares intraespinales o intracerebrales mayores.

Tratamiento concomitante con cualquier otro anticoagulante, p. ej. heparina no fraccionada (HNF), heparinas de bajo peso molecular (enoxaparina, dalteparina, etc.), derivados de la heparina (fondaparinux, etc.), anticoagulantes orales (warfarina, dabigatran etexilato, apixaban, etc.) excepto bajo las circunstancias concretas de cambio de tratamiento anticoagulante o cuando se administre HNF a las dosis necesarias para mantener un catéter venoso o arterial central abierto.

Hepatopatía asociada a coagulopatía y con riesgo clínicamente relevante de hemorragia, incluidos los pacientes cirróticos con Child Pugh B y C.

Embarazo y lactancia

Nuevas precauciones o advertencias:

Durante todo el periodo de tratamiento se recomienda una estrecha monitorización clínica del paciente, en línea con la práctica de anticoagulación.

Riesgo de hemorragia

Acta No. 03 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Al igual que con otros anticoagulantes, los pacientes que toman Xarelto deben ser observados cuidadosamente para detectar signos de sangrado. Se recomienda utilizar con precaución en enfermedades que conlleven un riesgo incrementado de hemorragia. La administración de Xarelto debe interrumpirse si se produce una hemorragia grave.

En los ensayos clínicos se observaron con más frecuencia hemorragias a nivel de mucosas (p.ej. epistaxis, gingival, gastrointestinal, génito-urinaria, incluida hemorragia vaginal anormal o menstrual aumentada) y anemia en los pacientes que recibían rivaroxaban a largo plazo respecto a los que recibían tratamiento con AVK. Por ello, además de un seguimiento clínico adecuado, las determinaciones de hemoglobina y hematocrito podrían ser útiles para detectar hemorragias ocultas y cuantificar la importancia clínica de la hemorragia manifiesta, cuando se considere apropiado.

Varios subgrupos de pacientes, como se explica posteriormente, presentan un mayor riesgo de hemorragia. En estos pacientes se debe vigilar cuidadosamente la presencia de signos y síntomas de complicaciones hemorrágicas y de anemia después del inicio del tratamiento.

Cualquier disminución inexplicada de los niveles de hemoglobina o de la presión arterial requerirá la búsqueda de una zona de sangrado.

Aunque el tratamiento con rivaroxaban no requiere una monitorización rutinaria de la exposición, la determinación de los niveles de rivaroxaban mediante un ensayo anti-factor Xa cuantitativo calibrado puede ser útil en situaciones excepcionales, en las que el conocimiento de la exposición a rivaroxaban puede ayudar en la toma de decisiones clínicas, como por ejemplo, en caso de sobredosis o cirugía de emergencia.

Población pediátrica

Existen datos limitados en niños con trombosis de los senos venosos cerebrales que tienen infección del SNC. El riesgo de hemorragia debe ser evaluado cuidadosamente antes y durante el tratamiento con rivaroxaban.

Insuficiencia renal

En pacientes adultos con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min), las concentraciones plasmáticas de rivaroxaban podrían aumentar de forma significativa (en promedio, 1,6 veces), lo que conllevaría un aumento del riesgo de hemorragia. Xarelto debe utilizarse con precaución en pacientes con un aclaramiento de creatinina de 15 a 29 ml/min. No se recomienda el uso en pacientes con un aclaramiento de creatinina < 15 ml/min.

Xarelto debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal y que reciben de forma concomitante otros medicamentos que aumenten las concentraciones plasmáticas de rivaroxaban.

No se recomienda el uso de Xarelto en niños y adolescentes con insuficiencia renal moderada o grave (tasa de filtración glomerular < 50 ml/min/1,73 m²), ya que no se dispone de datos clínicos.

Interacción con otros medicamentos

No se recomienda utilizar Xarelto en pacientes que reciben tratamiento sistémico concomitante con antimicóticos azólicos (p. ej., ketoconazol, itraconazol, voriconazol y posaconazol) o inhibidores de la proteasa del VIH (p. ej., ritonavir). Estos principios

Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



activos son inhibidores potentes del CYP3A4 y de la P-gp y por lo tanto pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de rivaroxaban hasta un nivel clínicamente relevante (en promedio, 2,6 veces), lo que puede llevar a un aumento del riesgo de hemorragia. No se dispone de datos clínicos en niños que reciben tratamiento concomitante sistémico con inhibidores potentes tanto del CYP 3A4 como de la P-gp.

Debe tenerse precaución si los pacientes reciben tratamiento concomitante con medicamentos que afectan a la hemostasia, como los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), ácido acetilsalicílico e inhibidores de la agregación plaquetaria o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) e inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN). Puede considerarse el uso de un tratamiento profiláctico adecuado en aquellos pacientes con riesgo de enfermedad gastrointestinal ulcerosa.

Otros factores de riesgo hemorrágico

Al igual que otros agentes antitrombóticos, rivaroxaban no está recomendado en pacientes con un riesgo aumentado de hemorragia, tales como:

- trastornos hemorrágicos, congénitos o adquiridos
- hipertensión arterial grave no controlada
- otra enfermedad gastrointestinal sin úlcera activa que pueda producir complicaciones hemorrágicas (por ejemplo, enfermedad inflamatoria intestinal, esofagitis, gastritis o reflujo gastroesofágico)
- retinopatía vascular
- bronquiectasia o antecedentes de hemorragia pulmonar

Pacientes con cáncer

Los pacientes con enfermedades malignas pueden tener simultáneamente un mayor riesgo de hemorragia y trombosis. El beneficio individual del tratamiento antitrombótico debe sopesarse frente al riesgo de hemorragia en pacientes con cáncer activo en función de la localización del tumor, el tratamiento antineoplásico y el estadio de la enfermedad. Los tumores localizados en el tracto gastrointestinal o genitourinario se han asociado a un mayor riesgo de hemorragia durante el tratamiento con rivaroxabán.

El uso de rivaroxabán está contraindicado en pacientes con neoplasias malignas con alto riesgo de hemorragia.

Pacientes con prótesis valvulares

Rivaroxaban no debe utilizarse para trombopprofilaxis en pacientes que se hayan sometido recientemente a un reemplazo de la válvula aórtica transcatéter (TAVR). No se ha estudiado la seguridad y eficacia de Xarelto en pacientes con prótesis valvulares cardíacas; por lo tanto, no hay datos que apoyen que Xarelto proporciona una anticoagulación adecuada en esta población. No se recomienda el tratamiento con Xarelto en estos pacientes.

Pacientes con síndrome antifosfolipídico

No se recomienda el uso de anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) como rivaroxaban en pacientes con antecedentes de trombosis a los que se les haya diagnosticado síndrome antifosfolipídico. Particularmente en pacientes con triple positividad (anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolipina y anticuerpos anti-beta 2-glicoproteína I), el tratamiento con ACOD podría asociarse a mayores tasas

Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de episodios trombóticos recurrentes que el tratamiento con antagonistas de la vitamina K.

Pacientes con fibrilación auricular no valvular sometidos a ICP con colocación de stent

Se dispone de datos clínicos de un estudio intervencionista con el objetivo primario de evaluar la seguridad en pacientes con fibrilación auricular no valvular sometidos a ICP con colocación de stent.

Los datos sobre la eficacia en esta población son limitados (ver las secciones 4.2 y 5.1). No hay datos disponibles para estos pacientes con antecedentes de ictus/accidente isquémico transitorio (AIT).

Pacientes con EP hemodinámicamente inestables o pacientes que requieran trombolisis o embolectomía pulmonar

Xarelto no está recomendado como una alternativa a la heparina no fraccionada en pacientes con embolia pulmonar que están hemodinámicamente inestables o que puedan ser sometidos a trombolisis o embolectomía pulmonar, ya que no se ha establecido la seguridad y eficacia de Xarelto en estas situaciones clínicas.

Anestesia espinal/epidural o punción lumbar

Cuando se aplica anestesia neuraxial (anestesia epidural o espinal) o se realiza una punción lumbar o epidural, los pacientes tratados con antitrombóticos para la prevención de complicaciones tromboembólicas tienen riesgo de presentar un hematoma epidural o espinal, que puede causar parálisis a largo plazo o permanente. El riesgo de estos acontecimientos puede estar aumentado por el empleo postoperatorio de catéteres epidurales permanentes o por la administración concomitante de medicamentos que afectan a la hemostasia. El riesgo también puede aumentar por la punción epidural o espinal traumática o repetida. Se debe controlar con frecuencia la presencia de signos y síntomas de deterioro neurológico (p. ej., adormecimiento o debilidad de extremidades inferiores, disfunción intestinal o vesical). Si se observa compromiso neurológico, será necesario un diagnóstico y tratamiento urgentes. Antes de la intervención neuraxial, el médico debe valorar el beneficio potencial frente al riesgo en los pacientes con tratamiento anticoagulante o que van a recibir medicamentos anticoagulantes para la trombopprofilaxis. No se dispone de experiencia clínica sobre el uso de rivaroxaban 15 mg y 20mg en estas situaciones.

Para reducir el riesgo potencial de sangrado asociado con el uso concomitante de rivaroxaban y anestesia neuraxial (epidural/espinal) o punción espinal, se debe considerar el perfil farmacocinético de rivaroxaban. La colocación o extracción de un catéter epidural o punción lumbar se realiza mejor cuando se estima que el efecto anticoagulante de rivaroxaban es bajo. Sin embargo, se desconoce el momento exacto en el que se alcanza un efecto anticoagulante lo suficientemente bajo en cada paciente y debe valorarse con la urgencia de un procedimiento diagnóstico.

En base a las características farmacocinéticas generales, para la extracción de un catéter epidural, debe transcurrir al menos dos veces el tiempo de vida media desde la última administración de rivaroxaban, es decir, 18 horas como mínimo en pacientes adultos jóvenes y 26 horas en pacientes de edad avanzada. Una vez retirado el catéter, deben transcurrir al menos 6 horas para poder administrar la siguiente dosis de rivaroxaban.

Si se produce una punción traumática, la administración de rivaroxaban se deberá retrasar 24 horas.

Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se dispone de datos sobre el momento de la colocación o retirada del catéter neuraxial en niños mientras están recibiendo Xarelto. En tales casos, interrumpa rivaroxaban y considere el uso de un anticoagulante parenteral de acción corta.

Recomendaciones posológicas antes y después de procedimientos invasivos y de intervenciones quirúrgicas

Si es necesario realizar un procedimiento invasivo o una intervención quirúrgica, se interrumpirá la administración de Xarelto 15 mg, Xarelto 20 mg por lo menos 24 horas antes de la intervención, si es posible y basándose en el criterio clínico del médico. Si la intervención no puede retrasarse, debe evaluarse el aumento del riesgo de hemorragia frente a la urgencia de la intervención.

Se debe reiniciar lo antes posible la administración de Xarelto después del procedimiento invasivo o intervención quirúrgica, siempre que la situación clínica lo permita y se haya establecido una hemostasia adecuada, una vez confirmado por el médico que trata al paciente.

Pacientes de edad avanzada

La edad avanzada puede aumentar el riesgo de hemorragia.

Reacciones dermatológicas

Se han notificado reacciones cutáneas graves, incluyendo síndrome de Stevens-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica y síndrome DRESS, asociadas con el uso de rivaroxaban durante la farmacovigilancia poscomercialización. Parece ser que los pacientes tienen más riesgo de sufrir estas reacciones al inicio del tratamiento: la aparición de la reacción ocurre en la mayoría de los casos durante las primeras semanas de tratamiento. Se debe interrumpir el tratamiento con rivaroxaban a la primera aparición de erupción cutánea grave (p.ej., extensa, intensa y/o con ampollas), o cualquier otro signo de hipersensibilidad junto con lesiones en las mucosas.

Información acerca de los excipientes

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

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

Nuevas reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Se ha evaluado la seguridad de rivaroxaban en trece estudios pivotaes de fase III (ver tabla 1). En total 69,608 pacientes adultos en diecinueve estudios fase III y 412 pacientes pediátricos en dos estudios de fase II y uno de fase III fueron expuestos a rivaroxabán.

Tabla 1: Número de pacientes estudiados, dosis total diaria y duración máxima del tratamiento en los estudios pediátricos y en adultos de fase III

Acta No. 03 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Indicación	Número de pacientes *	Dosis total diaria	Duración máxima del tratamiento
Prevención de tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla	6.097	10 mg	39 días
Prevención del TEV en pacientes encamados	3.997	10 mg	39 días
Tratamiento de TVP, EP y prevención de las recurrencias de TVP y EP	6.790	Días 1 a 21: 30 mg Día 22 en adelante: 20 mg Después de al menos 6 meses: 10 mg o 20 mg	21 meses
Tratamiento del TEV y prevención de recurrencias del TEV en recién nacidos a término y en niños menores de 18 años tras el inicio de tratamiento anticoagulante estándar	329	Dosis ajustada según el peso corporal para lograr una exposición similar a la observada en adultos tratados por TVP con 20 mg de rivaroxaban una vez al día	12 meses
Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular	7.750	20 mg	41 meses
Prevención de acontecimientos aterotrombóticos en pacientes después de padecer un síndrome coronario agudo (SCA)	10.225	5 mg ó 10 mg respectivamente, administrado conjuntamente con AAS o bien con AAS más clopidogrel o ticlopidina	31 meses
Prevención de acontecimientos aterotrombóticos en pacientes con EAC/EAP	18.244	5 mg administrado conjuntamente con AAS o bien solo 10 mg	47 meses
Indicación	Número de pacientes *	Dosis total diaria	Duración máxima del tratamiento
	3.256**	5mg administrado conjuntamente con AAS	42 meses

*Pacientes expuestos por lo menos a una dosis de rivaroxaban.

** Del estudio VOYAGER PAD

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en los pacientes que recibieron rivaroxabán fueron hemorragias (tabla 2). Las hemorragias notificadas con mayor frecuencia fueron epistaxis (4,5%) y la hemorragia del tracto gastrointestinal (3,8%).

Tabla 2: Tasas de acontecimientos de hemorragia* y anemia en los pacientes expuestos a rivaroxaban en los estudios pediátricos y en adultos de fase III finalizados



Indicación	Cualquier hemorragia	Anemia
Prevención del TEV en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla.	6,8% de los pacientes	5,9% de los pacientes
Prevención del TEV en pacientes enfermos médicamente	12,6% de los pacientes	2,1% de los pacientes
Tratamiento de TVP, EP y prevención de recurrencias	23% de los pacientes	1,6% de los pacientes
Tratamiento del TEV y prevención de recurrencias del TEV en recién nacidos a término y en niños menores de 18 años tras el inicio de tratamiento anticoagulante estándar	39,5% de los pacientes	4,6% de los pacientes
Prevención de ictus y de embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular	28 por 100 pacientes-años	2,5 por 100 pacientes-años
Prevención de acontecimientos aterotrombóticos en pacientes después de un SCA	22 por 100 pacientes-años	1,4 por 100 pacientes-años
Prevención de acontecimientos aterotrombóticos en pacientes con EAC/EAP	6,7 por 100 pacientes-años	0,15 por 100 pacientes-años**
	8,38 por 100 pacientes-años [#]	0,74 por 100 pacientes-años*** [#]

* Para todos los estudios de rivaroxaban se recopilaron, notificaron y adjudicaron todos los acontecimientos de hemorragia.

** En el estudio COMPASS existe una incidencia baja de anemia debido a que se aplicó una estrategia selectiva para la recopilación de acontecimientos adversos.

*** Se aplicó una estrategia selectiva para la recopilación de acontecimientos adversos.

Del estudio VOYAGER PAD.

Tabla de reacciones adversas

Las frecuencias de las reacciones adversas notificadas con Xarelto en pacientes adultos y pediátricos se resumen en la Tabla 3, según la clasificación por órganos y sistemas (convención MedDRA) y según las frecuencias.

Las frecuencias se definen 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 ($< 1/10.000$)

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

Tabla 3: Todas las reacciones adversas notificadas en pacientes adultos en estudios clínicos de fase III o por uso poscomercialización* y en dos estudios de fase II y uno de fase III en pacientes pediátricos



Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	No conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				
Anemia (incl. respectivos parámetros de laboratorio)	Trombocitosis (incl. recuento de plaquetas elevado) ^A , trombocitopenia			
Trastornos del sistema inmunológico				
	Reacción alérgica, dermatitis alérgica, angioedema y edema alérgico		Reacciones anafilácticas que incluyen shock anafiláctico	
Trastornos del sistema nervioso				
Mareos, cefalea	Hemorragia cerebral e intracraneal, síncope			
Trastornos oculares				
Hemorragia ocular (incl. hemorragia conjuntival)				
Trastornos cardíacos				
	Taquicardia			
Trastornos vasculares				
Hipotensión, hematoma				
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Epistaxis, hemoptisis				
Trastornos gastrointestinales				

Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	No conocida
Sangrado gingival, hemorragia del tracto gastrointestinal (incl. hemorragia rectal), dolor gastrointestinal y abdominal, dispepsia, náuseas, estreñimiento ^A , diarrea, vómitos ^A	Sequedad de boca			
Trastornos hepatobiliares				
Transaminasas elevadas	Insuficiencia hepática, bilirubina elevada, fosfatasa alcalina en sangre aumentada ^A , GGT elevada ^A	Ictericia, bilirubina conjugada elevada (con o sin elevación concomitante de ALT), colestasis, hepatitis (que incluye lesión traumática hepatocelular)		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Prurito (incl. casos raros de prurito generalizado), exantema, equimosis, hemorragia cutánea y subcutánea	Urticaria		Síndrome de Stevens-Johnson/ necrolisis epidérmica, síndrome DRESS	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				
Dolor en las extremidades ^A	Hemartrosis	Hemorragia muscular		Síndrome compartimental secundario a una hemorragia
Trastornos renales y urinarios				
Hemorragia del tracto urogenital (incl. hematuria y menorragia ^B), insuficiencia renal (incl. creatinina elevada en sangre, urea elevada en sangre)				Insuficiencia renal /insuficiencia renal aguda secundaria a una hemorragia suficiente para causar hipoperfusión
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración				

Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	No conocida
Fiebre ^A , edema periférico, disminución general de la fuerza y la energía (incl. fatiga y astenia)	Sensación de malestar (indisposición) (incl. malestar general)	Edema localizado ^A		
Exploraciones complementarias				
	LDH elevada ^A , lipasa elevada ^A , amilasa elevada ^A			
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos				
Hemorragia después de una intervención (incl. anemia postoperatoria y hemorragia de la herida), contusión, secreción de la herida ^A		Pseudoaneurisma vascular ^C		

A: observado en la prevención del TEV en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla

B: observado en el tratamiento de la TVP, EP y prevención de sus recurrencias como muy frecuente en mujeres < 55 años

C: observado como poco frecuente en la prevención de acontecimientos aterotrombóticos en pacientes que han sufrido un SCA (tras una intervención coronaria percutánea)

* Se aplicó una estrategia selectiva preespecificada para la recopilación de acontecimientos adversos. en estudios fase III seleccionados. La incidencia de reacciones adversas no aumentó y no se identificó ninguna nueva reacción adversa al medicamento tras analizar estos estudios.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Debido a su mecanismo de acción farmacológica, el uso de Xarelto puede asociarse a un incremento del riesgo de hemorragia oculta o manifiesta en cualquier tejido u órgano, que puede dar lugar a una anemia post-hemorrágica. Los signos, síntomas y gravedad (incluido un posible desenlace mortal) variarán según la localización y el grado o la extensión de la hemorragia, la anemia o ambas (“Tratamiento de la hemorragia”). En los ensayos clínicos se observaron con más frecuencia hemorragias a nivel de mucosas (p.ej. epistaxis, gingival, gastrointestinal, genito-urinaria, incluida hemorragia vaginal anormal o menstrual aumentada) y anemia en los pacientes que recibían rivaroxaban a largo plazo con respecto a los que recibían tratamiento con AVK. Por ello, además de un adecuado seguimiento clínico, las determinaciones de hemoglobina y hematocrito podrían ser útiles para detectar hemorragias ocultas y cuantificar la importancia clínica de la hemorragia manifiesta, cuando se considere apropiado. El riesgo de hemorragia puede estar aumentado en ciertos grupos de pacientes, como por ejemplo, en pacientes con hipertensión arterial grave no controlada y/o en tratamiento concomitante que afecte a la hemostasia (“Riesgo de hemorragia”). El sangrado menstrual puede ser más intenso y/o prolongarse. Las complicaciones hemorrágicas pueden presentarse como debilidad, palidez, mareos, cefalea o tumefacción inexplicada, disnea o shock de causa desconocida. En algunos casos, a consecuencia de la anemia, se han observado síntomas de isquemia cardíaca, como dolor torácico o angina de pecho. Se han notificado complicaciones conocidas, secundarias a hemorragia intensa, como el síndrome compartimental o insuficiencia renal debida a hipoperfusión. Por

Acta No. 03 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



lo tanto deberá tenerse en cuenta la posibilidad de hemorragia al evaluar el estado de cualquier paciente anticoagulado.

Población pediátrica

La evaluación de la seguridad en niños y adolescentes se basa en los datos de seguridad de dos estudios abiertos con control activo de fase II y uno de fase III realizados en pacientes pediátricos desde el nacimiento hasta una edad inferior a 18 años. Los resultados de seguridad fueron generalmente similares entre rivaroxaban y el tratamiento comparador en los diversos grupos de edad pediátricos. En general, el perfil de seguridad en los 412 niños y adolescentes tratados con rivaroxabán fue similar al observado en la población adulta y consistente en todos los subgrupos de edad, aunque la evaluación es limitada por el pequeño número de pacientes.

En los pacientes pediátricos se notificaron con mayor frecuencia, en comparación con los adultos, cefalea (muy frecuente, 16,7%), fiebre (muy frecuente, 11,7%), epistaxis (muy frecuente, 11,2%), vómitos (muy frecuente, 10,7%), taquicardia (frecuente, 1,5%), aumento de la bilirrubina (frecuente, 1,5%) y bilirrubina conjugada elevada (poco frecuente, 0,7%). De forma consistente con la población adulta, se observó menorragia en el 6,6% (frecuente) de las adolescentes después de la menarquia. La trombocitopenia observada en la experiencia poscomercialización en la población adulta fue frecuente (4,6%) en los estudios clínicos pediátricos. Las reacciones adversas al medicamento en los pacientes pediátricos fueron principalmente de gravedad leve a moderada.

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.

Nuevas interacciones:

Se desconoce el alcance de las interacciones en la población pediátrica. Los datos de interacciones que se mencionan a continuación se obtuvieron en adultos y las advertencias deben tenerse en cuenta para la población pediátrica.

Inhibidores del CYP3A4 y de la P-gp

La administración concomitante de rivaroxaban con ketoconazol (400 mg una vez al día) o ritonavir (600 mg dos veces al día) produjo un aumento de 2,6 veces / 2,5 veces del AUC media de rivaroxaban, y un aumento de 1,7 veces / 1,6 veces de la Cmax media de rivaroxaban, con aumentos significativos de los efectos farmacodinámicos, lo que puede aumentar el riesgo de hemorragia. Por lo tanto, no se recomienda el uso de Xarelto en pacientes que reciban tratamiento sistémico concomitante con antimicóticos azólicos como ketoconazol, itraconazol, voriconazol y posaconazol o con inhibidores de la proteasa del VIH. Estos principios activos son inhibidores potentes del CYP3A4 y de la P-gp.

Las sustancias activas que inhiben intensamente sólo una de las vías de eliminación de rivaroxaban, el CYP3A4 o la P-gp, pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de rivaroxaban en menor grado.

La claritromicina (500 mg dos veces al día), por ejemplo, considerada un potente inhibidor del CYP3A4 y un inhibidor moderado de la P-gp, produjo un aumento de 1,5 veces del AUC media de rivaroxaban y un aumento de 1,4 veces de la Cmax. La interacción con claritromicina es probable que no sea clínicamente relevante en la

Acta No. 03 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



mayoría de los pacientes, pero puede ser potencialmente significativa en pacientes de alto riesgo. (Pacientes con insuficiencia renal).

La eritromicina (500 mg tres veces al día), que inhibe moderadamente el CYP3A4 y la P-gp, produjo un aumento de 1,3 veces del AUC y de la Cmax medias de rivaroxaban. La interacción con eritromicina es probable que no sea clínicamente relevante en la mayoría de los pacientes, pero puede ser potencialmente significativa en pacientes de alto riesgo.

En sujetos con insuficiencia renal leve, la eritromicina (500 mg tres veces al día) produjo un aumento de 1,8 veces el AUC media de rivaroxaban y de 1,6 veces en la Cmax, comparado con sujetos con la función renal normal. En sujetos con insuficiencia renal moderada, la eritromicina produjo un aumento de 2,0 veces en el AUC media de rivaroxaban y 1,6 veces en la Cmax, comparado con sujetos con la función renal normal. El efecto de la eritromicina es aditivo al de la insuficiencia renal.

El fluconazol (400 mg una vez al día), considerado un inhibidor moderado del CYP3A4, produjo un aumento de 1,4 veces del AUC media de rivaroxaban y un aumento de 1,3 veces de la Cmax media. La interacción con fluconazol es probable que no sea clínicamente relevante en la mayoría de los pacientes, pero puede ser potencialmente significativa en pacientes de alto riesgo. (Pacientes con insuficiencia renal).

Dada la limitada información clínica disponible con dronedarona, debería evitarse la administración concomitante con rivaroxaban.

Anticoagulantes

Después de la administración combinada de enoxaparina (dosis única de 40 mg) con rivaroxabán (dosis única de 10 mg), se observó un efecto aditivo sobre la actividad anti-factor Xa, sin efectos adicionales en las pruebas de coagulación (TP, TTPa). La enoxaparina no afectó a las propiedades farmacocinéticas de rivaroxaban.

Debido al aumento del riesgo de hemorragia, se debe tener precaución si los pacientes reciben tratamiento concomitante con cualquier otro anticoagulante.

AINEs e inhibidores de la agregación plaquetaria

No se observó una prolongación clínicamente relevante del tiempo de sangrado después de la administración concomitante de rivaroxaban (15 mg) y 500 mg de naproxeno. No obstante, algunas personas pueden tener una respuesta farmacodinámica más pronunciada.

No se observó ninguna interacción farmacocinética ni farmacodinámica clínicamente significativa cuando se administró rivaroxaban concomitantemente con 500 mg de ácido acetilsalicílico.

El clopidogrel (dosis de carga de 300 mg, seguida de una dosis de mantenimiento de 75 mg) no mostró ninguna interacción farmacocinética con rivaroxaban (15 mg); sin embargo, se observó un aumento del tiempo de sangrado en un subgrupo de pacientes, que no se correlacionó con la agregación plaquetaria, las concentraciones de P-selectina o los receptores GPIIb/IIIa.

Debe tenerse precaución si los pacientes reciben tratamiento concomitante con AINEs (incluyendo ácido acetilsalicílico) e inhibidores de la agregación plaquetaria, ya que estos medicamentos aumentan, de por sí, el riesgo de hemorragia.

INSRS e IRSN

Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Al igual que con otros anticoagulantes, puede existir la posibilidad de que los pacientes tengan un mayor riesgo de hemorragia en caso de uso concomitante con INSR o IRSN debido a su efecto notificado en las plaquetas. Cuando se usaron concomitantemente en el programa clínico de rivaroxaban, en todos los grupos de tratamiento se observaron tasas numéricamente más altas de hemorragia mayor o no mayor, clínicamente relevantes.

Warfarina

Los cambios de tratamiento con warfarina (INR de 2,0 a 3,0), un antagonista de la vitamina K, a rivaroxaban (20 mg) o de rivaroxaban (20 mg) a warfarina (INR de 2,0 a 3,0) aumentaron el tiempo de protrombina/INR (Neoplastin) de forma importante (pueden observarse valores individuales del INR de hasta 12), mientras que los efectos sobre el TTPa, la inhibición de la actividad del factor Xa y el potencial de trombina endógena (PTE) fueron aditivos.

Si se desea medir los efectos farmacodinámicos de rivaroxaban durante el periodo de cambio de tratamiento, puede utilizarse la actividad anti-factor Xa, PiCT y Heptest, ya que la warfarina no afecta a estas pruebas. Al cuarto día tras la última dosis de warfarina, todas las pruebas (incluyendo TP, TTPa, inhibición de la actividad del factor Xa y PTE) reflejaron únicamente el efecto de rivaroxaban.

Si se desea medir los efectos farmacodinámicos de warfarina durante el periodo de cambio de tratamiento, se puede usar la determinación del INR en la Ctrough de rivaroxaban (24 horas después de su anterior administración), ya que rivaroxaban afecta mínimamente a esta prueba en este punto.

No se observó ninguna interacción farmacocinética entre warfarina y rivaroxaban.

Inductores del CYP3A4

La administración concomitante de rivaroxaban con rifampicina, un potente inductor del CYP3A4, produjo una disminución aproximada del 50% del AUC media de rivaroxaban, con disminuciones paralelas de sus efectos farmacodinámicos. El uso concomitante de rivaroxaban con otros inductores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital o la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*)) también puede causar una disminución de la concentración plasmática de rivaroxaban. Por tanto, la administración concomitante con inductores potentes del CYP3A4 deberá evitarse a menos que el paciente esté estrechamente monitorizado para detectar signos o síntomas de trombosis.

Otros tratamientos concomitantes

No se observó ninguna interacción farmacocinética o farmacodinámica clínicamente significativa cuando se administró rivaroxaban concomitantemente con midazolam (sustrato del CYP3A4), digoxina (sustrato de la P-gp), atorvastatina (sustrato del CYP3A4 y de la P-gp) u omeprazol (inhibidor de la bomba de protones). Rivaroxaban no inhibe ni induce ninguna isoforma mayor del CYP, como el CYP3A4.

Parámetros de laboratorio

Los parámetros de la coagulación (p. ej., TP, TTPa, HepTest) se ven afectados de la forma esperada debido al mecanismo de acción de rivaroxabán

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto versión Vr. SmPC Ver. 13 de Agosto.21 y la información para prescribir versión Vr. SmPC Ver. 13 de Agosto.21 allegados mediante radicado No. 20211188330

Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.4.1.3. LYNPARZA® 150 MG

Expediente : 20124752
Radicado : 20211188379
Fecha : 16/09/2021
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

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 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

Lynparza está indicado como monoterapia para:

- el tratamiento de pacientes adultas con cáncer metastásico de seno con mutación de la línea germinal brca 1/2 her2-negativo con ecog 0-1 que hayan sido tratadas previamente con antraciclina y taxano.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Contraindicaciones: hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Lactancia durante el tratamiento y 1 mes después de la última dosis.

Precauciones y advertencias:

Toxicidad hematológica

Se ha reportado toxicidad hematológica en pacientes tratadas 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). Las 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 ? 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

Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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% y la mayoría de eventos tuvieron un desenlace mortal. Todas las 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 las 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.

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 las 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.

Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto Doc ID-003944969 Versión 4.0 allegado mediante radicado No. 20211188379
- Información para Prescribir Clave 2-2021Lluv allegado mediante radicado No. 20211188379

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 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 está indicado como monoterapia para:

el tratamiento de pacientes adultas con cáncer metastásico de seno con mutación de la línea germinal BRCA 1/2 HER2-negativo con ECOG 0-1 que hayan sido tratadas previamente con antraciclina y taxano.

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 reparación de recombinación homóloga (línea germinal y/o somática) quienes han progresado después del tratamiento con agentes hormonales de nueva generación.

Nueva dosificación / grupo etario:

El tratamiento con Lynparza debe ser iniciado y supervisado por un médico experimentado en el uso de productos medicinales anticancerosos.

Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Detección de las mutaciones en BRCA y otras mutaciones en el gen de reparación de 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 seno (BRCA) (identificada por una prueba de línea germinal o tumoral) antes iniciar tratamiento con Lynparza.

Cáncer metastásico de seno HER2-negativo: Los pacientes deben tener confirmación de mutación de por lo menos un gen de susceptibilidad al cáncer de seno (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 seno (BRCA) (identificada por una prueba de línea germinal) antes de iniciar tratamiento con Lynparza.

Cáncer de próstata metastásico resistente a castración con mutaciones en los genes HRR (mCRPC): Los pacientes deben tener confirmación de una mutación de los genes de reparación de recombinación homóloga (HRR, por sus siglas en inglés), (bien sea usando una muestra de tejido, ctDNA obtenido de una muestra de plasma o DNA germinal obtenido de una muestra de sangre (biopsia líquida) 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 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 progreso de la enfermedad subyacente.

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.

Acta No. 03 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Consulte la Información para prescribir de bevacizumab para obtener información sobre la dosificación recomendada.

Cáncer de seno metastásico HER2-negativo: Se recomienda continuar el tratamiento hasta que ocurra progreso de la enfermedad subyacente.

Tratamiento de mantenimiento después de la primera línea de tratamiento del adenocarcinoma de páncreas metastásico: Se recomienda que el tratamiento continúe hasta que ocurra progreso de la enfermedad subyacente.

Cáncer de próstata metastásico resistente a castración con mutación en los genes HRR: Se recomienda que el tratamiento continúe hasta que ocurra progreso de la enfermedad subyacente.

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.

Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 precauciones o 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.

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

Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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.

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 pacientes con tumores sólidos tratados con monoterapia con Lynparza.

Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se han identificado las siguientes reacciones adversas 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 ^a	Muy frecuentes	Muy frecuentes
	Neutropenia ^a	Muy frecuentes	Frecuentes
	Trombocitopenia ^a	Muy frecuentes	Frecuentes
	Leucopenia ^a	Muy frecuentes	Frecuentes
Trastornos del sistema inmune	Linfopenia	Frecuentes	Infrecuentes
	Hipersensibilidad ^a	Infrecuentes	Raro
Trastornos del metabolismo y nutrición	Angioedema	Infrecuentes	-
	Disminución del apetito	Muy frecuentes	Infrecuentes
Trastornos del sistema nervioso	Mareo	Muy frecuentes	Infrecuentes
	Dolor de cabeza	Muy frecuentes	Infrecuentes
	Disgeusia	Muy frecuentes	-



MedDRA SOC	Término de MedDRA	Descriptor CIOMS/ Frecuencia general (Todos los grados de CTCAE)	Frecuencia de CTCAE grado 3 y más alto
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	Tos ^a	Muy frecuentes	Infrecuentes
	Disnea ^a	Muy frecuente	Frecuentes
Trastornos gastrointestinales	Vómito	Muy frecuentes	Frecuentes
	Diarrea	Muy frecuentes	Frecuentes
	Náuseas	Muy frecuentes	Frecuentes
	Dispepsia	Muy frecuentes	-
	Estomatitis ^a	Frecuentes	Infrecuentes
	Dolor abdominal alto	Frecuentes	Infrecuentes
Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos	Rash ^a	Frecuentes	Infrecuentes
	Dermatitis	Infrecuentes	-
	Eritema nodoso	Raro	-
Trastornos generales	Fatiga (incluyendo astenia)	Muy frecuentes	Frecuentes
Investigaciones	Aumento de la creatinina en sangre	Frecuentes	Raro
	Elevación del volumen corpuscular medio	Infrecuentes	-

^a El MSD/LMA incluye los términos preferidos de leucemia mieloide aguda, síndrome mielodisplásico y leucemia mieloide
Anemia incluye términos preferidos (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 neutrofílico 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;
: Hipersensibilidad incluye PTs de hipersensibilidad e hipersensibilidad medicamentosa;
Tos incluye PTs de tos y tos productiva;
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.
* como se observó en el contexto pos-marketing.

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 ≥ 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.

Acta No. 03 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 ≥ 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 ≥ 2 CTCAE (disminuciones) desde el nivel inicial en la hemoglobina fue de 20%, de 15% en el recuento absoluto de neutrófilos, de 5% en las plaquetas, de 30% en los linfocitos y de 20% 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 55%. 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 ≥ 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 documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que no hay un balance en eficacia y seguridad favorable para la indicación *“...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*

Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



tratamiento de primera línea con quimioterapia basada en platino”, dado que los datos de sobrevida global en el estudio pivotal POLO no indican ganancia significativa, tampoco se evidenció beneficio en calidad de vida y sí un incremento de eventos adversos de relevancia clínica. Dado que los datos de sobrevida global tienen un 70% de madurez sin evidenciar diferencia significativa ni mejoras en la calidad de vida, la Sala no recomienda la indicación solicitada para el producto Olaparib en adenocarcinoma de páncreas. El interesado debe allegar información clínica adicional que permita establecer un balance beneficio/riesgo favorable en la indicación solicitada.

3.4.1.4. LYNPARZA® 100 MG

Expediente : 20142204
Radicado : 20211188388
Fecha : 16/09/2021
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

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 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

Lynparza está indicado como monoterapia para:

- el tratamiento de pacientes adultas con cáncer metastásico de seno con mutación de la línea germinal brca 1/2 her2-negativo con ecog 0-1 que hayan sido tratadas previamente con antraciclina y taxano.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Contraindicaciones: hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Lactancia durante el tratamiento y 1 mes después de la última dosis.

Precauciones y advertencias:

Toxicidad hematológica

Se ha reportado toxicidad hematológica en pacientes tratadas con lynparza, incluyendo diagnósticos clínicos y/o hallazgos de laboratorio de anemia, neutropenia, trombocitopenia

Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



y linfopenia generalmente leve o moderada (grado 1 o 2 ctcae). Las 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 ? 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% y la mayoría de eventos tuvieron un desenlace mortal. Todas las 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 las 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.

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 las 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.

Acta No. 03 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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.

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 / grupo etario
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto Doc ID-003944969 Versión 4.0 allegado mediante radicado No. 20211188379
- Información para Prescribir Clave 2-2021Lluv allegado mediante radicado No. 20211188379

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 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 está indicado como monoterapia para:

el tratamiento de pacientes adultas con cáncer metastásico de seno con mutación de la línea germinal BRCA 1/2 HER2-negativo con ECOG 0-1 que hayan sido tratadas previamente con antraciclina y taxano.

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:

Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- 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/o somática) quienes han progresado después del tratamiento con agentes hormonales de nueva generación.

Nueva dosificación / grupo etario:

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 reparación de 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 seno (BRCA) (identificada por una prueba de línea germinal o tumoral) antes iniciar tratamiento con Lynparza.

Cáncer metastásico de seno HER2-negativo: Los pacientes deben tener confirmación de mutación de por lo menos un gen de susceptibilidad al cáncer de seno (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 seno (BRCA) (identificada por una prueba de línea germinal) antes de iniciar tratamiento con Lynparza.

Cáncer de próstata metastásico resistente a castración con mutaciones en los genes HRR (mCRPC): Los pacientes deben tener confirmación de una mutación de los genes de reparación de recombinación homóloga (HRR, por sus siglas en inglés), (bien sea usando una muestra de tejido, ctDNA obtenido de una muestra de plasma o DNA germinal obtenido de una muestra de sangre (biopsia líquida) 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 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.

Acta No. 03 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cáncer de ovario en recaída sensible a platino: Se recomienda continuar el tratamiento hasta que ocurra progreso de la enfermedad subyacente.

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.

Cáncer de seno metastásico HER2-negativo: Se recomienda continuar el tratamiento hasta que ocurra progreso de la enfermedad subyacente.

Tratamiento de mantenimiento después de la primera línea de tratamiento del adenocarcinoma de páncreas metastásico: Se recomienda que el tratamiento continúe hasta que ocurra progreso de la enfermedad subyacente.

Cáncer de próstata metastásico resistente a castración con mutación en los genes HRR: Se recomienda que el tratamiento continúe hasta que ocurra progreso de la enfermedad subyacente.

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.

Acta No. 03 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 ≤ 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 precauciones o 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 SDM/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.

Acta No. 03 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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.

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

Acta No. 03 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El perfil de seguridad se basa en datos combinados de pacientes con tumores sólidos tratados con monoterapia con Lynparza.

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 ^a	Muy frecuentes	Muy frecuentes
	Neutropenia ^a	Muy frecuentes	Frecuentes
	Trombocitopenia ^a	Muy frecuentes	Frecuentes
	Leucopenia ^a	Muy frecuentes	Frecuentes
	Linfopenia	Frecuentes	Infrecuentes
Trastornos del sistema inmune	Hipersensibilidad ^a	Infrecuentes	Raro
	Angioedema	Infrecuentes	-
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	-

Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



MedDRA SOC	Término de MedDRA	Descriptor CIOMS/ Frecuencia general (Todos los grados de CTCAE)	Frecuencia de CTCAE grado 3 y más alto
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	Tos ^a	Muy frecuentes	Infrecuentes
	Disnea ^a	Muy frecuente	Frecuentes
Trastornos gastrointestinales	Vómito	Muy frecuentes	Frecuentes
	Diarrea	Muy frecuentes	Frecuentes
	Náuseas	Muy frecuentes	Frecuentes
	Dispepsia	Muy frecuentes	-
	Estomatitis ^a	Frecuentes	Infrecuentes
Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos	Dolor abdominal alto	Frecuentes	Infrecuentes
	Rash ^a	Frecuentes	Infrecuentes
Trastornos generales	Dermatitis	Infrecuentes	-
	Eritema nodoso	Raro	-
	Fatiga (incluyendo astenia)	Muy frecuentes	Frecuentes
Investigaciones	Aumento de la creatinina en sangre	Frecuentes	Raro
	Elevación del volumen corpuscular medio	Infrecuentes	-

^a El MSD/LMA incluye los términos preferidos de leucemia mieloide aguda, síndrome mielodisplásico y leucemia mieloide
Anemia incluye términos preferidos (PTs) de anemia, anemia macrocítica, eritropenia, hematocrito disminuido hemoglobina reducida, anemia normocromica, anemia normocítica y recuento eritrocitario sanguíneo disminuido;
Neutropenia incluye PTs de agranulocitosis, neutropenia febril, neutropenia, infección neutropénica, sepsis y recuento neutrofílico 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;
: Hipersensibilidad incluye PTs de hipersensibilidad e hipersensibilidad medicamentosa;
Tos incluye PTs de tos y tos productiva;
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.
* como se observó en el contexto pos-marketing.

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.

Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 ≥ 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 ≥ 2 CTCAE (disminuciones) desde el nivel inicial en la hemoglobina fue de 20%, de 15% en el recuento absoluto de neutrófilos, de 5% en las plaquetas, de 30% en los linfocitos y de 20% 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 55%. 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 ≥ 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 documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que no hay un balance en eficacia y seguridad favorable para la indicación “...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”, dado que los

Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



datos de sobrevida global en el estudio pivotal POLO no indican ganancia significativa, tampoco se evidenció beneficio en calidad de vida y sí un incremento de eventos adversos de relevancia clínica. Dado que los datos de sobrevida global tienen un 70% de madurez sin evidenciar diferencia significativa ni mejoras en la calidad de vida, la Sala no recomienda la indicación solicitada para el producto Olaparib en adenocarcinoma de páncreas. El interesado debe allegar información clínica adicional que permita establecer un balance beneficio/riesgo favorable en la indicación solicitada.

3.4.2. Medicamentos biológicos

3.4.2.1. PASURTA 140 mg/mL

Expediente : 20155490
Radicado : 20211041565 / 20211168315
Fecha : 23/08/2021
Interesado : Novartis De Colombia S.A.

Composición: Cada mL contiene 140 mg de Erenumab

Forma farmacéutica: Solución para inyección

Indicaciones: (Del Registro)

Para profilaxis en pacientes adultos con migraña episódica (4-14 días por mes de síntomas de migraña), en quienes ha fallado el manejo no farmacológico y al menos a tres terapias farmacológicas profilácticas diferentes de eficacia reconocida, adecuadamente implementadas.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021011291 emitido mediante Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB, numeral 3.4.2.5, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto versión 2019-PSB/GLC-1094-s del 16 de enero de 2020 allegado mediante radicado No. 20211168315
- Información para Prescribir versión 2019-PSB/GLC-1094-s del 16 de enero de 2020 allegado mediante radicado No. 20211168315
- Declaración sucinta v2.3 versión 2019-PSB/GLC-1094-s del 16 de enero de 2020 allegado mediante radicado No. 20211168315

Nuevas indicaciones:

Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Pasurta está indicado para la profilaxis de la migraña en adultos con al menos 4 días de migraña al mes, que hayan presentado eficacia inadecuada o pobre tolerabilidad a por lo menos tres terapias farmacológicas profilácticas diferentes de eficacia reconocida, adecuadamente implementadas.

Nueva dosificación / grupo etario:

Posología y administración

Posología

La dosis recomendada de Pasurta es de 70 mg administrados una vez al mes.

Algunos pacientes pueden beneficiarse de una dosis de 140 mg administrada una vez al mes.

En caso de omisión de la dosis de Pasurta, administrar lo antes posible. Después, Pasurta puede administrarse mensualmente contando a partir del día en que se administró por última vez.

Poblaciones especiales

Pacientes pediátricos

No se ha estudiado la seguridad ni la efectividad de Pasurta en pacientes pediátricos.

Pacientes de edad avanzada

Los ensayos clínicos realizados con Pasurta no incluyeron un número suficiente de pacientes de más de 65 años como para poder determinar si esta población de pacientes responde al tratamiento de forma distinta que los pacientes de menor edad. No es necesario ajustar la dosis porque la farmacocinética de erenumab no se ve afectada por la edad.

Disfunción renal

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con disfunción renal leve o moderada. El análisis farmacocinético poblacional de los datos conjuntos de los ensayos clínicos efectuados con Pasurta no reveló diferencias en la farmacocinética del erenumab entre los pacientes con disfunción renal leve o moderada y los pacientes con función renal normal. No se han realizado estudios en pacientes con disfunción renal severa (filtración glomerular estimada [FGe] <30 ml/min/1,73 m²).

Disfunción hepática

No se han realizado estudios clínicos en pacientes con disfunción hepática. El erenumab, como anticuerpo monoclonal humano, no es metabolizado por las enzimas del citocromo P450 y la depuración hepática no es una vía de eliminación importante del erenumab.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No es de esperar que Pasurta afecte la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Modo de administración

Pasurta se administra por vía subcutánea.

Pasurta está pensado para que el paciente se lo autoadministre.

Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La administración debe realizarla una persona que haya aprendido a utilizar el producto. Para administrar la dosis de 140 mg, hay que administrar dos inyecciones subcutáneas consecutivas de 70 mg de Pasurta cada una o una inyección subcutánea de 140 mg.

Siga las indicaciones que figuran en las «Instrucciones de uso» donde se brindan detalles sobre la conservación, la manipulación y la administración del producto.

Instrucciones importantes de uso

Inspeccione visualmente Pasurta para cerciorarse de que no presenta partículas ni un cambio de coloración. Pasurta es una solución límpida u opalescente, incolora o ligeramente amarilla. No use el producto si la solución está turbia, tiene otro color o contiene grumos o partículas.

Administre Pasurta por vía subcutánea en el abdomen, el muslo o el brazo. Si desea usar la misma zona de inyección, elija un punto de inyección diferente del que usó en la inyección anterior. No inyecte el producto en zonas en las que la piel esté sensible, magullada, enrojecida o dura.

Las jeringas precargadas son para uso único y se han concebido para administrar todo el contenido sin que queden restos.

El capuchón gris de la aguja de la jeringa precargada contiene goma natural seca (un derivado del látex), que puede provocar reacciones alérgicas en personas sensibles al látex.

Nuevas contraindicaciones:

Pasurta está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad grave al erenumab o a cualquiera de los excipientes.

Nuevas advertencias y precauciones:

Reacciones de hipersensibilidad

Durante la experiencia posterior a la comercialización se han notificado reacciones de hipersensibilidad grave, incluidos erupción, angioedema y reacciones anafilactoides. Estas reacciones pueden ocurrir en cuestión de minutos, aunque algunas pueden suceder más de una semana después del tratamiento. Si se produce una reacción de hipersensibilidad grave o severa, se debe interrumpir la administración de Pasurta e iniciar el tratamiento adecuado.

Hipertensión

Se ha informado sobre el desarrollo de hipertensión y el empeoramiento de la hipertensión preexistente después del uso de erenumab en el entorno posterior a la comercialización. Muchos de los pacientes tenían hipertensión preexistente o factores de riesgo de hipertensión. Hubo casos que requirieron tratamiento farmacológico y, en algunos casos, hospitalización. La hipertensión puede ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento, pero se informó con mayor frecuencia dentro de los siete días posteriores a la administración de la dosis. En la mayoría de los casos, la aparición o el empeoramiento de la hipertensión se informó después de la primera dosis. Erenumab se suspendió en muchos de los casos notificados.

Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Monitoree a los pacientes tratados con erenumab para detectar hipertensión de nueva aparición o empeoramiento de la hipertensión preexistente, y considere si se justifica la interrupción de erenumab si la evaluación no logra establecer una etiología alternativa.

Estreñimiento

Durante el uso comercial se han notificado casos de estreñimiento con complicaciones graves luego del uso de Pasurta. Hubo casos que requirieron hospitalización, e incluso algunos en los que fue necesaria una intervención quirúrgica. En la mayoría de estos casos, la aparición del estreñimiento se informó después de la primera dosis de Pasurta; sin embargo, los pacientes también presentaron estreñimiento más adelante durante el tratamiento. En la mayoría de los casos notificados de estreñimiento con complicaciones graves se suspendió la administración de Pasurta. El estreñimiento fue una de las reacciones adversas más frecuentes (hasta el 3%) notificadas en los estudios clínicos [véase el apartado REACCIONES ADVERSAS].

Monitoree a los pacientes tratados con Pasurta para detectar estreñimiento severo y tratarlos según proceda clínicamente. El uso concurrente de medicamentos asociados a una disminución de la motilidad gastrointestinal puede aumentar el riesgo de estreñimiento más severo y la posibilidad de aparición de complicaciones relacionadas con el estreñimiento.

Individuos sensibles al látex

El capuchón extraíble de la jeringa precargada de Pasurta contiene látex de caucho natural seco, que puede causar reacciones alérgicas en individuos sensibles al látex.

Nuevas reacciones adversas:

Resumen del perfil toxicológico

Se agruparon los datos de dos estudios clínicos de fase III y dos estudios clínicos de fase II sobre migraña a fin de evaluar la seguridad de Pasurta en comparación con el placebo hasta 12 semanas después de haber iniciado el tratamiento.

En estos estudios hubo un total de 2656 pacientes (1613 tratados con Pasurta y 1043 con placebo). De estos, 893 sujetos recibieron la dosis de 70 mg de Pasurta y 507 sujetos recibieron la dosis de 140 mg de Pasurta.

La población total para el análisis de la seguridad que ingresó en las fases de prolongación con Pasurta sin enmascaramiento incluye 2537 pacientes (2310,3 años-paciente) que recibieron al menos una dosis de Pasurta: 2066 pacientes estuvieron expuestos durante 6 meses como mínimo y 1213 pacientes durante al menos 12 meses.

Resumen tabulado de reacciones adversas

La Tabla 1 resume todas las reacciones adversas registradas en los pacientes que recibieron Pasurta durante el período de 12 semanas comparativo con placebo de los estudios agrupados. La mayoría de las reacciones adversas fueron de naturaleza leve o moderada.

La frecuencia se basa en la categoría correspondiente del Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas (CIOMS), a saber: muy frecuente ($\geq 10\%$), frecuente ($\geq 1\%$ y $< 10\%$), infrecuente ($\geq 0,1\%$ y $< 1\%$), rara ($\geq 0,01\%$ y $< 0,1\%$) y muy rara ($< 0,01\%$).

Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 1. Reacciones adversas con Pasurta

Clase de órgano, aparato o sistema	Reacción adversa Término preferente	Categoría de frecuencia	Incidencia global en sujetos tratados con 70 mg (N = 893) n (%)	Incidencia global en sujetos tratados con 140 mg (N = 507) n (%)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Reacciones en la zona de inyección ^a	Frecuentes	50 (5,6) ^a	23 (4,5) ^a
Trastornos gastrointestinales	Estreñimiento	Frecuentes	12 (1,3)	16 (3,2)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Espasmo muscular	Frecuentes	1 (0,1)	10 (2,0)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Prurito ^b	Frecuentes	6 (0,7) ^b	9 (1,8) ^b

a Las reacciones en la zona de inyección comprenden distintos términos preferentes tales como «dolor en la zona de inyección» y «eritema en la zona de inyección».

b El prurito comprende los términos preferentes «prurito generalizado», «prurito» y «erupción pruriginosa».

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Reacciones en la zona de inyección

En el período comparativo con placebo de 12 semanas de los estudios agrupados, las reacciones más frecuentes en la zona de inyección en los sujetos que recibieron Pasurta 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 sujeto tratado con Pasurta 70 mg s.c. suspendió el tratamiento debido a erupción en la zona de inyección y ningún sujeto tratado con Pasurta 140 mg s.c. suspendió el tratamiento debido a reacciones en la zona de inyección en el período comparativo con placebo de 12 semanas de los estudios.

Estreñimiento

En el período comparativo con placebo de 12 semanas integral de los estudios, se notificaron 28 casos de estreñimiento en 1400 pacientes tratados con Pasurta. Todos los casos fueron leves o moderados. La gran mayoría de los casos (23) comenzaron en el plazo de un mes tras la primera dosis, pero algunos pacientes también presentaron estreñimiento más tarde durante el tratamiento. En la mayor parte de los casos (18), el estreñimiento se resolvió en un plazo de 3 meses. Todos los pacientes, salvo uno, continuaron con el tratamiento.



Experiencia posterior a la comercialización

Durante el uso comercial de Pasurta luego de su aprobación se han identificado las reacciones adversas que se indican a continuación. Como dichas reacciones se comunican de forma voluntaria a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de forma confiable su frecuencia, o establecer una relación causal con la exposición al medicamento.

Trastornos del sistema inmunológico: Reacciones de hipersensibilidad, incluidos erupción, angioedema y reacciones anafilactoides [véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES].

Trastornos gastrointestinales: Estreñimiento con complicaciones graves [véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES], ulceración de la mucosa oral.

Trastornos vasculares: Hipertensión [véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES].

Inmunogenia

Al igual que sucede con todas las proteínas terapéuticas, no puede descartarse la posibilidad de inmunogenia. La inmunogenia de Pasurta se evaluó mediante un inmunoanálisis para detectar la unión de anticuerpos contra el erenumab (anticuerpos anti-erenumábicos). En los pacientes cuyo suero daba positivo en el inmunoanálisis se realizó un bioanálisis in vitro para detectar anticuerpos neutralizantes.

En los 4 estudios de eficacia en la profilaxis de la migraña [20120178, 20120295, 20120296 y 20120297], la incidencia de desarrollo de anticuerpos anti-erenumábicos durante la fase de tratamiento con doble enmascaramiento fue del 6,3% (56/884) entre los sujetos que recibieron la dosis de 70 mg de Pasurta (3 de los cuales presentaban actividad neutralizante in vitro) y fue del 2,6% (13/504) entre los sujetos que recibieron la dosis de 140 mg de Pasurta (ninguno de los cuales tenía actividad neutralizante in vitro). La formación de anticuerpos anti-erenumábicos no afectó la eficacia ni la seguridad del erenumab.

La incidencia de formación de anticuerpos contra un fármaco (ACF) depende en gran medida de la sensibilidad y la especificidad del ensayo que se utilice. Por otro lado, la incidencia observada de positividad de anticuerpos (incluidos los neutralizantes) en un ensayo puede verse afectada por factores tan diversos como el método analítico, la manipulación de las muestras, el momento de la recogida de las muestras, la medicación concomitante y la enfermedad subyacente. Por estos motivos, la comparación de la incidencia de anticuerpos dirigidos contra el erenumab con la incidencia de anticuerpos dirigidos contra otros productos puede resultar engañosa.

Nuevas interacciones:

En un estudio de interacciones farmacocinéticas de Pasurta con un anticonceptivo oral combinado que se realizó sin enmascaramiento en mujeres sanas, el erenumab (en dosis únicas subcutáneas de 140 mg) no afectó la farmacocinética del anticonceptivo oral combinado a base de etinilestradiol y norgestimato.

En un estudio aleatorizado, de doble enmascaramiento y comparativo con placebo efectuado en voluntarios sanos, la administración simultánea de erenumab (en dosis únicas intravenosas de 140 mg) con sumatriptán no afectó a la presión arterial en reposo en comparación con el sumatriptán en monoterapia. Pasurta no afectó la farmacocinética del sumatriptán.

Acta No. 03 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El erenumab no es metabolizado por las enzimas del citocromo P450 y es improbable que cause alteraciones significativas en citocinas proinflamatorias capaces de afectar la expresión o la actividad de tales enzimas. Por eso mismo, no es probable que presente interacciones con medicamentos concurrentes que sean sustratos, inductores o inhibidores de las enzimas del citocromo P450.

Interferencia con pruebas diagnósticas y analíticas

No se ha estudiado la interferencia de Pasurta con pruebas diagnósticas o analíticas.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado en respuesta a los requerimientos emitidos en el Acta No. 10 de 2021, numeral 3.4.2.5., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto con la siguiente modificación en la ampliación de la indicación así:

Indicación

Para la profilaxis de migraña episódica o crónica en pacientes adultos, con al menos 4 días por mes de síntomas de migraña, en quienes ha fallado el manejo no farmacológico y al menos a tres terapias farmacológicas profilácticas diferentes de eficacia reconocida, adecuadamente implementadas

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar las modificaciones de dosificación, precauciones y advertencias, reacciones adversas, contraindicaciones y interacciones

Nueva dosificación / grupo etario:

Posología y administración

Posología

La dosis recomendada de Pasurta es de 70 mg administrados una vez al mes.

Algunos pacientes pueden beneficiarse de una dosis de 140 mg administrada una vez al mes.

En caso de omisión de la dosis de Pasurta, administrar lo antes posible. Después, Pasurta puede administrarse mensualmente contando a partir del día en que se administró por última vez.

Poblaciones especiales

Pacientes pediátricos

No se ha estudiado la seguridad ni la efectividad de Pasurta en pacientes pediátricos.

Pacientes de edad avanzada

Los ensayos clínicos realizados con Pasurta no incluyeron un número suficiente de pacientes de más de 65 años como para poder determinar si esta población de pacientes responde al tratamiento de forma distinta que los pacientes de menor edad. No es necesario ajustar la dosis porque la farmacocinética de erenumab no se ve afectada por la edad.

Disfunción renal

Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con disfunción renal leve o moderada. El análisis farmacocinético poblacional de los datos conjuntos de los ensayos clínicos efectuados con Pasurta no reveló diferencias en la farmacocinética del erenumab entre los pacientes con disfunción renal leve o moderada y los pacientes con función renal normal. No se han realizado estudios en pacientes con disfunción renal severa (filtración glomerular estimada [FGe] <30 ml/min/1,73 m²).

Disfunción hepática

No se han realizado estudios clínicos en pacientes con disfunción hepática. El erenumab, como anticuerpo monoclonal humano, no es metabolizado por las enzimas del citocromo P450 y la depuración hepática no es una vía de eliminación importante del erenumab.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No es de esperar que Pasurta afecte la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Modo de administración

Pasurta se administra por vía subcutánea.

Pasurta está pensado para que el paciente se lo autoadministre.

La administración debe realizarla una persona que haya aprendido a utilizar el producto. Para administrar la dosis de 140 mg, hay que administrar dos inyecciones subcutáneas consecutivas de 70 mg de Pasurta cada una o una inyección subcutánea de 140 mg.

Siga las indicaciones que figuran en las «Instrucciones de uso» donde se brindan detalles sobre la conservación, la manipulación y la administración del producto.

Instrucciones importantes de uso

Inspeccione visualmente Pasurta para cerciorarse de que no presenta partículas ni un cambio de coloración. Pasurta es una solución límpida u opalescente, incolora o ligeramente amarilla. No use el producto si la solución está turbia, tiene otro color o contiene grumos o partículas.

Administre Pasurta por vía subcutánea en el abdomen, el muslo o el brazo. Si desea usar la misma zona de inyección, elija un punto de inyección diferente del que usó en la inyección anterior. No inyecte el producto en zonas en las que la piel esté sensible, magullada, enrojecida o dura.

Las jeringas precargadas son para uso único y se han concebido para administrar todo el contenido sin que queden restos.

El capuchón gris de la aguja de la jeringa precargada contiene goma natural seca (un derivado del látex), que puede provocar reacciones alérgicas en personas sensibles al látex.

Nuevas contraindicaciones:

Pasurta está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad grave al erenumab o a cualquiera de los excipientes.

Nuevas advertencias y precauciones:

Acta No. 03 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones de hipersensibilidad

Durante la experiencia posterior a la comercialización se han notificado reacciones de hipersensibilidad grave, incluidos erupción, angioedema y reacciones anafilactoides. Estas reacciones pueden ocurrir en cuestión de minutos, aunque algunas pueden suceder más de una semana después del tratamiento. Si se produce una reacción de hipersensibilidad grave o severa, se debe interrumpir la administración de Pasurta e iniciar el tratamiento adecuado.

Hipertensión

Se ha informado sobre el desarrollo de hipertensión y el empeoramiento de la hipertensión preexistente después del uso de erenumab en el entorno posterior a la comercialización. Muchos de los pacientes tenían hipertensión preexistente o factores de riesgo de hipertensión. Hubo casos que requirieron tratamiento farmacológico y, en algunos casos, hospitalización. La hipertensión puede ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento, pero se informó con mayor frecuencia dentro de los siete días posteriores a la administración de la dosis. En la mayoría de los casos, la aparición o el empeoramiento de la hipertensión se informó después de la primera dosis. Erenumab se suspendió en muchos de los casos notificados.

Monitoree a los pacientes tratados con erenumab para detectar hipertensión de nueva aparición o empeoramiento de la hipertensión preexistente, y considere si se justifica la interrupción de erenumab si la evaluación no logra establecer una etiología alternativa.

Estreñimiento

Durante el uso comercial se han notificado casos de estreñimiento con complicaciones graves luego del uso de Pasurta. Hubo casos que requirieron hospitalización, e incluso algunos en los que fue necesaria una intervención quirúrgica. En la mayoría de estos casos, la aparición del estreñimiento se informó después de la primera dosis de Pasurta; sin embargo, los pacientes también presentaron estreñimiento más adelante durante el tratamiento. En la mayoría de los casos notificados de estreñimiento con complicaciones graves se suspendió la administración de Pasurta. El estreñimiento fue una de las reacciones adversas más frecuentes (hasta el 3%) notificadas en los estudios clínicos [véase el apartado REACCIONES ADVERSAS].

Monitoree a los pacientes tratados con Pasurta para detectar estreñimiento severo y tratarlos según proceda clínicamente. El uso concurrente de medicamentos asociados a una disminución de la motilidad gastrointestinal puede aumentar el riesgo de estreñimiento más severo y la posibilidad de aparición de complicaciones relacionadas con el estreñimiento.

Individuos sensibles al látex

El capuchón extraíble de la jeringa precargada de Pasurta contiene látex de caucho natural seco, que puede causar reacciones alérgicas en individuos sensibles al látex.

Nuevas reacciones adversas:

Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Resumen del perfil toxicológico

Se agruparon los datos de dos estudios clínicos de fase III y dos estudios clínicos de fase II sobre migraña a fin de evaluar la seguridad de Pasurta en comparación con el placebo hasta 12 semanas después de haber iniciado el tratamiento.

En estos estudios hubo un total de 2656 pacientes (1613 tratados con Pasurta y 1043 con placebo). De estos, 893 sujetos recibieron la dosis de 70 mg de Pasurta y 507 sujetos recibieron la dosis de 140 mg de Pasurta.

La población total para el análisis de la seguridad que ingresó en las fases de prolongación con Pasurta sin enmascaramiento incluye 2537 pacientes (2310,3 años-paciente) que recibieron al menos una dosis de Pasurta: 2066 pacientes estuvieron expuestos durante 6 meses como mínimo y 1213 pacientes durante al menos 12 meses.

Resumen tabulado de reacciones adversas

La Tabla 1 resume todas las reacciones adversas registradas en los pacientes que recibieron Pasurta durante el período de 12 semanas comparativo con placebo de los estudios agrupados. La mayoría de las reacciones adversas fueron de naturaleza leve o moderada.

La frecuencia se basa en la categoría correspondiente del Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas (CIOMS), a saber: muy frecuente ($\geq 10\%$), frecuente ($\geq 1\%$ y $< 10\%$), infrecuente ($\geq 0,1\%$ y $< 1\%$), rara ($\geq 0,01\%$ y $< 0,1\%$) y muy rara ($< 0,01\%$).

Tabla 1. Reacciones adversas con Pasurta

Clase de órgano, aparato o sistema	Reacción adversa Término preferente	Categoría de frecuencia	Incidencia global en sujetos tratados con 70 mg (N = 893) n (%)	Incidencia global en sujetos tratados con 140 mg (N = 507) n (%)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Reacciones en la zona de inyección ^a	Frecuentes	50 (5,6) ^a	23 (4,5) ^a
Trastornos gastrointestinales	Estreñimiento	Frecuentes	12 (1,3)	16 (3,2)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Espasmo muscular	Frecuentes	1 (0,1)	10 (2,0)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Prurito ^b	Frecuentes	6 (0,7) ^b	9 (1,8) ^b

Acta No. 03 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- a Las reacciones en la zona de inyección comprenden distintos términos preferentes tales como «dolor en la zona de inyección» y «eritema en la zona de inyección».
- b El prurito comprende los términos preferentes «prurito generalizado», «prurito» y «erupción pruriginosa».

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Reacciones en la zona de inyección

En el período comparativo con placebo de 12 semanas de los estudios agrupados, las reacciones más frecuentes en la zona de inyección en los sujetos que recibieron Pasurta 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 sujeto tratado con Pasurta 70 mg s.c. suspendió el tratamiento debido a erupción en la zona de inyección y ningún sujeto tratado con Pasurta 140 mg s.c. suspendió el tratamiento debido a reacciones en la zona de inyección en el período comparativo con placebo de 12 semanas de los estudios.

Estreñimiento

En el período comparativo con placebo de 12 semanas integral de los estudios, se notificaron 28 casos de estreñimiento en 1400 pacientes tratados con Pasurta. Todos los casos fueron leves o moderados. La gran mayoría de los casos (23) comenzaron en el plazo de un mes tras la primera dosis, pero algunos pacientes también presentaron estreñimiento más tarde durante el tratamiento. En la mayor parte de los casos (18), el estreñimiento se resolvió en un plazo de 3 meses. Todos los pacientes, salvo uno, continuaron con el tratamiento.

Experiencia posterior a la comercialización

Durante el uso comercial de Pasurta luego de su aprobación se han identificado las reacciones adversas que se indican a continuación. Como dichas reacciones se comunican de forma voluntaria a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de forma confiable su frecuencia, o establecer una relación causal con la exposición al medicamento.

Trastornos del sistema inmunológico: Reacciones de hipersensibilidad, incluidos erupción, angioedema y reacciones anafilactoides [véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES].

Trastornos gastrointestinales: Estreñimiento con complicaciones graves [véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES], ulceración de la mucosa oral.

Trastornos vasculares: Hipertensión [véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES].

Inmunogenia

Al igual que sucede con todas las proteínas terapéuticas, no puede descartarse la posibilidad de inmunogenia. La inmunogenia de Pasurta se evaluó mediante un inmunoanálisis para detectar la unión de anticuerpos contra el erenumab (anticuerpos anti-erenumábcicos). En los pacientes cuyo suero daba positivo en el inmunoanálisis se realizó un bioanálisis in vitro para detectar anticuerpos neutralizantes.

Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En los 4 estudios de eficacia en la profilaxis de la migraña [20120178, 20120295, 20120296 y 20120297], la incidencia de desarrollo de anticuerpos antiereumábicos durante la fase de tratamiento con doble enmascaramiento fue del 6,3% (56/884) entre los sujetos que recibieron la dosis de 70 mg de Pasurta (3 de los cuales presentaban actividad neutralizante in vitro) y fue del 2,6% (13/504) entre los sujetos que recibieron la dosis de 140 mg de Pasurta (ninguno de los cuales tenía actividad neutralizante in vitro). La formación de anticuerpos antiereumábicos no afectó la eficacia ni la seguridad del erenumab.

La incidencia de formación de anticuerpos contra un fármaco (ACF) depende en gran medida de la sensibilidad y la especificidad del ensayo que se utilice. Por otro lado, la incidencia observada de positividad de anticuerpos (incluidos los neutralizantes) en un ensayo puede verse afectada por factores tan diversos como el método analítico, la manipulación de las muestras, el momento de la recogida de las muestras, la medicación concomitante y la enfermedad subyacente. Por estos motivos, la comparación de la incidencia de anticuerpos dirigidos contra el erenumab con la incidencia de anticuerpos dirigidos contra otros productos puede resultar engañosa.

Nuevas interacciones:

En un estudio de interacciones farmacocinéticas de Pasurta con un anticonceptivo oral combinado que se realizó sin enmascaramiento en mujeres sanas, el erenumab (en dosis únicas subcutáneas de 140 mg) no afectó la farmacocinética del anticonceptivo oral combinado a base de etinilestradiol y norgestimato.

En un estudio aleatorizado, de doble enmascaramiento y comparativo con placebo efectuado en voluntarios sanos, la administración simultánea de erenumab (en dosis únicas intravenosas de 140 mg) con sumatriptán no afectó a la presión arterial en reposo en comparación con el sumatriptán en monoterapia. Pasurta no afectó la farmacocinética del sumatriptán.

El erenumab no es metabolizado por las enzimas del citocromo P450 y es improbable que cause alteraciones significativas en citocinas proinflamatorias capaces de afectar la expresión o la actividad de tales enzimas. Por eso mismo, no es probable que presente interacciones con medicamentos concurrentes que sean sustratos, inductores o inhibidores de las enzimas del citocromo P450.

Interferencia con pruebas diagnósticas y analíticas

No se ha estudiado la interferencia de Pasurta con pruebas diagnósticas o analíticas.

Finalmente, las Sala recomienda ajustar el inserto, información para prescribir y la declaración sucinta al presente concepto.

3.4.2.2. KEYTRUDA® 100mg

Expediente : 20085509
Radicado : 20201258236 / 20211173075
Fecha : 27/08/2021
Interesado : Merck Sharp & Dhome Colombia SAS

Composición: Cada vial (4 mL) contiene 100 mg de Pembrolizumab

Acta No. 03 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Melanoma

Keytruda (pembrolizumab) está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma no resecable o metastásico.

Keytruda está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma en estadio III con afectación de ganglios linfáticos que han sido sometidos a resección completa.

Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas

Keytruda, en combinación con quimioterapia con pemetrexed y platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC no escamoso, metastásico sin aberraciones genómicas tumorales de EGFR o ALK.

Keytruda, en combinación con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC escamoso metastásico.

Keytruda como monoterapia está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) metastásico, cuyos tumores expresan PD-L1 con un $\geq 50\%$ de puntuación de proporción de células tumorales (PPT), determinado por una prueba validada, sin aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK.

Keytruda como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con NSCLC avanzado, cuyos tumores expresan PD-L1 con un $\geq 1\%$ PPT, determinado mediante una prueba validada y que han recibido quimioterapia con platino. Los pacientes con aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber recibido la terapia previa para estas aberraciones antes de recibir Keytruda.

Cáncer de Cabeza y Cuello

Keytruda en combinación con platino y fluorouracilo (FU), está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma metastásico con carcinoma no resecable, de células escamosas de cabeza y cuello recurrente (HNSCC) que expresan PD-L1 [Puntuación positiva combinada (CPS) ≥ 1] determinado por una prueba validada.

Keytruda, como agente único, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con HNSCC recurrente, metastásico o no resecable y cuyos tumores expresan PD-L1 [Puntuación positiva combinada (CPS) ≥ 1] determinado por una prueba validada.

Carcinoma Urotelial

Keytruda está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico, que han recibido quimioterapia que contiene platino.

Cáncer Esofágico

Keytruda (pembrolizumab) está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer esofágico localmente avanzado recurrente o metastásico cuyos tumores expresan PD-L1 [Puntuación positiva combinada (CPS) ≥ 10] según lo determinado por una prueba validada, y que han recibido una línea de terapia sistémica previa.

Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Carcinoma de células renales

Keytruda, en combinación con axitinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de células renales avanzado (CCR).

Contraindicaciones: (Del Registro)

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones:

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

Nuevas precauciones y advertencias:

Reacciones adversas mediadas inmunológicamente

Se han presentado reacciones adversas mediadas inmunológicamente, incluyendo casos severos y fatales, en pacientes que recibieron Keytruda. Reacciones adversas inmunomediadas, pueden ocurrir luego de la discontinuación del tratamiento. En los ensayos clínicos, la mayoría de las reacciones adversas mediadas inmunológicamente fueron reversibles y fueron manejadas con interrupciones de Keytruda, administración de corticoides y/o con tratamiento de apoyo. Reacciones adversas inmunomediadas que afectan más de un sistema corporal, pueden ocurrir simultáneamente.

Cuando se sospechan reacciones adversas mediadas inmunológicamente, se debe garantizar una evaluación adecuada para confirmar la etiología o excluir otras causas. Con base en la severidad de la reacción adversa, suspender keytruda y considerar la administración de corticoides. Después de mejorar a grado 1 o menos, iniciar la disminución de corticoides y continuar la disminución gradual durante al menos 1 mes. Con base en datos limitados de los estudios clínicos en pacientes cuyas reacciones adversas relacionadas inmunológicamente no pudieron ser controladas con el uso de corticoides, puede considerarse la administración de otros inmunosupresores sistémicos. Reiniciar Keytruda si la reacción adversa permanece en grado 1 o menos después de la disminución gradual de corticoides. Si se produce otro episodio de reacción adversa severa, suspenda Keytruda permanentemente.

Neumonitis mediada inmunológicamente

Se reportó neumonitis (incluyendo los casos fatales) en pacientes que recibieron. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de neumonitis. Si se sospecha neumonitis, evaluar con imágenes radiográficas y excluir otras causas. Administrar corticoides para grado 2 o eventos mayores (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender keytruda en caso de neumonitis moderada (grado 2) y descontinuar permanentemente keytruda en neumonitis severa (grado 3), con riesgo para la vida (grado 4) o moderada recurrente (grado 2).

Colitis mediada inmunológicamente

Se ha reportado colitis en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de colitis y excluir otras causas. Administrar corticoides para los eventos grado 2 o mayores (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender keytruda en caso de colitis

Acta No. 03 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



moderada (grado 2) o colitis severa (grado 3) y discontinuar permanentemente keytruda en caso de colitis que ponga en riesgo la vida (grado 4).

Hepatitis mediada inmunológicamente

Se ha reportado hepatitis en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función hepática (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y como se indica con base en la evaluación clínica) y síntomas de hepatitis y excluir otras causas. Administrar corticoides (dosis inicial 0.5-1 mg/kg/día [para eventos grado 2] y 1-2 mg/kg/día [para eventos grado 3 o mayores] de prednisona o su equivalente, seguido de una reducción gradual de la dosis) y con base en la severidad de las elevaciones de las enzimas hepáticas, interrumpir o suspender Keytruda.

Nefritis mediada inmunológicamente

Se ha reportado nefritis en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función renal y excluir otras causas. Administrar corticoides para eventos grado 2 o mayores (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender keytruda en caso de nefritis moderada (grado 2) y discontinuar permanentemente Keytruda en caso de nefritis severa (grado 3) o que ponga en riesgo la vida (grado 4).

Endocrinopatías mediadas inmunológicamente

Se ha reportado hipofisitis en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de hipofisitis (incluyendo hipopituitarismo e insuficiencia suprarrenal secundaria) y excluir otras causas. Administrar corticoides para tratar la insuficiencia suprarrenal secundaria y hacer reemplazo hormonal según lo indicado clínicamente, suspender keytruda en caso de hipofisitis moderada (grado 2), interrumpir o suspender Keytruda en caso de hipofisitis severa (grado 3) o que ponga en riesgo la vida (grado 4).

Se ha reportado diabetes mellitus tipo 1, incluyendo cetoacidosis diabética, en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar hiperglucemia u otros signos y síntomas de diabetes. Administrar insulina para la diabetes tipo 1 y suspender keytruda en casos de hiperglucemia severa, hasta que se logre el control metabólico.

Se han reportado trastornos de la tiroides, incluyendo hipertiroidismo, hipotiroidismo y tiroiditis, en pacientes que reciben Keytruda y pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento; por tanto, se debe monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función tiroidea (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y según lo indicado en base a la evaluación clínica) y signos y síntomas clínicos de trastornos de la tiroides. El hipotiroidismo se puede manejar con terapia de reemplazo sin interrupción del tratamiento y sin corticoides. El hipertiroidismo puede manejarse sintomáticamente. Interrumpir o suspender Keytruda en caso de hipertiroidismo severo (grado 3) o que ponga en riesgo la vida (grado 4).

Se puede considerar la continuación de Keytruda en pacientes con endocrinopatía severa (grado 3) o que ponga en riesgo la vida (grado 4) que mejoran a grado 2 o menor y se controlan con reemplazo hormonal.

Reacciones cutáneas severas

En pacientes tratados con keytruda se han notificado reacciones cutáneas severas inmunomediadas. Monitorear a los pacientes por sospecha de reacciones cutáneas graves

Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



y excluir otras causas. Basándose en la severidad de la reacción adversa, suspender o discontinuar permanentemente Keytruda y administrar corticosteroides.

Se han notificado casos de síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y necrólisis epidérmica tóxica (TEN), algunos con resultado fatal, en pacientes tratados con Keytruda. Para signos o síntomas de SJS o TEN, interrumpir keytruda y dirigir al paciente a atención especializada para evaluación y tratamiento. Si se confirma SJS o TEN, discontinuar permanentemente Keytruda.

Otras reacciones adversas mediadas inmunológicamente

Las siguientes reacciones adversas adicionales mediadas inmunológicamente, clínicamente significativas, fueron reportadas en menos del 1% de los pacientes tratados con keytruda en Keynote-001, Keynote-002, Keynote-006 Y Keynote-010: uveítis, miositis, síndrome de Guillain-Barré, pancreatitis, encefalitis, sarcoidosis y síndrome miasténico/miastenia gravis (incluyendo exacerbación). En otros estudios clínicos con keytruda o en uso post-comercialización se reportó: miocarditis.

Casos de estas reacciones adversas inmunomediadas, algunas de las cuales fueron severas, han sido reportadas en estudios clínicos o en uso post-comercialización.

Reacciones adversas relacionadas con trasplante

El rechazo de trasplante de órganos sólidos ha sido reportado en el contexto post-comercialización en pacientes tratados con Keytruda. El tratamiento con Keytruda puede aumentar el riesgo de rechazo en receptores de trasplante de órganos sólidos. Considere el beneficio del tratamiento con Keytruda versus el riesgo de posible rechazo de órganos en estos pacientes.

Enfermedad aguda del injerto contra huesped (GVHD, por sus siglas en inglés), incluyendo GVHD fatal, ha sido reportado luego del tratamiento con Keytruda en pacientes con una historia de trasplante de células madre hematopoyéticas alogénicas (HSCT por sus siglas en inglés). Los pacientes que han experimentado gvhd despues del procedimiento del trasplante pueden estar en mayor riesgo de GVHD luego del tratamiento con Keytruda. Considere el beneficio del tratamiento con Keytruda vs el riesgo del posible GVHD en pacientes con una historia de HSCT alogénica.

Enzimas hepáticas elevadas cuando keytruda se administra en combinación con axitinib para RCC

Cuando Keytruda se administra con axitinib, se han informado elevaciones superiores a las esperadas de los grados 3 y 4 de ALT y AST en pacientes con RCC avanzado. Monitoree las enzimas hepáticas antes del inicio y periódicamente durante todo el tratamiento. Considere un monitoreo más frecuente de las enzimas hepáticas en comparación a cuando los medicamentos se usan en monoterapia. Siga las pautas de manejo médico para ambos medicamentos.

Aumento de la mortalidad en pacientes con mieloma múltiple cuando keytruda se agrega a un análogo de talidomida y dexametasona

En dos ensayos clínicos aleatorizados, en pacientes con mieloma múltiple, la adición de keytruda a un análogo de la talidomida más dexametasona, un uso para el cual no está indicado el anticuerpo bloqueador de PD-1 o PD-L1, dio como resultado un aumento de la mortalidad. No se recomienda el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple con un anticuerpo bloqueador de PD-1 o PD-L1 en combinación con un análogo de la talidomida más dexametasona fuera de los ensayos clínicos controlados.

Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones relacionadas con la infusión

Se han reportado reacciones de infusión severas, incluyendo hipersensibilidad y anafilaxia, en 6 (0.2%) de los 2799 pacientes que reciben keytruda En Keynote-001, Keynote-002, Keynote-006 Y Keynote-010. En caso de reacciones severas a la infusión, suspender la infusión y descontinuar permanentemente Keytruda. Los pacientes con reacción leve o moderada a la infusión pueden continuar recibiendo Keytruda con supervisión cercana; se puede considerar la premedicación con antipiréticos y antihistamínicos.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021008379 emitido mediante Acta No. 08 de 2021 SEMNNIMB, numeral 3.4.2.8, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto versión 032021b fecha revisión 18-ago-2021 allegado mediante radicado No. 20211173075
- Información para Prescribir versión 032021b fecha revisión 18-ago-2021 allegado mediante radicado No. 20211173075

Nuevas indicaciones:

Melanoma

KEYTRUDA (pembrolizumab) está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma no resecable o metastásico.

Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas

KEYTRUDA, en combinación con quimioterapia con pemetrexed y platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC no escamoso, metastásico sin aberraciones genómicas tumorales de EGFR o ALK.

KEYTRUDA, en combinación con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC escamoso, metastásico.

KEYTRUDA como monoterapia está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de pulmón de células no pequeñas (NSCLC por sus siglas en inglés) metastásico, cuyos tumores expresan PD-L1 con un $\geq 50\%$ de puntuación de proporción de células tumorales (PPT), determinado por una prueba validada, sin aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK.

KEYTRUDA como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con NSCLC avanzado, cuyos tumores expresan PD-L1 con un $\geq 1\%$ PPT, determinado mediante una prueba validada y que han recibido quimioterapia con platino. Los pacientes con aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber recibido la terapia previa para estas aberraciones antes de recibir KEYTRUDA.

Cáncer de cabeza y cuello

KEYTRUDA, en combinación con platino y fluorouracilo (FU), está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma metastásico o con carcinoma no

Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



resecable, de células escamosas de cabeza y cuello recurrente (HNSCC) que expresan PD-L1 (Puntuación positiva combinada (CPS) mayor o igual que 1) determinado por una prueba validada.

KEYTRUDA, como monoterapia, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con HNSCC recurrente, metastásico o no resecable y cuyos tumores expresan PD-L1 (Puntuación positiva combinada (CPS) mayor o igual que 1) determinado por una prueba validada.

Carcinoma Urotelial

KEYTRUDA está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico, que han recibido quimioterapia que contiene platino.

Cancer esofágico

KEYTRUDA está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer esofágico localmente avanzado recurrente o metastásico cuyos tumores expresan PD-L1 [Puntuación positiva combinada (CPS) ≥ 10] según lo determinado por una prueba validada, y que han recibido una línea de terapia sistémica previa.

KEYTRUDA, en combinación con quimioterapia a base de platino y fluoropirimidina, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de esófago o la unión gastroesofágica localmente avanzado irresecable o metastásico.

Carcinoma de células renales

KEYTRUDA, en combinación con axitinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de células renales avanzado (CCR).

Nueva dosificación:

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

Los pacientes deben ser seleccionados para recibir tratamiento con KEYTRUDA para NSCLC avanzado o metastásico, primera línea de HNSCC recurrente, metastásico o no resecable o cáncer de esófago localmente avanzado recurrente o metastásico con base en la presencia de expresión positiva de PD-L1

Dosis Recomendada

KEYTRUDA es administrado como una infusión intravenosa durante 30 minutos.

La dosis recomendada de KEYTRUDA en adultos es:

- 200 mg cada 3 semanas ó
- 400 mg cada 6 semanas.

Para el uso en combinación, ver la información para prescribir de las terapias concomitantes. Al administrar KEYTRUDA como parte de una combinación con quimioterapia intravenosa, KEYTRUDA debe administrarse primero.

Acta No. 03 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Para los pacientes con CCR tratados con KEYTRUDA en combinación con axitinib, consulte la información para prescribir con respecto a la dosis de axitinib. Cuando se usa en combinación con KEYTRUDA, se puede considerar un escalamiento de la dosis de axitinib por encima de la dosis inicial de 5 mg a intervalos de seis semanas o más.

Los pacientes deben ser tratados con KEYTRUDA hasta la progresión de la enfermedad o presencia de toxicidad inaceptable. Se han observado respuestas atípicas (es decir, un aumento inicial y transitorio en el tamaño del tumor o nuevas lesiones pequeñas dentro de los primeros meses, seguidas de contracción del tumor). Los pacientes clínicamente estables, con evidencia inicial de progresión de la enfermedad, deben permanecer en tratamiento hasta que se confirme la progresión de la enfermedad.

Para el tratamiento adyuvante de melanoma, KEYTRUDA debe ser administrado hasta por un año o hasta la recaída de la enfermedad o toxicidad inaceptable

Modificaciones de la dosis

No se recomiendan reducciones de dosis de KEYTRUDA. Suspender o discontinuar KEYTRUDA para manejar las reacciones adversas como se describe en la Tabla 1.

Tabla 1: Modificaciones de Dosis Recomendadas

Reacciones Adversas	Severidad	Modificación de la dosis
Neumonitis inmuno-mediada	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 Inmuno-mediada	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 Inmuno-mediada	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 inmuno-mediadas	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 inmuno-mediada Para las elevaciones de enzimas hepáticas en pacientes con CCR tratados con terapia de combinación, consulte las pautas 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 LSN	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	AST o ALT >5 veces LSN o bilirrubina total >3 veces 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 ≥ 1 semana	Descontinuar permanentemente
Reacciones cutáneas inmuno-mediadas o síndrome de Stevens-Johnson (SJS) o necrólisis epidérmica tóxica (TEN)	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 inmuno-mediadas	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 grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4), encefalitis, o síndrome de Guillain-Barré.	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 la Terminología Común para Eventos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer, Versión 4.0 (NCI CTCAE v.4)

* Si la dosis de los corticosteroides no puede ser reducida a ≤ 10 mg de prednisona o equivalente por día dentro de 12 semanas o la toxicidad relacionada con el tratamiento no se resuelve a Grados 0-1 dentro de 12 semanas después de la última dosis de KEYTRUDA, entonces KEYTRUDA debe discontinuarse permanentemente.

En pacientes con CCR tratados con KEYTRUDA en combinación con axitinib:

- Si la ALT o la AST se incrementan ≥ 3 veces el LSN pero < 10 veces el LSN sin bilirrubina total concurrente ≥ 2 veces el LSN, suspender tanto KEYTRUDA como axitinib hasta que estas reacciones adversas se recuperen hasta los Grados 0-1. Considerar la posibilidad de un tratamiento con corticosteroides. Considerar la reexposición del paciente con un solo medicamento o un nuevo tratamiento secuencial con ambos medicamentos después de la recuperación. Si va a haber una reexposición de axitinib, considerar la reducción de la dosis según la información de prescripción de axitinib.



- Si ALT o AST se incrementan ≥ 10 veces LSN o >3 veces LSN con bilirrubina total concurrente ≥ 2 veces LSN, discontinuar permanentemente tanto KEYTRUDA como axitinib y considerar la terapia con corticosteroides.

Preparación y administración:

- Proteger de la luz. No congelar. No agitar.
- Espere a que el vial de KEYTRUDA alcance la temperatura ambiente.
- Antes de la dilución, la solución del vial del líquido puede mantenerse sin refrigerar (temperatura de 25°C o menos) hasta por 24 horas.
- Los medicamentos parenterales deben ser inspeccionados visualmente para detectar materias particuladas y decoloración antes de la 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 medicamento diluido debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, las soluciones diluidas de la solución de KEYTRUDA se pueden conservar a temperatura ambiente por un periodo acumulativo de hasta 6 horas. Las soluciones diluidas de KEYTRUDA también se pueden conservar en refrigeración a una temperatura entre 2°C y 8°C; sin embargo, el tiempo total desde la dilución de KEYTRUDA hasta terminar la infusión no debe exceder 24 horas. Si se refrigera, permita que los viales y/o bolsas IV alcancen la temperatura ambiente antes de utilizarlas.
- Administrar la solución para infusión por vía intravenosa durante 30 minutos, utilizando una línea de infusión de baja unión a proteínas 0.2 a 5 μm , estéril, no pirogénica o adicionando un filtro.
- 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, ni la eficacia de KEYTRUDA en 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 para pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. KEYTRUDA no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia renal grave.

Insuficiencia Hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. KEYTRUDA no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave.

Nuevas reacciones adversas:

Acta No. 03 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Experiencia en los Ensayos 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 con el tratamiento reportados hasta 90 días después de la última dosis se presentaron en el 10% de los pacientes que recibieron KEYTRUDA. De estos EAS relacionados con el tratamiento, los más comunes fueron neumonitis, colitis, diarrea y pirexia.

Reacciones adversas inmunomediadas

Las reacciones adversas mediadas inmunológicamente se presentan en base a 2799 pacientes con melanoma y NSCLC. El perfil de seguridad fue generalmente similar para los pacientes con melanoma y NSCLC. La Tabla 2 presenta la incidencia de las reacciones adversas mediadas inmunológicamente de acuerdo al Grado que se produjeron en pacientes que recibieron KEYTRUDA.

Tabla 2: Reacciones Adversas 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 Adrenal	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 cruda como monoterapia (n = 909) la incidencia de hipotiroidismo puede 16.1% (todos los grados) con 0.3% de grado 3. En pacientes con HNSCC tratados con KEYTRUDA en combinación con quimioterapia de platino y 5-FU (n=276) la incidencia de hipotiroidismo fue de 15.2% todos los casos fueron grado 1 o 2.

En pacientes con NSCLC no escamoso tratados con KEYTRUDA 200 mg en combinación con permetrexed y quimioterapia basada en platino (n=405) la incidencia de nefritis fue del 1.7% (todos los grados) con 1% grado 3 y 0.5% grado 4.

Endocrinopatías: La mediana de tiempo de inicio de 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 descontinuación de KEYTRUDA en 4 pacientes (0.1%). La hipofisitis se resolvió en 7 pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición del hipertiroidismo fue de 1.4 meses (rango 1 día a 21.9 meses). La mediana de la duración fue de 2.1 meses (rango 3 días a 15.0+ meses). El hipertiroidismo provocó descontinuación de KEYTRUDA en 2 pacientes (<0.1%). El hipertiroidismo se resolvió en 71 pacientes. La mediana de tiempo

Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



hasta la aparición del hipotiroidismo fue de 3.5 meses (rango 1 día a 18.9 meses). La mediana de la duración no se alcanzó (rango 2 días a 27.7+ meses). Un paciente (<0.1%) discontinuó KEYTRUDA debido a hipotiroidismo.

Neumonitis: La mediana de tiempo hasta la aparición de neumonitis fue de 3.3 meses (rango 2 días a 19.3 meses). La mediana de la duración fue de 1.5 meses (rango 1 día a 17.2+ meses). La neumonitis condujo a la discontinuación de KEYTRUDA en 36 pacientes (1.3%). La neumonitis se resolvió en 55 pacientes.

Colitis: La mediana de tiempo hasta la aparición de colitis fue de 3.5 meses (rango 10 días a 16.2 meses). La mediana de la duración fue de 1.3 meses (rango 1 día a 8.7+ meses). La colitis condujo a discontinuación de KEYTRUDA en 15 pacientes (0.5%). La colitis se resolvió en 41 pacientes.

Hepatitis: La mediana de tiempo hasta la aparición de hepatitis fue de 1.3 meses (rango 8 días a 21.4 meses). La mediana de la duración fue de 1.8 meses (rango 8 días a 20.9+ meses). La hepatitis condujo a la discontinuación de KEYTRUDA en 6 pacientes (0.2%). La hepatitis se resolvió en 15 pacientes.

Nefritis: La mediana del tiempo hasta la aparición de la nefritis fue de 5.1 meses (rango 12 días a 12.8 meses). La mediana de duración fue de 3.3 meses (rango 12 días a 8.9+ meses). La nefritis condujo a la discontinuación de KEYTRUDA en 3 pacientes (0.1%). La nefritis se resolvió en 5 pacientes.

Otros eventos adversos

Melanoma

La tabla 3 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes con melanoma tratados con KEYTRUDA en KEYNOTE-006. Los eventos adversos más comunes (reportados en al menos el 15% de los pacientes) fueron artralgias y tos.

Tabla 3: Eventos Adversos que Ocurrieron en ≥ 10% de los Pacientes Tratados con KEYTRUDA y con una Incidencia mayor que en el Brazo de Ipilimumab (Diferencia Entre Brazo de ≥5% [Todos los Grados] o ≥2% [Grado 3]) (KEYNOTE-006)

Eventos Adversos	KEYTRUDA 10 mg/Kg cada 2 o 3 semanas n=555		Ipilimumab 3 mg/Kg cada 3 semanas n=256	
	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo				
Artralgia	18	0	10	1
Dolor de espalda	12	1	7	1
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos				
Tos	17	0	7	0
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo				
Vitiligo	11	0	2	0

* De estos eventos adversos ≥10%, ninguno fue reportado como Grado 4.

La Tabla 4 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes con melanoma tratados con KEYTRUDA a una dosis de 2 mg/Kg en KEYNOTE-002. El evento adverso más común (reportado en al menos el 20% de los pacientes) fue prurito.



Tabla 4: Eventos Adversos que Ocurren en $\geq 10\%$ de los Pacientes con Melanoma Tratados con KEYTRUDA y con una Incidencia Mayor que en el Brazo de Quimioterapia (Diferencia Entre Brazo 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 (%)	Grado 3-4* (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3-4* (%)
Trastornos Gastrointestinales				
Dolor abdominal	13	2	8	1
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo				
Prurito	25	0	8	0
Erupción	13	0	8	0
Trastornos de la Nutrición y del Metabolismo				
Hiponatremia	11	3	5	1
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo				
Artralgia	15	1	10	1

*De estos eventos adversos $\geq 10\%$, 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 también fue similar entre los pacientes previamente tratados con ipilimumab y los pacientes que no habían recibido tratamiento con ipilimumab.

Melanoma Resecado

Entre los 1019 pacientes con melanoma resecado incluidos en KEYNOTE-054, las reacciones adversas fueron generalmente similares a las que ocurrieron en pacientes con melanoma no resecable o metastásico o NSCLC.

Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas

Monoterapia

La Tabla 5 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes previamente tratados con NSCLC que recibieron KEYTRUDA en KEYNOTE-010. El evento adverso más común (reportado en al menos el 15% de los pacientes) fue tos. Los eventos adversos que ocurrieron en pacientes con NSCLC no tratado previamente que recibieron KEYTRUDA en KEYNOTE-024 fueron generalmente similares a aquellos que ocurrieron en los pacientes en KEYNOTE-010.

Tabla 5: Eventos Adversos que ocurrieron en $\geq 10\%$ de los Pacientes con NSCLC Tratados con KEYTRUDA y con una Incidencia Mayor que en el Brazo de Docetaxel (Diferencia Entre Brazo 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 ² cada 3 semanas n=309	
	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos				
Tos	19	1	14	0
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo				
Erupción	14	<1	7	0
Prurito	11	0	3	<1

* De estos eventos adversos en $\geq 10\%$, ninguno fue reportado como Grado 4.

Terapia Combinada

La tabla 6 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 20% de los pacientes tratados con KEYTRUDA, pemetrexed y quimioterapia con platino en KEYNOTE-189. Los eventos adversos que ocurrieron en pacientes con NSCLC no tratados previamente que recibieron KEYTRUDA en combinación con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel en KEYNOTE-407 fueron en general similares a los que ocurren en pacientes en KEYNOTE-189 con la excepción de alopecia (46%) y artralgia (21%).

Tabla 6: Eventos adversos que ocurrieron en $\geq 20\%$ de los pacientes que recibieron KEYTRUDA con quimioterapia con pemetrexed y quimioterapia basada en platino y con una incidencia mayor que en pacientes que recibieron placebo con quimioterapia 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* (%)	Grado 3-4 (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3-4 (%)
Trastornos Generales y Condiciones en el Sitio de Administración				
Fatiga	41	6	38	2.5
Astenia	20	6	24	3.5
Trastornos Gastrointestinales				
Diarrea	31	5	21	3.0
Trastornos Hematológicos y del Sistema Linfático				
Neutropenia	27	16	24	12
Trastornos de la Piel y Tejido Subcutáneo				
Erupción	20	1.7	11	1.5

* Clasificado por NCI CTCAE v4.03

Acta No. 03 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Otros tipos de Cáncer

Monoterapia

Los eventos adversos que ocurrieron en los pacientes con carcinoma urotelial, fueron generalmente similares a los que ocurrieron en pacientes con melanoma o NSCLC.

Terapia de combinación

Cáncer de cabeza y cuello

En pacientes con HNSCC que recibieron KEYTRUDA más quimioterapia (platino y 5-FU), las reacciones adversas que ocurrieron con una mayor severidad (grado 3-4) y con una mayor incidencia (diferencia mayor igual que 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 esofágico

En pacientes con cáncer esofágico, las reacciones adversas que ocurrieron en al menos el 20% de los pacientes y con una incidencia mayor (mayor igual que 2%) de reacciones con severidad grado 3-5 para el brazo de combinación con quimioterapia (cisplatino y 5-FU) en comparación con el brazo del plazo de quimioterapia cisplatino y 5-FU fueron: vómito (7% versus 5%), estomatitis (6% versus 3.8%), disminución en el recuento de neutrófilos (24.1% versus 17.3%) y disminución en el recuento de leucocitos (9.2% versus 4.9%).

Carcinoma de células renales

Las reacciones adversas más comunes que ocurrieron en al menos el 20% de los pacientes con CCR no tratados previamente que recibieron KEYTRUDA y axitinib en KEYNOTE-426 fueron diarrea, hipertensión, fatiga, hipotiroidismo, disminución del apetito, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, náuseas, ALT aumentada, AST aumentada, disfonía, tos y estreñimiento.

En KEYNOTE-426, se observó una incidencia mayor a la esperada de incremento de ALT (20%) e incremento de AST (13%) de grados 3 y 4 en pacientes con CCR sin tratamiento previo que recibieron KEYTRUDA en combinación con axitinib. La mediana de tiempo para el inicio del incremento de ALT fue de 2,3 meses (rango: 7 días a 19,8 meses). En pacientes con ALT ≥ 3 veces 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 sea a monoterapia con KEYTRUDA (3%) o axitinib (31%) en monoterapia o con ambos (50%). De estos pacientes, el 55% no tuvo recurrencia de ALT > 3 veces el LSN, y aquellos pacientes con recurrencia de ALT >3 veces el LSN, todos se recuperaron. No hubo eventos adversos hepáticos de Grado 5.

Experiencia post- comercialización

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.

Desórdenes oculares: Síndrome Vogt-Kayanagi-Harada.

Acta No. 03 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos del sistema inmunitario: linfohistiocitosis hemofagocítica

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 08 de 2021, numeral 3.4.2.8., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información así:

Nuevas indicaciones:

Melanoma

KEYTRUDA (pembrolizumab) está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma no resecable o metastásico.

Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas

KEYTRUDA, en combinación con quimioterapia con pemetrexed y platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC no escamoso, metastásico sin aberraciones genómicas tumorales de EGFR o ALK.

KEYTRUDA, en combinación con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC escamoso, metastásico.

KEYTRUDA como monoterapia está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de pulmón de células no pequeñas (NSCLC por sus siglas en inglés) metastásico, cuyos tumores expresan PD-L1 con un $\geq 50\%$ de puntuación de proporción de células tumorales (PPT), determinado por una prueba validada, sin aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK.

KEYTRUDA como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con NSCLC avanzado, cuyos tumores expresan PD-L1 con un $\geq 1\%$ PPT, determinado mediante una prueba validada y que han recibido quimioterapia con platino. Los pacientes con aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber recibido la terapia previa para estas aberraciones antes de recibir KEYTRUDA.

Cáncer de cabeza y cuello

KEYTRUDA, en combinación con platino y fluorouracilo (FU), está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma metastásico o con carcinoma no resecable, de células escamosas de cabeza y cuello recurrente (HNSCC) que expresan PD-L1 (Puntuación positiva combinada (CPS) mayor o igual que 1) determinado por una prueba validada.

KEYTRUDA, como monoterapia, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con HNSCC recurrente, metastásico o no resecable y cuyos tumores expresan PD-L1 (Puntuación positiva combinada (CPS) mayor o igual que 1) determinado por una prueba validada.

Carcinoma Urotelial

Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



KEYTRUDA está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico, que han recibido quimioterapia que contiene platino.

Cancer esofágico

KEYTRUDA está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer esofágico localmente avanzado recurrente o metastásico cuyos tumores expresan PD-L1 [Puntuación positiva combinada (CPS) ≥ 10] según lo determinado por una prueba validada, y que han recibido una línea de terapia sistémica previa.

Pembrolizumab (KEYTRUDA®), en combinación con quimioterapia basada en platino y fluoropirimidina, está indicado para el tratamiento de primera línea del carcinoma escamocelular de esófago o de la unión gastroesofágica localmente avanzado irresecable o metastásico en adultos cuyos tumores expresen PD-L1 con una CPS ≥ 10

Carcinoma de células renales

KEYTRUDA, en combinación con axitinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de células renales avanzado (CCR).

Carcinoma de células renales

KEYTRUDA, en combinación con axitinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de células renales avanzado (CCR).

Nueva dosificación:

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

Los pacientes deben ser seleccionados para recibir tratamiento con KEYTRUDA para NSCLC avanzado o metastásico, primera línea de HNSCC recurrente, metastásico o no resecable o cáncer de esófago localmente avanzado recurrente o metastásico con base en la presencia de expresión positiva de PD-L1

Dosis Recomendada

KEYTRUDA es administrado como una infusión intravenosa durante 30 minutos.

La dosis recomendada de KEYTRUDA en adultos es:

- 200 mg cada 3 semanas ó
- 400 mg cada 6 semanas.

Para el uso en combinación, ver la información para prescribir de las terapias concomitantes. Al administrar KEYTRUDA como parte de una combinación con quimioterapia intravenosa, KEYTRUDA debe administrarse primero.

Acta No. 03 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Para los pacientes con CCR tratados con KEYTRUDA en combinación con axitinib, consulte la información para prescribir con respecto a la dosis de axitinib. Cuando se usa en combinación con KEYTRUDA, se puede considerar un escalamiento de la dosis de axitinib por encima de la dosis inicial de 5 mg a intervalos de seis semanas o más.

Los pacientes deben ser tratados con KEYTRUDA hasta la progresión de la enfermedad o presencia de toxicidad inaceptable. Se han observado respuestas atípicas (es decir, un aumento inicial y transitorio en el tamaño del tumor o nuevas lesiones pequeñas dentro de los primeros meses, seguidas de contracción del tumor). Los pacientes clínicamente estables, con evidencia inicial de progresión de la enfermedad, deben permanecer en tratamiento hasta que se confirme la progresión de la enfermedad.

Para el tratamiento adyuvante de melanoma, KEYTRUDA debe ser administrado hasta por un año o hasta la recaída de la enfermedad o toxicidad inaceptable

Modificaciones de la dosis

No se recomiendan reducciones de dosis de KEYTRUDA. Suspender o discontinuar KEYTRUDA para manejar las reacciones adversas como se describe en la Tabla 1.

Tabla 1: Modificaciones de Dosis Recomendadas

Reacciones Adversas	Severidad	Modificación de la dosis
Neumonitis inmuno-mediada	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 Inmuno-mediada	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 Inmuno-mediada	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

Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Endocrinopatías inmuno-mediadas	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 inmuno-mediada Para las elevaciones de enzimas hepáticas en pacientes con CCR tratados con terapia de combinación, consulte las pautas 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 LSN	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	AST o ALT >5 veces LSN o bilirrubina total >3 veces 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 ≥ 1 semana	Descontinuar permanentemente
Reacciones cutáneas inmuno-mediadas o síndrome de Stevens-Johnson (SJS) o necrólisis epidérmica tóxica (TEN)	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 inmuno-mediadas	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 grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4), encefalitis, o síndrome de Guillain-Barré.	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 la Terminología Común para Eventos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer, Versión 4.0 (NCI CTCAE v.4)

*** Si la dosis de los corticosteroides no puede ser reducida a ≤ 10 mg de prednisona o equivalente por día dentro de 12 semanas o la toxicidad relacionada con el tratamiento no se resuelve a Grados 0-1 dentro de 12 semanas después de la última dosis de KEYTRUDA, entonces KEYTRUDA debe discontinuarse permanentemente.**

En pacientes con CCR tratados con KEYTRUDA en combinación con axitinib:

- Si la ALT o la AST se incrementan ≥ 3 veces el LSN pero < 10 veces el LSN sin bilirrubina total concurrente ≥ 2 veces el LSN, suspender tanto KEYTRUDA como axitinib hasta que estas reacciones adversas se recuperen hasta los Grados 0-1. Considerar la posibilidad de un tratamiento con corticosteroides. Considerar la reexposición del paciente con un solo medicamento o un nuevo tratamiento 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.

Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Si ALT o AST se incrementan ≥ 10 veces LSN o > 3 veces LSN con bilirrubina total concurrente ≥ 2 veces LSN, discontinuar permanentemente tanto KEYTRUDA como axitinib y considerar la terapia con corticosteroides.

Preparación y administración:

- Proteger de la luz. No congelar. No agitar.
- Espere a que el vial de KEYTRUDA alcance la temperatura ambiente.
- Antes de la dilución, la solución del vial del líquido puede mantenerse sin refrigerar (temperatura de 25°C o menos) hasta por 24 horas.
- Los medicamentos parenterales deben ser inspeccionados visualmente para detectar materias particuladas y decoloración antes de la 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 medicamento diluido debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, las soluciones diluidas de la solución de KEYTRUDA se pueden conservar a temperatura ambiente por un periodo acumulativo de hasta 6 horas. Las soluciones diluidas de KEYTRUDA también se pueden conservar en refrigeración a una temperatura entre 2°C y 8°C; sin embargo, el tiempo total desde la dilución de KEYTRUDA hasta terminar la infusión no debe exceder 24 horas. Si se refrigera, permita que los viales y/o bolsas IV alcancen la temperatura ambiente antes de utilizarlas.
- Administrar la solución para infusión por vía intravenosa durante 30 minutos, utilizando una línea de infusión de baja unión a proteínas 0.2 a 5 μm , estéril, no pirogénica o adicionando un filtro.
- 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, ni la eficacia de KEYTRUDA en 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 para pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. KEYTRUDA no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia renal grave.

Insuficiencia Hepática

Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. KEYTRUDA no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave.

**Nuevas reacciones adversas:
Experiencia en los Ensayos 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 con el tratamiento reportados hasta 90 días después de la última dosis se presentaron en el 10% de los pacientes que recibieron KEYTRUDA. De estos EAS relacionados con el tratamiento, los más comunes fueron neumonitis, colitis, diarrea y pirexia.

Reacciones adversas inmunomediadas

Las reacciones adversas mediadas inmunológicamente se presentan en base a 2799 pacientes con melanoma y NSCLC. El perfil de seguridad fue generalmente similar para los pacientes con melanoma y NSCLC. La Tabla 2 presenta la incidencia de las reacciones adversas mediadas inmunológicamente de acuerdo al Grado que se produjeron en pacientes que recibieron KEYTRUDA.

Tabla 2: Reacciones Adversas 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 Adrenal	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 cruda como monoterapia (n = 909) la incidencia de hipotiroidismo puede 16.1% (todos los grados) con 0.3% de grado 3. En pacientes con HNSCC tratados con KEYTRUDA en combinación con quimioterapia de platino y 5-FU (n=276) la incidencia de hipotiroidismo fue de 15.2% todos los casos fueron grado 1 o 2.

En pacientes con NSCLC no escamoso tratados con KEYTRUDA 200 mg en combinación con permetrexed y quimioterapia basada en platino (n=405) la incidencia de nefritis fue del 1.7% (todos los grados) con 1% grado 3 y 0.5% grado 4.

Endocrinopatías: La mediana de tiempo de inicio de 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

Acta No. 03 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



(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 discontinuación de KEYTRUDA en 4 pacientes (0.1%). La hipofisitis se resolvió en 7 pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición del hipertiroidismo fue de 1.4 meses (rango 1 día a 21.9 meses). La mediana de la duración fue de 2.1 meses (rango 3 días a 15.0+ meses). El hipertiroidismo provocó discontinuación de KEYTRUDA en 2 pacientes (<0.1%). El hipertiroidismo se resolvió en 71 pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición del hipotiroidismo fue de 3.5 meses (rango 1 día a 18.9 meses). La mediana de la duración no se alcanzó (rango 2 días a 27.7+ meses). Un paciente (<0.1%) discontinuó KEYTRUDA debido a hipotiroidismo.

Neumonitis: La mediana de tiempo hasta la aparición de neumonitis fue de 3.3 meses (rango 2 días a 19.3 meses). La mediana de la duración fue de 1.5 meses (rango 1 día a 17.2+ meses). La neumonitis condujo a la discontinuación de KEYTRUDA en 36 pacientes (1.3%). La neumonitis se resolvió en 55 pacientes.

Colitis: La mediana de tiempo hasta la aparición de colitis fue de 3.5 meses (rango 10 días a 16.2 meses). La mediana de la duración fue de 1.3 meses (rango 1 día a 8.7+ meses). La colitis condujo a discontinuación de KEYTRUDA en 15 pacientes (0.5%). La colitis se resolvió en 41 pacientes.

Hepatitis: La mediana de tiempo hasta la aparición de hepatitis fue de 1.3 meses (rango 8 días a 21.4 meses). La mediana de la duración fue de 1.8 meses (rango 8 días a 20.9+ meses). La hepatitis condujo a la discontinuación de KEYTRUDA en 6 pacientes (0.2%). La hepatitis se resolvió en 15 pacientes.

Nefritis: La mediana del tiempo hasta la aparición de la nefritis fue de 5.1 meses (rango 12 días a 12.8 meses). La mediana de duración fue de 3.3 meses (rango 12 días a 8.9+ meses). La nefritis condujo a la discontinuación de KEYTRUDA en 3 pacientes (0.1%). La nefritis se resolvió en 5 pacientes.

Otros eventos adversos

Melanoma

La tabla 3 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes con melanoma tratados con KEYTRUDA en KEYNOTE-006. Los eventos adversos más comunes (reportados en al menos el 15% de los pacientes) fueron artralgias y tos.

Tabla 3: Eventos Adversos que Ocurrieron en ≥ 10% de los Pacientes Tratados con KEYTRUDA y con una Incidencia mayor que en el Brazo de Ipilimumab (Diferencia Entre Brazo de ≥5% [Todos los Grados] o ≥2% [Grado 3]) (KEYNOTE-006)

Eventos Adversos	KEYTRUDA 10 mg/Kg cada 2 o 3 semanas n=555		Ipilimumab 3 mg/Kg cada 3 semanas n=256	
	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo				
Artralgia	18	0	10	1
Dolor de espalda	12	1	7	1
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos				
Tos	17	0	7	0
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo				
Vitiligo	11	0	2	0

* De estos eventos adversos ≥10%, ninguno fue reportado como Grado 4.



La Tabla 4 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes con melanoma tratados con KEYTRUDA a una dosis de 2 mg/Kg en KEYNOTE-002. El evento adverso más común (reportado en al menos el 20% de los pacientes) fue prurito.

Tabla 4: Eventos Adversos que Ocurren en $\geq 10\%$ de los Pacientes con Melanoma Tratados con KEYTRUDA y con una Incidencia Mayor que en el Brazo de Quimioterapia (Diferencia Entre Brazo 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 (%)	Grado 3-4* (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3-4* (%)
Trastornos Gastrointestinales				
Dolor abdominal	13	2	8	1
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo				
Prurito	25	0	8	0
Erupción	13	0	8	0
Trastornos de la Nutrición y del Metabolismo				
Hiponatremia	11	3	5	1
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo				
Artralgia	15	1	10	1

*De estos eventos adversos $\geq 10\%$, 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 también fue similar entre los pacientes previamente tratados con ipilimumab y los pacientes que no habían recibido tratamiento con ipilimumab.

Melanoma Resecado

Entre los 1019 pacientes con melanoma resecado incluidos en KEYNOTE-054, las reacciones adversas fueron generalmente similares a las que ocurrieron en pacientes con melanoma no resecable o metastásico o NSCLC.

Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas

Monoterapia

La Tabla 5 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes previamente tratados con NSCLC que recibieron KEYTRUDA en KEYNOTE-010. El evento adverso más común (reportado en al menos el 15% de los pacientes) fue tos. Los eventos adversos que ocurrieron en pacientes con NSCLC no tratado previamente que recibieron KEYTRUDA en KEYNOTE-024 fueron generalmente similares a aquellos que ocurrieron en los pacientes en KEYNOTE-010.



Tabla 5: Eventos Adversos que ocurrieron en $\geq 10\%$ de los Pacientes con NSCLC Tratados con KEYTRUDA y con una Incidencia Mayor que en el Brazo de Docetaxel (Diferencia Entre Brazo 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 ² cada 3 semanas n=309	
	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos				
Tos	19	1	14	0
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo				
<u>Erupción</u>	14	<1	7	0
Prurito	11	0	3	<1

* De estos eventos adversos en $\geq 10\%$, ninguno fue reportado como Grado 4.

Terapia Combinada

La tabla 6 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 20% de los pacientes tratados con KEYTRUDA, pemetrexed y quimioterapia con platino en KEYNOTE-189. Los eventos adversos que ocurrieron en pacientes con NSCLC no tratados previamente que recibieron KEYTRUDA en combinación con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel en KEYNOTE-407 fueron en general similares a los que ocurren en pacientes en KEYNOTE-189 con la excepción de alopecia (46%) y artralgia (21%).

Tabla 6: Eventos adversos que ocurrieron en $\geq 20\%$ de los pacientes que recibieron KEYTRUDA con quimioterapia con pemetrexed y quimioterapia basada en platino y con una incidencia mayor que en pacientes que recibieron placebo con quimioterapia con pemetrexed y quimioterapia basada en platino (diferencia entre los brazos $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grados 3-4]) (KEYNOTE-189)



	KEYTRUDA + Pemetrexed + Quimioterapia basada en platino n=405		Placebo + Pemetrexed + Quimioterapia basada en platino n=202	
Eventos Adversos	Todos los Grados* (%)	Grado 3-4 (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3-4 (%)
Trastornos Generales y Condiciones en el Sitio de Administración				
Fatiga	41	6	38	2.5
Astenia	20	6	24	3.5
Trastornos Gastrointestinales				
Diarrea	31	5	21	3.0
Trastornos Hematológicos y del Sistema Linfático				
Neutropenia	27	16	24	12
Trastornos de la Piel y Tejido Subcutáneo				
<u>Erupción</u>	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 carcinoma urotelial, fueron generalmente similares a los que ocurrieron en pacientes con melanoma o NSCLC.

Terapia de combinación

Cáncer de cabeza y cuello

En pacientes con HNSCC que recibieron KEYTRUDA más quimioterapia (platino y 5-FU), las reacciones adversas que ocurrieron con una mayor severidad (grado 3-4) y con una mayor incidencia (diferencia mayor igual que 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 esofágico

En pacientes con cáncer esofágico, las reacciones adversas que ocurrieron en al menos el 20% de los pacientes y con una incidencia mayor (mayor igual que 2%) de reacciones con severidad grado 3-5 para el brazo de combinación con quimioterapia (cisplatino y 5-FU) en comparación con el brazo del plazo de quimioterapia cisplatino y 5-FU fueron: vómito (7% versus 5%), estomatitis (6% versus 3.8%), disminución en el recuento de neutrófilos (24.1% versus 17.3%) y disminución en el recuento de leucocitos (9.2% versus 4.9%).

Carcinoma de células renales

Las reacciones adversas más comunes que ocurrieron en al menos el 20% de los pacientes con CCR no tratados previamente que recibieron KEYTRUDA y axitinib en

Acta No. 03 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



KEYNOTE-426 fueron diarrea, hipertensión, fatiga, hipotiroidismo, disminución del apetito, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, náuseas, ALT aumentada, AST aumentada, disfonía, tos y estreñimiento.

En **KEYNOTE-426**, se observó una incidencia mayor a la esperada de incremento de ALT (20%) e incremento de AST (13%) de grados 3 y 4 en pacientes con CCR sin tratamiento previo que recibieron **KEYTRUDA** en combinación con axitinib. La mediana de tiempo para el inicio del incremento de ALT fue de 2,3 meses (rango: 7 días a 19,8 meses). En pacientes con ALT ≥ 3 veces 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 sea a monoterapia con **KEYTRUDA** (3%) o axitinib (31%) en monoterapia o con ambos (50%). De estos pacientes, el 55% no tuvo recurrencia de ALT > 3 veces el LSN, y aquellos pacientes con recurrencia de ALT >3 veces el LSN, todos se recuperaron. No hubo eventos adversos hepáticos de Grado 5.

Experiencia post- comercialización

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.

Desórdenes oculares: Síndrome Vogt-Kayanagi-Harada.

Trastornos del sistema inmunitario: linfocitosis hemofagocítica

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

3.4.2.3. **TECENTRIQ®**

Expediente : 20145962
Radicado : 20211180842
Fecha : 07/09/2021
Interesado : Productos Roche S.A

Composición: Cada vial de 20mL contiene 1200 mg de Atezolizumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

TECENTRIQ® (Atezolizumab) está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM) localmente avanzado o metastásico que hayan recibido previamente quimioterapia. Los pacientes con mutaciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber recibido terapia previa para este tipo de mutaciones antes de recibir atezolizumab.

TECENTRIQ® (Atezolizumab), en combinación con bevacizumab, paclitaxel y carboplatino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con CPNM no epidermoide metastásico. Los pacientes con mutaciones activadoras de EGFR o mutaciones tumorales ALK+ deben haber recibido tratamiento dirigido (tratamientos

Acta No. 03 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



específicos neutralizadores de estas mutaciones comúnmente conocidos como anti-EGFR o anti ALK), si está clínicamente indicado, antes de recibir TECENTRIQ®.

TECENTRIQ® (Atezolizumab), en combinación con nab-paclitaxel, está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama triple negativo (CMTN) inoperable localmente avanzado o metastásico con tumores con una expresión de PD-L1 mayor o igual a 1 % y que no hayan recibido previamente quimioterapia para el cáncer metastásico.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Tecentriq está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al atezolizumab o a cualquiera de los excipientes

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario

Nuevas indicaciones:

- Cáncer pulmonar no microcítico

TECENTRIQ® está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM) localmente avanzado o metastásico que hayan recibido previamente quimioterapia. Los pacientes con mutaciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber recibido terapia previa para este tipo de mutaciones antes de recibir atezolizumab.

- TECENTRIQ®, en combinación con bevacizumab, paclitaxel y carboplatino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con CPNM no epidermoide metastásico. Los pacientes con mutaciones activadoras de EGFR o mutaciones tumorales ALK+ deben haber recibido tratamiento dirigido (tratamientos específicos neutralizadores de estas mutaciones comúnmente conocidos como anti-EGFR o anti ALK), si está clínicamente indicado, antes de recibir TECENTRIQ®.

- Carcinoma hepatocelular

Tecentriq en combinación con Bevacizumab, está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma hepatocelular irreseccable (CHC) que no son candidatos a otras terapias no farmacológicas y no han recibido terapia sistémica previa.

- Cáncer de mama triple negativo (CMTN)

Tecentriq, en combinación con nab-paclitaxel, está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama triple negativo (CMTN) inoperable localmente avanzado o metastásico con tumores con una expresión de PD-L1 ≥ 1 % y que no hayan recibido previamente quimioterapia para el cáncer metastásico

- Carcinoma pulmonar no microcítico incipiente

Tecentriq en monoterapia está indicado como tratamiento adyuvante después de la resección y de la quimioterapia con un derivado del platino en pacientes con carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM) cuyos tumores tengan expresión del PD-L1 en ≥ 1 % de las células tumorales (CT).

Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Nueva dosificación / grupo etario:

Instrucciones generales

Tecentriq se administrará en infusión i.v. bajo la supervisión de un profesional sanitario cualificado. No debe administrarse en inyección i.v. lenta o rápida.

No debe administrarse junto con otros medicamentos en la misma vía de infusión.

La sustitución por cualquier otro biomedicamento requiere el consentimiento del médico prescriptor.

La dosis recomendada es de 1200 mg, administrados mediante infusión i.v. cada 3 semanas. La dosis inicial de Tecentriq debe administrarse en 60 minutos. Si la primera infusión se tolera, todas las infusiones posteriores pueden administrarse en 30 minutos.

Tecentriq en monoterapia:

CPNM localmente avanzado o metastásico tratado en 2L

La dosis recomendada es de 1200 mg, administrados mediante infusión i.v. cada 3 semanas.

Tecentriq en tratamiento combinado

Para obtener información sobre el uso de Tecentriq en tratamiento combinado, consúltese también la información de prescripción completa del producto combinado. Tecentriq debe administrarse antes que el tratamiento combinado en caso de que se administre en el mismo día.

CPNM no epidermoide tratado en 1L

Tecentriq en combinación con bevacizumab, paclitaxel y carboplatino.

Durante la fase de inducción, Tecentriq se administra mediante infusión intravenosa (i.v.), y el bevacizumab, el paclitaxel y el carboplatino se administran cada 3 semanas durante cuatro o seis ciclos.

La fase de inducción va seguida de una fase de mantenimiento sin quimioterapia, en la que se administra mediante infusión i.v., y el bevacizumab se administra cada 3 semanas.

Duración del tratamiento:

Se ha de tratar a los pacientes con Tecentriq hasta la pérdida del beneficio clínico o hasta la aparición de toxicidad incontrolable.

Dosis diferidas u omitidas

Si se omite una dosis prevista de Tecentriq, se debe administrar tan pronto como sea posible. Se ajustará la pauta de administración para mantener un intervalo adecuado entre las dosis.

Modificaciones de la dosis

No se recomienda reducir la dosis de Tecentriq.

Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Modificaciones de la dosis por reacciones adversas inmunomediadas
En la tabla 1 se presentan recomendaciones respecto a reacciones adversas específicas.

Tabla 1. Modificaciones recomendadas de la dosis para reacciones adversas específicas:

Reacción adversa	Intensidad	Modificación del tratamiento
Neumonitis inmunomediada	Grado 2	Suspender transitoriamente ¹
	Grado 3 o 4	Interrumpir definitivamente
Hepatitis inmunomediada	Grado 2 (ALT o AST >3x LSN o bilirrubinemia >1,5x LSN durante más de 5-7 días)	Suspender transitoriamente ¹
	Grado 3 o 4 (ALT o AST >5,0x LSN o bilirrubinemia >3x LSN)	Interrumpir definitivamente
Colitis inmunomediada	Diarrea o colitis de grado 2	Suspender transitoriamente ¹
	Diarrea o colitis de grado 3	Suspender transitoriamente ¹ Iniciar la administración de corticosteroides i.v. y pasar a corticosteroides orales tras la mejora
	Diarrea o colitis de grado 4	Interrumpir definitivamente
Hipotiroidismo inmunomediado	Sintomático	Suspender transitoriamente ² Iniciar una terapia sustitutiva de hormona tiroidea
Hipertiroidismo inmunomediado	Sintomático	Suspender transitoriamente ² Iniciar un tratamiento antitiroideo según sea necesario
Insuficiencia suprarrenal inmunomediada	Sintomático	Suspender transitoriamente ¹
Hipofisitis inmunomediada	Grado 2 o 3	Suspender transitoriamente ¹
	Grado 4	Interrumpir definitivamente
Diabetes tipo 1 inmunomediada	Para la hiperglucemia de grado ≥ 3 (glucemia en ayunas >250 mg/dl)	Suspender transitoriamente ² Iniciar tratamiento con insulina
Meningoencefalitis inmunomediada, síndrome	Cualquier grado	Interrumpir definitivamente

Acta No. 03 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacción adversa	Intensidad	Modificación del tratamiento
miasténico/miastenia grave, síndrome de Guillain-Barré		
Pancreatitis inmunomediada	Grado 2 o 3 Elevación de las concentraciones de amilasa o lipasa en suero de grado ≥ 3 ($>2,0$ LSN)	Suspender transitoriamente ¹
	Pancreatitis de grado 4 o recurrente de cualquier grado	Interrumpir definitivamente
Miocarditis inmunomediada	Grado 2	Suspender transitoriamente
	Grado 3 o 4	Interrumpir definitivamente
Miositis inmunomediada	Grado 2	Suspender transitoriamente ¹
	Miositis recidivante de grado 4 o 3	Interrumpir definitivamente
Nefritis inmunomediada	Grado 2 (concentración de creatinina $>1,5-3,0$ veces superior a la inicial o $>1,5-3,0$ veces por encima del LSN)	Suspender transitoriamente ¹
	Grado 3 (concentración de creatinina $>3,0$ veces superior a la inicial o $>3,0-6,0$ veces por encima del LSN) o 4 (concentración de creatinina $>6,0$ veces por encima del LSN)	Interrumpir definitivamente
Reacciones relacionadas con la infusión	Grado 1 o 2	Reducir la velocidad de infusión o suspender transitoriamente el tratamiento Se puede considerar el uso de premedicación con antipiréticos y antihistamínicos para las dosis posteriores
	Grado 3 o 4	Interrumpir definitivamente
Exantema	Grado 3	Suspender transitoriamente

Reacción adversa	Intensidad	Modificación del tratamiento
	Grado 4	Interrumpir definitivamente

Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



1 Debe iniciarse un tratamiento con corticosteroides (1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente). El tratamiento con Tecentriq puede reanudarse en los pacientes con una resolución completa o parcial (grado 0 o 1) en un plazo de 12 semanas, y tras haber reducido los corticoides a ≤ 10 mg/día de prednisona oral o su equivalente.

2 El tratamiento con Tecentriq puede reanudarse cuando se hayan controlado los síntomas y el paciente esté clínicamente estable.

En otras reacciones inmunomediadas, según cuál sea el tipo y la intensidad de la reacción, deberá suspenderse transitoriamente el tratamiento con Tecentriq para las reacciones adversas inmunomediadas de grado 2 o 3 e iniciarse un tratamiento con corticosteroides (1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente). Si los síntomas mejoran hasta alcanzar un grado ≤ 1 , se reducen los corticosteroides según esté indicado clínicamente. El tratamiento con Tecentriq puede reanudarse si el evento mejora hasta llegar a un grado ≤ 1 en un plazo de 12 semanas y los corticosteroides se han reducido a ≤ 10 mg al día de prednisona oral o su equivalente.

El tratamiento con Tecentriq deberá interrumpirse de manera definitiva en las reacciones adversas de grado 4 o cuando no sea posible reducir la dosis de corticosteroides al equivalente de ≤ 10 mg de prednisona al día en un plazo de 12 semanas después del inicio.

Pautas posológicas especiales

Uso en pediatría

No se han determinado la seguridad ni la eficacia de Tecentriq en menores de 18 años.

Uso en geriatría

Según un análisis farmacocinético poblacional, no es preciso ajustar la dosis de Tecentriq en pacientes de 65 y más años de edad.

Insuficiencia renal

Según un análisis farmacocinético poblacional, no es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

Según un análisis farmacocinético poblacional, no es preciso ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. No se dispone de datos sobre pacientes con insuficiencia hepática o grave.

Tecentriq en monoterapia CPNM incipiente, CPNM metastásico tratado en 1L

Se seleccionará a los pacientes para el tratamiento teniendo en cuenta la expresión de PD-L1 en el tumor, confirmada mediante una prueba validada

CPNM incipiente

Se debe tratar a los pacientes con Tecentriq durante 1 año, salvo en caso de progresión del cáncer o de toxicidad inaceptable.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado, en relación con el estudio IMpower010, debe allegar:

Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- **Datos más maduros del desenlace de supervivencia libre de enfermedad "DFS", incluyendo resultados discriminados de la respuesta según la expresión PDL1 >1 y PDL1 >50 y según el estadio de la enfermedad.**
- **Resultados más maduros que incluyan sobrevida global, a fin de evaluar el balance beneficio/riesgo, dado que hasta la fecha no existe diferencia significativa entre los grupos de tratamiento.**
- **Datos comparativos sobre el efecto en calidad de vida del producto de la referencia versus el comparador.**

Adicionalmente, la Sala solicita al interesado retirar la alusión a la indicación ***"Tecentriq en combinación con Bevacizumab, está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma hepatocelular irreseccable (CHC) que no son candidatos a otras terapias no farmacológicas y no han recibido terapia sistémica previa"***, dado que este proceso está en trámite.

3.4.2.4. KEYTRUDA® 100mg

Expediente : 20085509
Radicado : 20211188752
Fecha : 17/09/2021
Interesado : Merck Sharp & Dhome Colombia SAS

Composición: Cada vial (4 mL) contiene 100 mg de Pembrolizumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Melanoma

Keytruda (pembrolizumab) está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma no reseccable o metastásico.

Keytruda está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma en estadio III con afectación de ganglios linfáticos que han sido sometidos a resección completa.

Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas

Keytruda, en combinación con quimioterapia con pemetrexed y platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC no escamoso, metastásico sin aberraciones genómicas tumorales de EGFR o ALK.

Keytruda, en combinación con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC escamoso metastásico.

Keytruda como monoterapia está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) metastásico, cuyos tumores expresan PD-L1 con un ?50% de puntuación de proporción de células tumorales (PPT), determinado por una prueba validada, sin aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK.

Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Keytruda como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con NSCLC avanzado, cuyos tumores expresan PD-L1 con un $\geq 1\%$ PPT, determinado mediante una prueba validada y que han recibido quimioterapia con platino. Los pacientes con aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber recibido la terapia previa para estas aberraciones antes de recibir Keytruda.

Cáncer de Cabeza y Cuello

Keytruda en combinación con platino y fluorouracilo (FU), está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma metastásico con carcinoma no resecable, de células escamosas de cabeza y cuello recurrente (HNSCC) que expresan PD-L1 [Puntuación positiva combinada (CPS) ≥ 1] determinado por una prueba validada.

Keytruda, como agente único, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con HNSCC recurrente, metastásico o no resecable y cuyos tumores expresan PD-L1 [Puntuación positiva combinada (CPS) ≥ 1] determinado por una prueba validada.

Carcinoma Urotelial

Keytruda está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico, que han recibido quimioterapia que contiene platino.

Cáncer Esofágico

Keytruda (pembrolizumab) está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer esofágico localmente avanzado recurrente o metastásico cuyos tumores expresan PD-L1 [Puntuación positiva combinada (CPS) ≥ 10] según lo determinado por una prueba validada, y que han recibido una línea de terapia sistémica previa.

Carcinoma de células renales

Keytruda, en combinación con axitinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de células renales avanzado (CCR).

Contraindicaciones: (Del Registro)

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones:

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

Nuevas precauciones y advertencias:

Reacciones adversas mediadas inmunológicamente

Se han presentado reacciones adversas mediadas inmunológicamente, incluyendo casos severos y fatales, en pacientes que recibieron Keytruda. Reacciones adversas inmunomediadas, pueden ocurrir luego de la discontinuación del tratamiento. En los ensayos clínicos, la mayoría de las reacciones adversas mediadas inmunológicamente fueron reversibles y fueron manejadas con interrupciones de Keytruda, administración de corticoides y/o con tratamiento de apoyo. Reacciones adversas inmunomediadas que afectan mas de un sistema corporal, pueden ocurrir simultáneamente.

Acta No. 03 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cuando se sospechan reacciones adversas mediadas inmunológicamente, se debe garantizar una evaluación adecuada para confirmar la etiología o excluir otras causas. Con base en la severidad de la reacción adversa, suspender keytruda y considerar la administración de corticoides. Después de mejorar a grado 1 o menos, iniciar la disminución de corticoides y continuar la disminución gradual durante al menos 1 mes. Con base en datos limitados de los estudios clínicos en pacientes cuyas reacciones adversas relacionadas inmunológicamente no pudieron ser controladas con el uso de corticoides, puede considerarse la administración de otros inmunosupresores sistémicos. Reiniciar Keytruda si la reacción adversa permanece en grado 1 o menos después de la disminución gradual de corticoides. Si se produce otro episodio de reacción adversa severa, suspenda Keytruda permanentemente.

Neumonitis mediada inmunológicamente

Se reportó neumonitis (incluyendo los casos fatales) en pacientes que recibieron. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de neumonitis. Si se sospecha neumonitis, evaluar con imágenes radiográficas y excluir otras causas. Administrar corticoides para grado 2 o eventos mayores (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender keytruda en caso de neumonitis moderada (grado 2) y discontinuar permanentemente keytruda en neumonitis severa (grado 3), con riesgo para la vida (grado 4) o moderada recurrente (grado 2).

Colitis mediada inmunológicamente

Se ha reportado colitis en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de colitis y excluir otras causas. Administrar corticoides para los eventos grado 2 o mayores (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender keytruda en caso de colitis moderada (grado 2) o colitis severa (grado 3) y discontinuar permanentemente keytruda en caso de colitis que ponga en riesgo la vida (grado 4).

Hepatitis mediada inmunológicamente

Se ha reportado hepatitis en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función hepática (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y como se indica con base en la evaluación clínica) y síntomas de hepatitis y excluir otras causas. Administrar corticoides (dosis inicial 0.5-1 mg/kg/día [para eventos grado 2] y 1-2 mg/kg/día [para eventos grado 3 o mayores] de prednisona o su equivalente, seguido de una reducción gradual de la dosis) y con base en la severidad de las elevaciones de las enzimas hepáticas, interrumpir o suspender Keytruda.

Nefritis mediada inmunológicamente

Se ha reportado nefritis en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función renal y excluir otras causas. Administrar corticoides para eventos grado 2 o mayores (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender keytruda en caso de nefritis moderada (grado 2) y discontinuar permanentemente Keytruda en caso de nefritis severa (grado 3) o que ponga en riesgo la vida (grado 4).

Endocrinopatías mediadas inmunológicamente

Se ha reportado hipofisitis en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de hipofisitis (incluyendo hipopituitarismo e insuficiencia

Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



suprarrenal secundaria) y excluir otras causas. Administrar corticoides para tratar la insuficiencia suprarrenal secundaria y hacer reemplazo hormonal según lo indicado clínicamente, suspender keytruda en caso de hipofisitis moderada (grado 2), interrumpir o suspender Keytruda en caso de hipofisitis severa (grado 3) o que ponga en riesgo la vida (grado 4).

Se ha reportado diabetes mellitus tipo 1, incluyendo cetoacidosis diabética, en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar hiperglucemia u otros signos y síntomas de diabetes. Administrar insulina para la diabetes tipo 1 y suspender keytruda en casos de hiperglucemia severa, hasta que se logre el control metabólico.

Se han reportado trastornos de la tiroides, incluyendo hipertiroidismo, hipotiroidismo y tiroiditis, en pacientes que reciben Keytruda y pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento; por tanto, se debe monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función tiroidea (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y según lo indicado en base a la evaluación clínica) y signos y síntomas clínicos de trastornos de la tiroides. El hipotiroidismo se puede manejar con terapia de reemplazo sin interrupción del tratamiento y sin corticoides. El hipertiroidismo puede manejarse sintomáticamente. Interrumpir o suspender Keytruda en caso de hipertiroidismo severo (grado 3) o que ponga en riesgo la vida (grado 4).

Se puede considerar la continuación de Keytruda en pacientes con endocrinopatía severa (grado 3) o que ponga en riesgo la vida (grado 4) que mejoran a grado 2 o menor y se controlan con reemplazo hormonal.

Reacciones cutáneas severas

En pacientes tratados con keytruda se han notificado reacciones cutáneas severas inmunomediadas. Monitorear a los pacientes por sospecha de reacciones cutáneas graves y excluir otras causas. Basándose en la severidad de la reacción adversa, suspender o discontinuar permanentemente Keytruda y administrar corticosteroides.

Se han notificado casos de síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y necrólisis epidérmica tóxica (TEN), algunos con resultado fatal, en pacientes tratados con Keytruda. Para signos o síntomas de SJS o TEN, interrumpir keytruda y dirigir al paciente a atención especializada para evaluación y tratamiento. Si se confirma SJS o TEN, discontinuar permanentemente Keytruda.

Otras reacciones adversas mediadas inmunológicamente

Las siguientes reacciones adversas adicionales mediadas inmunológicamente, clínicamente significativas, fueron reportadas en menos del 1% de los pacientes tratados con keytruda en Keynote-001, Keynote-002, Keynote-006 Y Keynote-010: uveítis, miositis, síndrome de Guillain-Barré, pancreatitis, encefalitis, sarcoidosis y síndrome miasténico/miastenia gravis (incluyendo exacerbación). En otros estudios clínicos con keytruda o en uso post-comercialización se reportó: miocarditis.

Casos de estas reacciones adversas inmunomediadas, algunas de las cuales fueron severas, han sido reportadas en estudios clínicos o en uso post-comercialización.

Reacciones adversas relacionadas con trasplante

El rechazo de trasplante de órganos sólidos ha sido reportado en el contexto post-comercialización en pacientes tratados con Keytruda. El tratamiento con Keytruda puede aumentar el riesgo de rechazo en receptores de trasplante de órganos sólidos. Considere

Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



el beneficio del tratamiento con Keytruda versus el riesgo de posible rechazo de órganos en estos pacientes.

Enfermedad aguda del injerto contra huesped (GVHD, por sus siglas en inglés), incluyendo GVHD fatal, ha sido reportado luego del tratamiento con Keytruda en pacientes con una historia de trasplante de células madre hematopoyéticas alogénicas (HSCT por sus siglas en inglés). Los pacientes que han experimentado gvhd después del procedimiento del trasplante pueden estar en mayor riesgo de GVHD luego del tratamiento con Keytruda. Considere el beneficio del tratamiento con Keytruda vs el riesgo del posible GVHD en pacientes con una historia de HSCT alogénica.

Enzimas hepáticas elevadas cuando keytruda se administra en combinación con axitinib para RCC

Cuando Keytruda se administra con axitinib, se han informado elevaciones superiores a las esperadas de los grados 3 y 4 de ALT y AST en pacientes con RCC avanzado. Monitoree las enzimas hepáticas antes del inicio y periódicamente durante todo el tratamiento. Considere un monitoreo más frecuente de las enzimas hepáticas en comparación a cuando los medicamentos se usan en monoterapia. Siga las pautas de manejo médico para ambos medicamentos.

Aumento de la mortalidad en pacientes con mieloma múltiple cuando keytruda se agrega a un análogo de talidomida y dexametasona

En dos ensayos clínicos aleatorizados, en pacientes con mieloma múltiple, la adición de keytruda a un análogo de la talidomida más dexametasona, un uso para el cual no está indicado el anticuerpo bloqueador de PD-1 o PD-L1, dio como resultado un aumento de la mortalidad. No se recomienda el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple con un anticuerpo bloqueador de PD-1 o PD-L1 en combinación con un análogo de la talidomida más dexametasona fuera de los ensayos clínicos controlados.

Reacciones relacionadas con la infusión

Se han reportado reacciones de infusión severas, incluyendo hipersensibilidad y anafilaxia, en 6 (0.2%) de los 2799 pacientes que reciben keytruda En Keynote-001, Keynote-002, Keynote-006 Y Keynote-010. En caso de reacciones severas a la infusión, suspender la infusión y discontinuar permanentemente Keytruda. Los pacientes con reacción leve o moderada a la infusión pueden continuar recibiendo Keytruda con supervisión cercana; se puede considerar la premedicación con antipiréticos y antihistamínicos.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / gupo etario
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto versión 082021 fecha de revisión 01 de septiembre de 2021 allegado mediante radicado No. 20211188752
- Información para Prescribir versión 082021 fecha de revisión 01 de septiembre de 2021 allegado mediante radicado No. 20211188752

Nuevas indicaciones

Melanoma

KEYTRUDA (pembrolizumab) está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma no resecable o metastásico.

Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



KEYTRUDA está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma estadio III con afectación de ganglios linfáticos que han sido sometidos a resección completa.

Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas

KEYTRUDA, en combinación con quimioterapia con pemetrexed y platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC no escamoso, metastásico sin aberraciones genómicas tumorales de EGFR o ALK.

KEYTRUDA, en combinación con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC escamoso metastásico.

KEYTRUDA como monoterapia está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) metastásico, cuyos tumores expresan PD-L1 con un $\geq 50\%$ de puntuación de proporción de células tumorales (PPT), determinado por una prueba validada, sin aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK.

KEYTRUDA como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con NSCLC avanzado, cuyos tumores expresan PD-L1 con un $\geq 1\%$ PPT, determinado mediante una prueba validada y que han recibido quimioterapia con platino. Los pacientes con aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber recibido la terapia previa para estas aberraciones antes de recibir KEYTRUDA.

Cáncer de Cabeza y Cuello

KEYTRUDA, en combinación con platino y fluorouracilo (FU), está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma metastásico o con carcinoma no resecable, de células escamosas de cabeza y cuello recurrente (HNSCC) que expresan PD-L1 [Puntuación positiva combinada (CPS) ≥ 1] determinado por una prueba validada.

KEYTRUDA, como monoterapia, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con HNSCC recurrente, metastásico o no resecable y cuyos tumores expresan PD-L1 [Puntuación positiva combinada (CPS) ≥ 1] determinado por una prueba validada.

Carcinoma Urotelial

KEYTRUDA está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico, que han recibido quimioterapia que contiene platino.

Cáncer Esofágico

KEYTRUDA está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer esofágico localmente avanzado recurrente o metastásico cuyos tumores expresan PD-L1 [Puntuación positiva combinada (CPS) ≥ 10] según lo determinado por una prueba validada, y que han recibido una línea de terapia sistémica previa.

Carcinoma de células renales

KEYTRUDA, en combinación con axitinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de células renales avanzado (CCR).

Cáncer de Mama Triple Negativo

KEYTRUDA está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama triple negativo (TNBC por sus siglas en inglés, triple-negative breast cancer) en estadio temprano de alto riesgo en combinación con quimioterapia como tratamiento neoadyuvante y luego continuado como monoterapia como tratamiento adyuvante después de cirugía.

Nueva dosificación / gupo etario:

Acta No. 03 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



General Selección de Pacientes

Para el tratamiento como agente único de Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas, Carcinoma de Células Escamosas de Cabeza y Cuello o Cáncer Esofágico Los pacientes deben ser seleccionados para recibir tratamiento con KEYTRUDA para NSCLC avanzado o metastásico, primera línea de HNSCC recurrente, metastásico o no resecable o cáncer de esófago localmente avanzado recurrente o metastásico con base en la presencia de expresión positiva de PD-L1.

Dosis Recomendada

KEYTRUDA es administrado como una infusión intravenosa durante 30 minutos. La dosis recomendada de KEYTRUDA en adultos es:

- 200 mg cada 3 semanas ó
- 400 mg cada 6 semanas

Para el uso en combinación, ver la información para prescribir de las terapias concomitantes. Al administrar KEYTRUDA como parte de una combinación con quimioterapia intravenosa, KEYTRUDA debe administrarse primero.

Para los pacientes con CCR tratados con KEYTRUDA en combinación con axitinib, consulte la información para prescribir con respecto a la dosis de axitinib. Cuando se usa en combinación con KEYTRUDA, puede considerarse el escalamiento de la dosis de axitinib por encima de la dosis inicial de 5 mg a intervalos de seis semanas o más.

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.

Para el tratamiento neoadyuvante y adyuvante del TNBC en estadio temprano de alto riesgo, los pacientes deben ser tratados con KEYTRUDA neoadyuvante en combinación con quimioterapia durante 8 dosis de 200 mg cada 3 semanas o 4 dosis de 400 mg cada 6 semanas o hasta progresión de la enfermedad que impida la cirugía definitiva o toxicidad inaceptable, seguido por tratamiento adyuvante con KEYTRUDA como monoterapia con 9 dosis de 200 mg cada 3 semanas o 5 dosis de 400 mg cada 6 semanas o hasta recurrencia de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Los pacientes que experimenten progresión de la enfermedad que impida la cirugía definitiva o con toxicidad inaceptable relacionada con KEYTRUDA como tratamiento neoadyuvante en combinación con quimioterapia no deben recibir monoterapia con KEYTRUDA como tratamiento adyuvante.

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

Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones Adversas	Severidad	Modificación de la dosis
Neumonitis inmunomediada	Moderada (Grado 2)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4) o moderada recurrente (Grado 2)	Descontinuar permanentemente
Colitis Inmunomediada	Moderada o grave (Grados 2 o 3)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Que amenaza la vida (Grado 4) o grave recurrente (Grado 3)	Descontinuar permanentemente
Nefritis Inmunomediada	Moderada (Grado 2)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4)	Descontinuar permanentemente
Endocrinopatías inmunomediadas	Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1* Para pacientes con endocrinopatía grave (Grado 3) o que amenaza la vida (Grado 4) que mejora a Grado 2 o menor y es controlada con reemplazo hormonal, puede considerarse la continuación de KEYTRUDA.
Hepatitis inmunomediada Para las elevaciones de enzimas hepáticas en pacientes con CCR tratados	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*

Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



con terapia de combinación, 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 $\geq 50\%$ 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 amenazar 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 descontinuarse permanentemente.

En pacientes con CCR tratados con KEYTRUDA en combinación con axitinib:

- Si la ALT o la AST se incrementan ≥ 3 veces el LSN pero < 10 veces el LSN sin bilirrubina total concurrente ≥ 2 veces el LSN, suspender tanto KEYTRUDA como axitinib hasta que estas reacciones adversas se recuperen hasta los Grados 0-1. Considerar la posibilidad de un tratamiento con corticosteroides. Considerar la reexposición del paciente con uno solo de los medicamentos o una reexposición secuencial con ambos medicamentos después de la recuperación. Si va a haber una reexposición de axitinib, considerar la reducción de la dosis según la información de prescripción de axitinib.
- Si ALT o AST se incrementan ≥ 10 veces el LSN o > 3 veces el LSN con una bilirrubina total concurrente ≥ 2 veces el LSN, descontinuar permanentemente tanto KEYTRUDA como axitinib y considerar la terapia con corticosteroides.

Preparación y administración:

- Proteger de la luz. No congelar. No agitar.
- Espere a que el vial de KEYTRUDA alcance la temperatura ambiente.
- Antes de la dilución, la solución del vial del líquido puede mantenerse sin refrigerar (a temperatura de 25° C o menor) hasta por 24 horas.
- Los medicamentos parenterales deben ser inspeccionados visualmente para detectar partículas extrañas y decoloración antes de su administración. KEYTRUDA es una solución transparente a ligeramente opalescente, incolora a ligeramente amarilla. Desechar el vial si se observan partículas.
- Retirar el volumen requerido hasta 4 mL (100 mg) de KEYTRUDA y transferir a una bolsa intravenosa que contenga cloruro de sodio al 0.9% o glucosa (dextrosa) al 5%, para preparar una solución diluida con una concentración final que oscile de 1 a 10 mg/mL. Mezclar la solución diluida invirtiendo suavemente.
- No congelar la solución para infusión.

Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- 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 moderada o grave.

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

Acta No. 03 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



melanoma y NSCLC. La Tabla 2 presenta la incidencia de las reacciones adversas inmunomediadas de acuerdo al Grado que ocurrieron en pacientes que recibieron KEYTRUDA.

Tabla 2: Reacciones Adversas Inmunomediadas

Reacción Adversa	KEYTRUDA 2 mg/Kg cada 3 semanas o 10 mg/Kg cada 2 o 3 semanas n=2799				
	Todos los grados (%)	Grado 2 (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Grado 5 (%)
Hipotiroidismo*	8.5	6.2	0.1	0	0
Hipertiroidismo	3.4	0.8	0.1	0	0
Neumonitis	3.4	1.3	0.9	0.3	0.1
Colitis	1.7	0.4	1.1	<0.1	0
Insuficiencia Suprarrenal	0.8	0.3	0.3	<0.1	0
Hepatitis	0.7	0.1	0.4	<0.1	0
Hipofisitis	0.6	0.2	0.3	<0.1	0
Nefritis†	0.3	0.1	0.1	<0.1	0
Diabetes Mellitus Tipo 1	0.2	<0.1	0.1	0.1	0

* En estudios individuales de pacientes con HNSCC tratados con KEYTRUDA como monoterapia (n=909) la incidencia de hipotiroidismo fue de 16.1% (todos los Grados) con 0.3% de Grado 3. En pacientes con HNSCC tratados con KEYTRUDA en combinación con quimioterapia de platino y 5-FU (n=276), la incidencia de hipotiroidismo fue de 15.2%, todos los casos fueron Grado 1 o 2.

† En pacientes con NSCLC no escamoso tratados con KEYTRUDA 200 mg en combinación con pemetrexed y quimioterapia basada en platino (n = 405) la incidencia de nefritis fue del 1.7% (todos los grados) con 1.0% Grado 3 y 0.5% Grado 4.

Endocrinopatías: La mediana de tiempo de inicio de la insuficiencia suprarrenal fue de 5.3 meses (rango 26 días a 16.6 meses). No se alcanzó la mediana de la duración (rango 4 días a 1.9+ años).

La insuficiencia suprarrenal llevó a la discontinuación de KEYTRUDA en 1 (<0.1%) paciente. La insuficiencia suprarrenal se resolvió en 5 pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición de la hipofisitis fue de 3.7 meses (rango 1 día a 11.9 meses). La mediana de la duración fue de 4.7 meses (rango 8+ días a 12.7 + meses). La hipofisitis condujo a la discontinuación de KEYTRUDA en 4 pacientes (0.1%). La hipofisitis se resolvió en 7 pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición del hipertiroidismo fue de 1.4 meses (rango 1 día a 21.9 meses). La mediana de la duración fue de 2.1 meses (rango 3 días a 15.0+ meses). El hipertiroidismo provocó discontinuación de KEYTRUDA en 2 pacientes (<0.1%). El hipertiroidismo se resolvió en 71 pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición del hipotiroidismo fue de 3.5 meses (rango 1 día a 18.9 meses). La mediana de la duración no se alcanzó (rango 2 días a 27.7+ meses). Un paciente (<0.1%) discontinuó KEYTRUDA debido a hipotiroidismo.

Neumonitis: La mediana de tiempo hasta la aparición de neumonitis fue de 3.3 meses (rango 2 días a 19.3 meses). La mediana de la duración fue de 1.5 meses (rango 1 día a 17.2+ meses). La neumonitis condujo a la discontinuación de KEYTRUDA en 36 pacientes (1.3%). La neumonitis se resolvió en 55 pacientes.

Colitis: La mediana de tiempo hasta la aparición de colitis fue de 3.5 meses (rango 10 días a 16.2 meses). La mediana de la duración fue de 1.3 meses (rango 1 día a 8.7+ meses). La colitis condujo a la discontinuación de KEYTRUDA en 15 pacientes (0.5%). La colitis se resolvió en 41 pacientes.

Hepatitis: La mediana de tiempo hasta la aparición de hepatitis fue de 1.3 meses (rango 8 días a 21.4 meses). La mediana de la duración fue de 1.8 meses (rango 8 días a 20.9+ meses). La hepatitis condujo a la discontinuación de KEYTRUDA en 6 pacientes (0.2%). La hepatitis se resolvió en 15 pacientes.

Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Nefritis: La mediana del tiempo hasta la aparición de la nefritis fue de 5.1 meses (rango 12 días a 12.8 meses). La mediana de duración fue de 3.3 meses (rango 12 días a 8.9+ meses). La nefritis condujo a la discontinuación de KEYTRUDA en 3 pacientes (0.1%). La nefritis se resolvió en 5 pacientes.

Otros eventos adversos

Melanoma

La tabla 3 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes con melanoma tratados con KEYTRUDA en KEYNOTE-006. Los eventos adversos más comunes (reportados en al menos el 15% de los pacientes) fueron artralgias y tos.

Tabla 3: Eventos Adversos que Ocurrieron en $\geq 10\%$ de los Pacientes Tratados con KEYTRUDA y con una Incidencia Mayor que en el Brazo de Ipilimumab (Diferencia Entre Brazos de $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grado 3]) (KEYNOTE-006)

Eventos Adversos	KEYTRUDA 10 mg/Kg cada 2 o 3 semanas n=555		Ipilimumab 3 mg/Kg cada 3 semanas n=256	
	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo				
Artralgia	18	0	10	1
Dolor de espalda	12	1	7	1
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos				
Tos	17	0	7	0
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo				
Vitiligo	11	0	2	0

* De estos eventos adversos en $\geq 10\%$, ninguno fue reportado como Grado 4.

La Tabla 4 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes con melanoma tratados con KEYTRUDA a una dosis de 2 mg/Kg en KEYNOTE-002. El evento adverso más común (reportado en al menos el 20% de los pacientes) fue prurito.

Tabla 4: Eventos Adversos que Ocurren en $\geq 10\%$ de los Pacientes con Melanoma Tratados con KEYTRUDA y con una Incidencia Mayor que en el Brazo de Quimioterapia (Diferencia Entre Brazos de $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grados 3-4]) (KEYNOTE-002)



Eventos Adversos	KEYTRUDA 2 mg/Kg cada 3 semanas n=178		Quimioterapia n=171	
	Todos los Grados (%)	Grado 3-4* (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3-4* (%)
Trastornos Gastrointestinales				
Dolor abdominal	13	2	8	1
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo				
Prurito	25	0	8	0
Erupción	13	0	8	0
Trastornos de la Nutrición y del Metabolismo				
Hiponatremia	11	3	5	1
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo				
Artralgia	15	1	10	1

* De estos eventos adversos en $\geq 10\%$, 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 5 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes con NSCLC previamente tratados que recibieron KEYTRUDA en KEYNOTE-010. El evento adverso más común (reportado en al menos el 15% de los pacientes) fue tos. Los eventos adversos que ocurrieron en pacientes con NSCLC no tratado previamente que recibieron KEYTRUDA en KEYNOTE-024 fueron generalmente similares a aquellos que ocurrieron en los pacientes en KEYNOTE-010.

Tabla 5: Eventos Adversos que Ocurrieron en $\geq 10\%$ de los Pacientes con NSCLC Tratados con KEYTRUDA y con una Incidencia Mayor que en el Brazo de Docetaxel (Diferencia Entre Brazos de $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grado 3]) (KEYNOTE-010)

Evento Adverso	KEYTRUDA 2 o 10 mg/Kg cada 3 semanas n=682		Docetaxel 75 mg/m ² cada 3 semanas n=309	
	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos				
Tos	19	1	14	0
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo				
Erupción	14	<1	7	0
Prurito	11	0	3	<1

* De estos eventos adversos en $\geq 10\%$, ninguno fue reportado como Grado 4.

Terapia Combinada

Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La tabla 6 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 20% de los pacientes tratados con KEYTRUDA, pemetrexed y quimioterapia con platino en KEYNOTE-189. Los eventos adversos que ocurrieron en pacientes con NSCLC no tratados previamente que recibieron KEYTRUDA en combinación con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel en KEYNOTE-407 fueron en general similares a los que ocurrieron en pacientes en KEYNOTE-189 con la excepción de alopecia (46%) y artralgia (21%).

Tabla 6: Eventos Adversos que Ocurrieron en $\geq 20\%$ de los Pacientes que Recibieron KEYTRUDA con Pemetrexed y Quimioterapia basada en Platino y con una Incidencia Mayor que en Pacientes que Recibieron Placebo con Pemetrexed y Quimioterapia basada en y Platino (Diferencia Entre los Brazos $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grados 3-4]) (KEYNOTE-189)

Eventos Adversos	KEYTRUDA + Pemetrexed + Quimioterapia basada en platino n=405		Placebo + Pemetrexed + Quimioterapia basada en platino n=202	
	Todos los Grados* (%)	Grado 3-4 (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3-4 (%)
Trastornos Generales y Condiciones en el Sitio de Administración				
Fatiga	41	6	38	2.5
Astenia	20	6	24	3.5
Trastornos Gastrointestinales				
Diarrea	31	5	21	3.0
Trastornos Hematológicos y del Sistema Linfático				
Neutropenia	27	16	24	12
Trastornos de la Piel y Tejido Subcutáneo				
Erupción	20	1.7	11	1.5

* Clasificado por NCI CTCAE v4.03

Otros tipos de Cáncer

Monoterapia

Los eventos adversos que ocurrieron en los pacientes con HNSCC, carcinoma urotelial o cáncer esofágico fueron generalmente similares a los que ocurrieron en pacientes con melanoma o NSCLC.

Terapia de Combinación

Cáncer de Cabeza y Cuello

En pacientes con HNSCC que recibieron KEYTRUDA más quimioterapia (platino y 5-FU), las reacciones adversas que ocurrieron con una mayor severidad (Grado 3-4) y con una mayor incidencia (diferencia $\geq 2\%$) 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%).

Carcinoma de Células Renales

Las reacciones adversas más comunes que ocurrieron en al menos el 20% de los pacientes con CCR no tratados previamente que recibieron KEYTRUDA y axitinib en KEYNOTE-426 fueron diarrea, hipertensión, fatiga, hipotiroidismo, disminución del apetito, síndrome de eritrodisestesia palmoplantar, náuseas, ALT aumentada, AST aumentada, disfonía, tos y estreñimiento.

En KEYNOTE-426, se observó una incidencia mayor a la esperada de incremento de ALT (20%) e incremento de AST (13%) de Grados 3 y 4 en pacientes con CCR sin tratamiento previo que recibieron KEYTRUDA en combinación con axitinib. La mediana de tiempo para

Acta No. 03 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



el inicio del incremento de ALT fue de 2.3 meses (rango: 7 días a 19.8 meses). En pacientes con ALT ≥ 3 veces el LSN (Grados 2-4, n= 116), la elevación de ALT se resolvió a Grados 0-1 en el 94%. El cincuenta y nueve por ciento de los pacientes con aumento de ALT recibieron corticosteroides sistémicos. De los pacientes que se recuperaron, 92 (84%) fueron expuestos nuevamente ya sea a monoterapia con KEYTRUDA (3%) o axitinib (31%) o con ambos (50%). De estos pacientes, el 55% no tuvo recurrencia de ALT >3 veces el LSN, y de aquellos pacientes con recurrencia de ALT >3 veces el LSN, todos se recuperaron. No hubo eventos adversos hepáticos de Grado 5.

Cáncer de Mama Triple Negativo

KEYNOTE 522: Estudio controlado de tratamiento neoadyuvante y adyuvante de pacientes con TNBC en estadio temprano de alto riesgo

En pacientes con TNBC en estadio temprano de alto riesgo que reciben KEYTRUDA en combinación con quimioterapia (carboplatino y paclitaxel seguido por doxorubicina o epirrubicina y ciclofosfamida), administrado como tratamiento neoadyuvante y continuado como tratamiento adyuvante en monoterapia, las reacciones adversas que ocurrieron en al menos el 20% de pacientes y con una incidencia más alta ($\geq 5\%$ de diferencia) en comparación con los pacientes con TNBC que recibieron placebo en combinación con quimioterapia (carboplatino y paclitaxel seguido por doxorubicina o epirrubicina y ciclofosfamida), administrado como tratamiento neoadyuvante y continuado solo como tratamiento adyuvante fueron diarrea (41% versus 34%), erupción (30% versus 24%), pirexia (28% versus 19%) y disminución del apetito (23% versus 17%). De estas reacciones adversas, los eventos de Grado 3-4 fueron diarrea (3.2% versus 1.8%), erupción (1.8% versus 0.3%), pirexia (1.3% versus 0.3%) y disminución del apetito (0.9% versus 0.3%).

Experiencia postcomercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la aprobación de KEYTRUDA. Debido a que estas reacciones se reportan voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar con fiabilidad su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: artritis

Trastornos oculares: Síndrome Vogt-Koyanagi-Harada

Trastornos del sistema inmune: linfocitosis hemofagocítica

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado presenta como soporte clínico fundamental el estudio KEYNOTE-522 con respecto al cual la Sala solicita al interesado:

- **Justificar la no inclusión de un brazo en el que al tratamiento estándar se adicione pembrolizumab como parte del tratamiento neoadyuvante y un brazo en el que se adicione como parte del tratamiento adyuvante en mujeres con cáncer de mama triple negativo, lo que podría evidenciar la necesidad de adicionar pembrolizumab en las dos etapas, o si la adición de pembrolizumab en una de las dos etapas sería suficiente para el beneficio de las pacientes, evitando una parte de la exposición a los efectos adversos.**
- **Evaluar el sesgo de desgaste dado por la tasa de abandono relacionada con efectos adversos que fue mayor en el grupo que recibió pembrolizumab.**
- **Explicar el hecho de no encontrar diferencias en la calidad de vida cuando se encontraron diferencias en eventos adversos serios con 43.6% versus 28.5%**

Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- **Presentar resultados con mayor tiempo de seguimiento del estudio KEYNOTE-522.**

**3.4.2.5. VERZENIO 50MG
VERZENIO 100MG
VERZENIO 150MG**

Expediente : 20187782 / 20188001 / 20187776
Radicado : 20211188661 / 20211188665 / 20211188671
Fecha : 17/09/2021
Interesado : Eli Lilly Interamerica, Inc.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 50 mg de Abemaciclib
Cada tableta recubierta contiene 100 mg de Abemaciclib
Cada tableta recubierta contiene 150 mg de Abemaciclib

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: (Del Registro)

- En combinación con fulvestrant para el tratamiento de mujeres con cáncer de mama avanzado o metastásico positivo para receptores hormonales (hr+), negativo para el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (her2-), con progresión de la enfermedad después de la terapia endocrina.
- en combinación con un inhibidor de aromatasa como tratamiento inicial de base endocrina, para el tratamiento de mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado o metastásico positivo para receptores hormonales (hr+) y negativo para el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (her2-).

Contraindicaciones: (Del Registro)

Contraindicaciones:

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

Precauciones y advertencias:

Diarrea

Ocurrió diarrea en 81% de los pacientes que recibieron verzenio más un inhibidor de aromatasa en monarch 3, en 86% de los pacientes que recibieron verzenio más fulvestrant en monarch 2, y en 90% de los pacientes que recibieron verzenio solo en monarch 1.

Ocurrió diarrea grado 3 en 9% de los pacientes que recibieron verzenio más un inhibidor de aromatasa en monarch 3, en 13% de los pacientes que recibieron verzenio más fulvestrant en monarch 2, y en 20% de los pacientes que recibieron verzenio solo en monarch 1. Se han asociado episodios de diarrea con deshidratación e infección.

La incidencia de diarrea fue mayor durante el primer mes de administración de verzenio. En monarch 3, la mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición del primer evento de diarrea fue de 8 días, y la mediana de la duración de la diarrea para los grados 2 y 3 fue de 11 y 8 días, respectivamente. En monarch 2, la mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición del primer evento de diarrea fue de 6 días, y la mediana de la duración de la diarrea para los grados 2 y 3 fue de 9 y 6 días, respectivamente. En monarch 3, 19% de los pacientes con diarrea tuvieron que omitir una toma y 13% requirieron de reducción de la dosis. En monarch 2, 22% de los pacientes con diarrea tuvieron que omitir una toma

Acta No. 03 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



y 22% requirieron una reducción de la dosis. El tiempo transcurrido entre el inicio y la resolución de la diarrea fue similar en monarch 3, monarch 2, y monarch 1.

Se debe indicar a los pacientes que al primer signo de evacuaciones sueltas deberán iniciar terapia antidiarreica, como loperamida, incrementar los líquidos orales y notificar a su profesional médico a fin de recibir instrucciones adicionales y un seguimiento apropiado. En el caso de diarrea grado 3 o 4, o diarrea que requiera de hospitalización, se debe suspender verzenio hasta que la toxicidad se resuelva a grado ≤ 1 , y entonces reanudar la administración de verzenio a la siguiente dosis más baja.

Neutropenia

Ocurrió neutropenia en 41% de los pacientes que recibieron verzenio más un inhibidor de aromatasa en monarch 3, en 46% de los pacientes que recibieron verzenio más fulvestrant en monarch 2, y en 37% de los pacientes que recibieron verzenio solo en monarch 1. Ocurrió un descenso grado ≥ 3 en el recuento de neutrófilos (con base en los hallazgos de laboratorio) en 22% de los pacientes que recibieron verzenio más un inhibidor de aromatasa en monarch 3, en 32% de los pacientes que recibieron verzenio más fulvestrant en monarch 2, y en 27% de los pacientes que recibieron verzenio en monarch 1. En monarch 3, la mediana del tiempo transcurrido hasta el primer episodio de neutropenia grado ≥ 3 fue de 33 días, y en monarch 2 y monarch 1 fue de 29 días. La mediana de duración de la neutropenia grado ≥ 3 en monarch 3 fue de 11 días, y de 15 días en monarch 2 y monarch 1 (ver sección reacciones adversas).

Vigile los recuentos sanguíneos completos antes del comienzo de la terapia con verzenio, cada dos semanas durante los primeros dos meses, mensualmente durante los siguientes dos meses, y cuando estén clínicamente indicadas. Se recomienda interrumpir la administración, reducir la dosis o demorar el inicio de los ciclos de tratamiento en los pacientes que desarrollan neutropenia grado 3 o 4.

Se ha reportado neutropenia febril en $<1\%$ de los pacientes expuestos a verzenio en los estudios monarch. Se observaron dos muertes debido a sepsis neutropénica en monarch 2. Se debe informar a los pacientes que reporten de inmediato cualquier episodio de fiebre a su médico.

Enfermedad pulmonar intersticial (ild, por sus siglas en inglés) /neumonitis

Se puede presentar ild/neumonitis grave, potencialmente mortal o fatal en los pacientes tratados con verzenio y otros inhibidores de la cdk4/6. En los ensayos clínicos (monarch 1, monarch 2 y monarch 3), el 3,3% de los pacientes tratados con verzenio tenían ild/neumonitis de cualquier grado, 0,6% tenían de grado 3 o 4, y el 0,4% tuvieron resultados fatales. Se han observado casos adicionales de ild/neumonitis durante el periodo de post-comercialización, en los que se notificaron fatalidades.

Supervise a los pacientes para los síntomas pulmonares indicativos de ild/neumonitis. Los síntomas pueden incluir hipoxia, tos, disnea o infiltrados intersticiales en los exámenes radiológicos. Se deben excluir las causas infecciosas, neoplásicas y de otro tipo para estos síntomas por medio de investigaciones apropiadas.

Se recomienda suspender o reducir la dosis en los pacientes que desarrollen ild/neumonitis persistente o recurrente de grado 2. Discontinuar de forma permanente el tratamiento con verzenio en todos los pacientes con grado 3 o 4 de ild o neumonitis.

Hepatotoxicidad

En monarch 3 se reportaron incrementos de grado ≥ 3 en alt (6% versus 2%) y ast (3% versus 1%) en los brazos de verzenio y de placebo, respectivamente. En monarch 2

Acta No. 03 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



se reportaron incrementos de grado ≥ 3 en alt (4% versus 2%) y ast (2% versus 3%) en los brazos de verzenio y de placebo, respectivamente.

En monarch 3, en el caso de los pacientes que recibieron verzenio más un inhibidor de aromatasa con incremento de grado ≥ 3 en alt, la mediana del tiempo transcurrido para su inicio fue de 61 días, y la mediana del tiempo transcurrido hasta su resolución a un grado < 3 fue de 14 días. En monarch 2, en el caso de los pacientes que recibieron verzenio más fulvestrant con incremento de grado ≥ 3 en alt, la mediana del tiempo transcurrido para su inicio fue de 57 días, y la mediana del tiempo transcurrido hasta su resolución a un grado < 3 fue de 14 días. En monarch 3, en el caso de los pacientes que recibieron verzenio más un inhibidor de aromatasa con incremento de grado ≥ 3 en ast, la mediana del tiempo transcurrido para su inicio fue de 71 días, y la mediana del tiempo transcurrido hasta su resolución fue de 15 días. En monarch 2, en el caso de los pacientes que recibieron verzenio más fulvestrant con incremento de grado ≥ 3 en ast, la mediana del tiempo transcurrido para su inicio fue de 185 días, y la mediana del tiempo transcurrido hasta su resolución fue de 13 días.

Vigile las pruebas de función hepática (pfh) antes del comienzo de la terapia con verzenio, cada dos semanas durante los primeros dos meses, mensualmente durante los dos meses siguientes, y cuando esté clínicamente indicado. Se recomienda interrumpir la administración, reducir la dosis, suspender la administración o demorar el comienzo de los ciclos terapéuticos en los pacientes que desarrollen elevación de las transaminasas hepáticas persistente o recurrente grado 2, o grados 3 o 4.

Tromboembolismo venoso

En monarch 3 se reportaron eventos tromboembólicos venosos en el 5% de los pacientes tratados con verzenio más un inhibidor de aromatasa, en comparación con el 0,6% de los pacientes tratados con un inhibidor de aromatasa más placebo. En monarch 2 se reportaron eventos tromboembólicos venosos en el 5% de los pacientes tratados con verzenio más fulvestrant, en comparación con el 0,9% de los pacientes tratados con fulvestrant más placebo. Los eventos tromboembólicos venosos incluyeron trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, trombosis venosa pélvica, trombosis del seno venoso cerebral, trombosis de la vena subclavia y axilar y trombosis de la vena cava inferior. En todo el programa de desarrollo clínico se han reportado muertes a causa de tromboembolia venosa.

Vigile a los pacientes para detectar signos y síntomas de trombosis venosa y embolia pulmonar y tratar según resulte médicamente apropiado.

Toxicidad embrio-fetal

Con base en los hallazgos de los estudios en animales y el mecanismo de acción, verzenio puede ocasionar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. En los estudios de reproducción en animales, la administración de abemaciclib a ratas en gestación durante el periodo de organogénesis ocasionó teratogenicidad y disminución del peso fetal a exposiciones maternas que fueron similares a la exposición clínica en humanos con base en el área bajo la curva (auc) a la dosis máxima recomendada en humanos.

Informar a las mujeres embarazadas del potencial riesgo para un feto. Informar a las mujeres con potencial reproductivo que utilicen anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con verzenio y durante al menos tres semanas después de la última toma.

Infecciones/ infestaciones:

Se notificó una mayor proporción de infecciones en los pacientes que estaban recibiendo abemaciclib con hormonoterapia que en los pacientes tratados con placebo con hormonoterapia. Se notificó infección pulmonar en pacientes que estaban recibiendo

Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



abemaciclib sin neutropenia concomitante. Se produjeron casos mortales en <1% de los pacientes.

Se debe monitorizar estrechamente la presencia de signos y síntomas de infección en los pacientes, así como administrarles un tratamiento médico apropiado.

Uso en poblaciones específicas

Embarazo:

Resumen de riesgos:

Con base en los hallazgos en animales y en su mecanismo de acción, verzenio puede ocasionar daño fetal si se administra a una mujer embarazada.

No existen datos disponibles en humanos sobre el riesgo asociado con el fármaco. Informar a las mujeres embarazadas sobre el potencial riesgo para el feto. En los estudios de reproducción en animales, la administración de abemaciclib durante la organogénesis fue teratogénica y ocasionó disminución del peso fetal a exposiciones maternas similares a la exposición clínica en humanos con base en el auc a la dosis máxima recomendada en humanos. Informar a las mujeres embarazadas del potencial riesgo para un feto.

Se desconoce el riesgo de fondo de alteraciones congénitas y aborto espontáneo para la población indicada. Sin embargo, el riesgo de fondo en la población general de los eua de alteraciones congénitas se ubica entre el 2 y 4% y el de aborto espontáneo es de 15 a 20% en los embarazos clínicamente identificados.

Datos en animales:

En un estudio de desarrollo embrio-fetal, ratas en gestación recibieron tomas orales de abemaciclib hasta de 15 mg/kg/día durante el periodo de organogénesis. Las dosis ?4 mg/kg/día ocasionaron disminucio?N de los pesos corporales fetales e incremento en la incidencia de malformaciones y variaciones cardiovasculares y esqueléticas. Estos hallazgos incluyeron arteria innominada y arco aórtico ausentes, arteria subclavia mal ubicada, esternones no osificados, osificación bipartita del centro torácico y costillas rudimentarias o noduladas. A 4 mg/kg/día en ratas, las exposiciones sistémicas maternas fueron aproximadamente iguales a la exposición en humanos (auc) a la dosis recomendada.

Lactancia:

Resumen de riesgos:

No existen datos sobre la presencia de abemaciclib en la leche humana, sobre sus efectos sobre el niño amamantado ni sobre la producción de leche. Debido al potencial de eventos adversos graves por verzenio en lactantes amamantados, se debe aconsejar a las mujeres en periodo de lactancia que no amamenten durante el tratamiento con verzenio y durante al menos tres semanas después de la última toma.

Mujeres y hombres con potencial reproductivo:

Pruebas de embarazo:

Con base en los estudios en animales, verzenio puede ocasionar daño fetal si se administra a mujeres embarazadas. Se recomienda hacer pruebas de embarazo en las mujeres con potencial reproductivo antes de dar comienzo al tratamiento con verzenio.

Anticoncepción:

Mujeres:

Verzenio puede ocasionar daño fetal si se administra a mujeres embarazadas. Aconsejar a las mujeres con potencial reproductivo que utilicen anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con verzenio y durante al menos tres semanas después de la última dosis.

Infertilidad:

Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Hombres:

Con base en los hallazgos en animales, verzenio puede afectar la fertilidad en los hombres con potencial reproductivo.

Uso pediátrico:

No se ha establecido la seguridad y efectividad de verzenio en pacientes pediátricos.

Uso geriátrico:

De los 900 pacientes que recibieron verzenio en monarch 1, monarch 2 y monarch 3, 38% eran mayores de 65 años de edad y 10% eran mayores de 75 años de edad. Los eventos adversos más frecuentes (>5%) grado 3 o 4 en los pacientes >65 años de edad que recibieron verzenio en monarch 1, 2 y 3, fueron neutropenia, diarrea, fatiga, náuseas, deshidratación, leucopenia, anemia, infecciones e incremento de alt. En general no se observaron diferencias en la seguridad o efectividad de verzenio entre estos pacientes y los pacientes de menor edad.

Insuficiencia renal:

No se requiere ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (clcr >30-89 ml/min, estimada mediante cockcroft-gault [c-g]). Se desconoce la farmacocinética de abemaciclib en pacientes con insuficiencia renal grave (clcr <30 ml/min, c-g), enfermedad renal en etapa terminal, o en pacientes en diálisis.

Insuficiencia hepática:

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (child-pugh a o b).

Reducir la frecuencia de administración cuando se administre verzenio a pacientes con insuficiencia hepática grave (child-pugh c).

Lactosa:

Verzenio contiene 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.

Crisis visceral:

No existen datos sobre la eficacia y seguridad de abemaciclib en pacientes con crisis visceral.

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 o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto versión CDS08DIC2020 Proposed TC v 3.0 (13Sep2021) allegado mediante radicado 20211188661 / 20211188665 / 20211188671

Nuevas indicaciones

Cáncer de mama temprano

VERZENIO® está indicado:

- En combinación con terapia endocrina para el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con receptor hormonal (HR) positivo, receptor del factor de crecimiento epidérmico humano

Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



2 (HER2) negativo, ganglio positivo, cáncer de mama temprano con alto riesgo de recurrencia.

Cáncer de mama avanzado o metastásico

VERZENIO® está indicado:

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

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

Nuevas precauciones y advertencias:

Diarrea

La incidencia de diarrea de cualquier grado en los pacientes tratados con VERZENIO® osciló entre 81% y el 90% (monarchE, MONARCH 1, MONARCH 2, MONARCH 3). La diarrea Grado 3 en los pacientes tratados con VERZENIO® osciló entre el 8% y el 20%. Se han asociado episodios de diarrea con deshidratación e infección.

La incidencia de diarrea fue mayor durante el primer mes de administración de VERZENIO. El tiempo de aparición y resolución de la diarrea fue similar en todos los estudios. En los pacientes tratados con VERZENIO®, el tiempo medio hasta el inicio del primer episodio de diarrea osciló entre 6 y 8 días (monarchE, MONARCH 2, MONARCH 3), y la duración media de la diarrea de Grado 2 y Grado 3 osciló entre 6 y 11 días y de 5 a 8 días respectivamente. En todos los estudios, del 19% al 23% de los pacientes con diarrea requirieron una omisión de la dosis de VERZENIO® y del 13% al 22% requirieron una reducción de la dosis.

Se debe indicar a los pacientes que al primer signo de evacuaciones blandas, deberán iniciar terapia antidiarreica, como loperamida, incrementar los líquidos orales y notificar a su profesional médico a fin de recibir instrucciones adicionales y un seguimiento apropiado. En el caso de diarrea Grado 3 o 4, o diarrea que requiera de hospitalización, se debe suspender VERZENIO hasta que la toxicidad se resuelva a Grado menor o igual a 1, y entonces reanudar la administración de VERZENIO a la siguiente dosis más baja (ver sección Posología y Modo de Administración).

Neutropenia

Ocurrió neutropenia en los pacientes que recibieron VERZENIO y varió del 37% al 46% (monarchE, MONARCH 1, MONARCH 2, MONARCH 3). Se produjo una disminución mayor o igual a 3 en el recuento de neutrófilos (según hallazgos de laboratorio) en los pacientes tratados con VERZENIO y osciló entre el 19% y el 32%. En todos los estudios, la mediana del tiempo transcurrido hasta el primer episodio de neutropenia de grado mayor o igual a 3 varió de 29 días a 33 días, y la duración media de neutropenia de grado mayor o igual a 3 varió de 11 días a 16 días.

Vigile los recuentos sanguíneos completos antes del comienzo de la terapia con VERZENIO, cada dos semanas durante los primeros dos meses, mensualmente durante los siguientes dos meses, y cuando estén clínicamente indicadas. Se recomienda interrumpir la administración, reducir la dosis o demorar el inicio de los ciclos de tratamiento

Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



en los pacientes que desarrollan neutropenia Grado 3 o 4 (ver sección Posología y Modo de Administración).

Se ha reportado neutropenia febril en <1% de los pacientes expuestos a VERZENIO en todos los estudios. Se observaron dos muertes debido a sepsis neutropénica en MONARCH 2. Se debe informar a los pacientes que reporten de inmediato cualquier episodio de fiebre a su médico (ver sección Información para Asesorar el Paciente).

Enfermedad Pulmonar Intersticial (ILD, por sus siglas en inglés)/Neumonitis

Se puede presentar ILD/neumonitis grave, potencialmente mortal o fatal en los pacientes tratados con VERZENIO y otros inhibidores de la CDK4/6. En los pacientes tratados con VERZENIO® en EBC (monarchE), el 3% de los pacientes experimentaron ILD/neumonitis de cualquier grado: el 0,4% fueron de Grado 3 o 4 y hubo una muerte (<0,1%). En pacientes tratados con VERZENIO® en los ensayos clínicos (MONARCH 1, MONARCH 2 y MONARCH 3), el 3,3% de los pacientes tratados con VERZENIO tenían ILD/neumonitis de cualquier Grado, 0,6% tenían de Grado 3 o 4, y el 0,4% tuvieron resultados fatales. Se han observado casos adicionales de ILD/neumonitis durante el periodo de post-comercialización, en los que se notificaron fatalidades (ver sección Reacciones Adversas).

Supervise a los pacientes para los síntomas pulmonares indicativos de ILD/neumonitis. Los síntomas pueden incluir hipoxia, tos, disnea o infiltrados intersticiales en los exámenes radiológicos. Se deben excluir las causas infecciosas, neoplásicas y de otro tipo para estos síntomas por medio de investigaciones apropiadas.

Se recomienda suspender o reducir la dosis en los pacientes que desarrollen ILD/neumonitis persistente o recurrente de Grado 2. Discontinuar de forma permanente el tratamiento con VERZENIO en todos los pacientes con Grado 3 o 4 de ILD o neumonitis (ver sección Posología y Modo de Administración).

Hepatotoxicidad

La aparición de ALT y AST de grado mayor o igual a 3 aumentó en los pacientes tratados con VERZENIO (monarchE, MONARCH 2, MONARCH 3) osciló entre el 2% y el 6% y entre el 2% y el 3%, respectivamente.

En todos los estudios, el tiempo medio hasta el inicio de los aumentos de ALT de grado mayor o igual a 3 osciló entre 57 días y 87 días y el tiempo medio hasta la resolución hasta el grado menor a 3 fue de 13 a 14 días. El tiempo medio hasta el inicio de los aumentos de AST de grado mayor o igual a 3 varió de 71 días y 185 días y el tiempo medio hasta la resolución a Grado <3 varió de 11 días a 15 días.

Vigile las pruebas de función hepática (PFH) antes del comienzo de la terapia con VERZENIO, cada dos semanas durante los primeros dos meses, mensualmente durante los dos meses siguientes, y cuando esté clínicamente indicado. Se recomienda interrumpir la administración, reducir la dosis, suspender la administración o demorar el comienzo de los ciclos terapéuticos en los pacientes que desarrollen elevación de las transaminasas hepáticas persistente o recurrente Grado 2, o Grados 3 o 4 (ver sección Posología y Modo de Administración).

Tromboembolismo Venoso

La aparición de eventos tromboembólicos venosos de cualquier grado en pacientes tratados con VERZENIO (monarchE, MONARCH 2, MONARCH 3) osciló entre el 2% y el 5%. Los eventos tromboembólicos venosos incluyeron trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, trombosis venosa pélvica, trombosis del seno venoso cerebral, trombosis de la

Acta No. 03 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



vena subclavia y axilar y trombosis de la vena cava inferior. En todo el programa de desarrollo clínico se han reportado muertes a causa de tromboembolia venosa.

Vigile a los pacientes para detectar signos y síntomas de trombosis venosa y embolia pulmonar y tratar según resulte medicamente apropiado. Se recomienda la interrupción de la dosis para pacientes con EBC con un evento tromboembólico venoso de cualquier grado y para pacientes con MBC con un evento tromboembólico venoso de Grado 3 o 4 (ver sección Posología y Modo de Administración).

Toxicidad Embrio-Fetal

Con base en los hallazgos de los estudios en animales y el mecanismo de acción, VERZENIO puede ocasionar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. En los estudios de reproducción en animales, la administración de abemaciclib a ratas en gestación durante el periodo de organogénesis ocasionó teratogenicidad y disminución del peso fetal a exposiciones maternas que fueron similares a la exposición clínica en humanos con base en el área bajo la curva (AUC) a la dosis máxima recomendada en humanos.

Informar a las mujeres embarazadas del potencial riesgo para un feto. Informar a las mujeres con potencial reproductivo que utilicen anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con VERZENIO y durante al menos tres semanas después de la última toma (ver secciones Advertencias y Precauciones Especiales de Uso - Uso en Poblaciones Específicas y Propiedades Farmacológicas).

Uso en Poblaciones Específicas

Embarazo

Resumen de Riesgos

Con base en los hallazgos en animales y en su mecanismo de acción, VERZENIO puede ocasionar daño fetal si se administra a una mujer embarazada (ver sección Propiedades Farmacológicas).

No existen datos disponibles en humanos sobre el riesgo asociado con el fármaco.

Informar a las mujeres embarazadas sobre el potencial riesgo para el feto. En los estudios de reproducción en animales, la administración de abemaciclib durante la organogénesis fue teratogénica y ocasionó disminución del peso fetal a exposiciones maternas similares a la exposición clínica en humanos con base en el AUC a la dosis máxima recomendada en humanos (ver sección Datos en animales). Informar a las mujeres embarazadas del potencial riesgo para un feto.

Se desconoce el riesgo de fondo de alteraciones congénitas y aborto espontáneo para la población indicada. Sin embargo, el riesgo de fondo en la población general de los EUA de alteraciones congénitas se ubica entre el 2 y 4% y el de aborto espontáneo es de 15 a 20% en los embarazos clínicamente identificados.

Datos en Animales

En un estudio de desarrollo embrio-fetal, ratas en gestación recibieron tomas orales de abemaciclib hasta de 15 mg/kg/día durante el periodo de organogénesis. Las dosis mayores o iguales a 4 mg/kg/día ocasionaron disminución de los pesos corporales fetales e incremento en la incidencia de malformaciones y variaciones cardiovasculares y esqueléticas.

Estos hallazgos incluyeron arteria innominada y arco aórtico ausentes, arteria subclavia mal ubicada, esternebras no osificadas, osificación bipartita del centro torácico y costillas rudimentarias o noduladas. A 4 mg/kg/día en ratas, las exposiciones sistémicas maternas fueron aproximadamente iguales a la exposición en humanos (AUC) a la dosis recomendada.

Acta No. 03 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Lactancia

Resumen de Riesgos

No existen datos sobre la presencia de abemaciclib en la leche humana, sobre sus efectos sobre el niño amamantado ni sobre la producción de leche. Debido al potencial de eventos adversos graves por VERZENIO en lactantes amamantados, se debe aconsejar a las mujeres en periodo de lactancia que no amamenten durante el tratamiento con Verzenio y durante al menos tres semanas después de la última toma.

Mujeres y Hombres con Potencial Reproductivo

Pruebas de Embarazo

Con base en los estudios en animales, VERZENIO puede ocasionar daño fetal si se administra a mujeres embarazadas (ver sección Embarazo). Se recomienda hacer pruebas de embarazo en las mujeres con potencial reproductivo antes de dar comienzo al tratamiento con VERZENIO.

Anticoncepción

Mujeres

VERZENIO puede ocasionar daño fetal si se administra a mujeres embarazadas (ver sección Embarazo). Aconsejar a las mujeres con potencial reproductivo que utilicen anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con VERZENIO y durante al menos tres semanas después de la última dosis.

Infertilidad

Hombres

Con base en los hallazgos en animales, VERZENIO puede afectar la fertilidad en los hombres con potencial reproductivo (ver sección Toxicología Preclínica).

Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad y efectividad de VERZENIO en pacientes pediátricos.

Uso geriátrico

En general, no se observaron diferencias en seguridad o eficacia entre pacientes mayores o iguales de 65 años y pacientes más jóvenes.

De los 2791 pacientes tratados con VERZENIO en monarchE, el 15,4% tenía 65 años o más y el 2,7% tenía 75 años o más.

De los 900 pacientes que recibieron VERZENIO en MONARCH 1, MONARCH 2 y MONARCH 3, 38% eran mayores de 65 años de edad y 10% eran mayores de 75 años de edad. Los eventos adversos más frecuentes (mayores o iguales al 5%) Grado 3 o 4 en los pacientes mayores o iguales a 65 años de edad que recibieron VERZENIO en MONARCH 1, 2 y 3, fueron neutropenia, diarrea, fatiga, náuseas, deshidratación, leucopenia, anemia, infecciones e incremento de ALT.

Insuficiencia renal

No se requiere ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (CLcr mayores o iguales a 30-89 mL/min, estimada mediante Cockcroft-Gault [C-G]). Se desconoce la farmacocinética de abemaciclib en pacientes con insuficiencia renal grave (CLcr <30 mL/min, C-G), enfermedad renal en etapa terminal, o en pacientes en diálisis (ver sección Propiedades Farmacológicas).

Insuficiencia hepática

Acta No. 03 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (Child-Pugh A o B). Reducir la frecuencia de administración cuando se administre VERZENIO a pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C) (ver secciones Posología y Modo de Administración y Propiedades Farmacológicas).

Crisis visceral

No existen datos sobre la eficacia y seguridad de abemaciclib en pacientes con crisis visceral.

Nuevas reacciones adversas:

Las siguientes reacciones adversas se comentan con mayor detalle en otras secciones de la información sobre el producto:

- Diarrea (ver sección Advertencias y Precauciones Especiales de Uso).
- Neutropenia (ver sección Advertencias y Precauciones Especiales de Uso).
- Enfermedad Pulmonar Intersticial/Neumonitis (ver sección Advertencias y Precauciones Especiales de Uso).
- Hepatotoxicidad (ver sección Advertencias y Precauciones Especiales de Uso).
- Tromboembolia venosa (ver sección Advertencias y Precauciones Especiales de Uso).

Experiencia en los estudios clínicos

Debido a que los estudios clínicos se llevan a cabo bajo condiciones ampliamente variables, no es posible comparar de manera directa las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un fármaco con las tasas de los estudios clínicos de otro fármaco y puede ser que no reflejen las tasas observadas en la práctica.

monarchE: VERZENIO en combinación con terapia endocrina como tratamiento adyuvante. Pacientes adultos con cáncer de mama precoz positivo para HR, HER2 negativo y ganglios positivos con alto riesgo de recurrencia monarchE fue un estudio de 5591 pacientes adultos que recibieron VERZENIO más terapia endocrina o terapia endocrina sola. La elección de la terapia endocrina estándar, como el tamoxifeno o un inhibidor de la aromatasas, con o sin supresión de la función ovárica o supresión de andrógenos según la práctica estándar, fue determinada por el investigador. Los pacientes fueron asignados al azar para recibir 150 mg de VERZENIO por vía oral, dos veces al día, más terapia endocrina o terapia endocrina sola, durante el período de tratamiento del estudio de dos años o hasta que se cumplieran los criterios de interrupción. Una vez finalizado el período de tratamiento del estudio, la terapia endocrina adyuvante estándar debe continuar durante al menos 5 años desde el inicio del estudio, si se considera médicamente apropiado. La terapia endocrina adyuvante estándar debe continuar durante al menos 5 años desde el inicio del estudio, si se considera médicamente apropiado. En el momento del análisis final de supervivencia libre de enfermedad invasiva (IDFS), En el momento del análisis intermedio 1 de supervivencia general (SG), la duración media del tratamiento fue de 24 meses tanto para VERZENIO como para el tratamiento endocrino en el grupo de VERZENIO más terapia endocrina. La mediana de cumplimiento de la dosis fue del 98% para VERZENIO.

Se produjeron reducciones de dosis de VERZENIO debido a una reacción adversa en 44% de los pacientes que recibieron VERZENIO más terapia endocrina. Las reacciones adversas de cualquier grado que condujeron a reducciones de la dosis de Verzenio ocurrieron en mayores o iguales al 5% de los pacientes debido a diarrea (17%), neutropenia (8%) y fatiga (5%).

En el brazo de VERZENIO más terapia endocrina, se notificó la interrupción permanente de VERZENIO debido a un evento adverso en 19% de los pacientes, incluido el 7% de los

Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



pacientes que interrumpieron ambos fármacos del estudio. En el grupo de terapia endocrina solamente, el 1,1% de los pacientes interrumpieron permanentemente el fármaco del estudio debido a un evento adverso. Las reacciones adversas más comunes que llevaron a la suspensión de VERZENIO fueron diarrea (5%), fatiga (2%) y neutropenia (0,9%).

Se notificaron muertes durante el tratamiento o durante los 30 días de seguimiento de la interrupción del tratamiento, independientemente de la causalidad, en 21 casos (0,8%) de pacientes tratados con VERZENIO más terapia endocrina versus 19 casos (0,7%) de pacientes tratados con terapia endocrina sola. Las causas de muerte durante el tratamiento y durante el seguimiento de 30 días en pacientes que recibieron VERZENIO más terapia endocrina fueron: enfermedad del estudio (6), muertes relacionadas con COVID-19 (3), insuficiencia cardíaca (n = 2), paro cardíaco (n = 1), infarto de miocardio (n = 1), fibrilación ventricular (n = 1), hemorragia cerebral (n = 1), accidente cerebrovascular (n = 1), neumonitis (n = 1), hipoxia (n = 1), diarrea (n = 1), trombosis de la arteria mesentérica (1) y deterioro general de la salud física (n = 1).

Las reacciones adversas más comunes notificadas (mayores o iguales a 20%) en el grupo de Verzenio más terapia endocrina sola fueron: diarrea, infecciones, neutropenia, fatiga, leucopenia, náuseas y anemia, y dolor de cabeza (tabla 11). Las reacciones adversas de Grado 3 o 4 notificadas con más frecuencia (mayores o iguales al 5%) fueron neutropenia, leucopenia, diarrea y linfopenia. Las anomalías de laboratorio se muestran en la Tabla 12. El perfil de seguridad para hombres tratados con VERZENIO en combinación con terapia endocrina es consistente con el observado en mujeres.

Tabla 11: Reacciones adversas mayores o iguales al 10% de los pacientes que recibieron Verzenio más terapia endocrina y mayor o igual al 2% más altas que la terapia endocrina sola en monarchE

Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	VERZENIO más Terapia Endocrina N=2791			Terapia Endocrina Sola N=2800		
	Todos los Grados %	Grado 3 %	Grado 4 %	Todos los Grados %	Grado 3 %	Grado 4 %
Trastornos Gastrointestinales						
Diarrea ^a	84	8	0	9	<1	0
Náusea	30	<1	0	9	<1	0
Vómito	18	<1	0	5	<1	0
Estomatitis ^a	14	<1	0	5	0	0
Infecciones e Infestaciones						
Infecciones ^{c,d}	51	45	<1	39	3	<1
Trastornos de la Sangre y el Sistema Linfático						
Neutropenia ^e	46	19	<1	6	<1	<1
Anemia ^e	24	2	<1	4	<1	<1
Leucopenia ^f	38	11	<1	7	<1	0
Linfopenia ^h	14	5	<1	3	<1	0

Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trombocitopenia ^a	13	1	<1	2	<1	<1
Trastornos Generales y Condiciones en el Sitio de Administración						
Fatiga ^l	41	3	0	18	<1	0
Trastornos de la Piel y el Tejido Subcutáneo						
Alopecia	11	0	0	3	0	0
Sarpullido ^d	11	<1	0	5	0	0
Trastornos del Metabolismo y la Nutrición						
Disminución del apetito	12	<1	0	2	<1	0
Investigaciones						
Incremento Alanina aminotransferasa	12	3	<1	6	0	0
Incremento Aspartato aminotransferasa	12	2	<1	5	0	0
Trastornos Respiratorios, Torácicos y del Mediastino						
Tos	13	0	0	9	0	0
Disnea	12	<1	<1	6	<1	0
Trastornos del Sistema Nervioso						
Dolor de Cabeza	20	<1	0	15	<1	0
Mareo	11	<1	0	7	<1	0

^a Se informó un evento de Grado 5 en el brazo de VERZENIO más terapia endocrina.

^b Incluye ulceración de la boca, inflamación de las mucosas, dolor orofaríngeo, estomatitis.

^c Se notificaron cuatro eventos de Grado 5 en el brazo de terapia endocrina sola. Se informaron ocho eventos de Grado 5; 3 en el brazo de Verzenio plus endocrino y 5 en el brazo de terapia endocrina sola.

^d Incluye todos los términos preferidos informados que forman parte de la clase de órganos del sistema Infecciones e infestaciones. Las infecciones más comunes (> 5%) incluyen infección del tracto respiratorio superior, infección del tracto urinario y nasofaringitis.

^e Incluye neutropenia, disminución del recuento de neutrófilos.

^f Incluye leucopenia, disminución del recuento de glóbulos blancos.

^g Incluye anemia, disminución del hematocrito, disminución de la hemoglobina, disminución del recuento de glóbulos rojos.

^h Incluye linfopenia, disminución del recuento de linfocitos.

ⁱ Incluye disminución del recuento de plaquetas, trombocitopenia.

^j Incluye astenia, fatiga.

^k Incluye erupción exfoliativa, erupción mucocutánea, erupción, erupción eritematosa, erupción folicular, erupción generalizada, erupción macular, erupción maculopapular, erupción maculovesicular, erupción morbiliforme, erupción papular, erupción papuloescamosa, erupción prurítica, erupción vesicular, erupción vulvovaginal.

Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las reacciones adversas adicionales en monarchE notificadas en pacientes tratados con VERZENIO incluyen:

- Prurito-9%
- Dispepsia-8%
- Trastorno ungueal: 6% (incluye trastorno del lecho ungueal, inflamación del lecho ungueal, decoloración de las uñas, trastorno ungueal, distrofia ungueal, pigmentación ungueal, surcos ungueales, toxicidad ungueal, onicalgia, onicoclasia, onicólisis, onicomadesis)
- Aumento de lagrimeo-6%
- Disgeusia-5%
- Enfermedad pulmonar intersticial (EPI) / neumonitis: 3% (incluye neumonitis, neumonitis por radiación, enfermedad pulmonar intersticial, fibrosis pulmonar, neumonía organizada, fibrosis por radiación: pulmón, opacidad pulmonar, sarcoidosis)
- Eventos tromboembólicos venosos (TEV) - 3% (incluye trombosis en el sitio del catéter, trombosis venosa cerebral, trombosis venosa profunda, trombosis relacionada con el dispositivo, embolia, trombosis de la vena hepática, oclusión de la vena yugular, trombosis de la vena yugular, trombosis de la vena ovárica, trombosis de la vena porta, embolia pulmonar, trombosis de la vena subclavia, trombosis venosa del miembro).

Tabla 12: Anormalidades de laboratorio mayores o iguales al 10% de los pacientes que recibieron Verzenio más terapia endocrina y mayor o igual al 2% más altas que la terapia endocrina sola en monarchE

Alteración de Laboratorio	VERZENIO más Terapia Endocrina N=2791			Terapia Endocrina Sola N=2800		
	Todos los Grados %	Grado 3 %	Grado 4 %	Todos los Grados %	Grado 3 %	Grado 4 %
Incremento de creatinina	99	<1	0	91	<1	0
Descenso en el recuento de leucocitos	89	19	<1	28	1	0
Anemia	68	<1	0	17	<1	0
Descenso en el recuento de neutrófilos	84	18	<1	23	12	<1
Descenso en el recuento de linfocitos	59	13	<1	24	2	<1
Descenso en el	37	<1	<1	10	<1	<1

Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



recuento de plaquetas						
Incremento de aminotransferasa de alanina	37	3	<1	24	1	0
Incremento de aminotransferasa de aspartato	31	2	<1	18	<1	0
Hipocalcemia	11	1	<1	4	<1	<1

MONARCH 3 Terapia inicial con VERZENIO en Combinación con un Inhibidor de Aromatasa (Anastrozol o Letrozol)

Mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama HR+, HER2-, locorregionalmente recurrente o metastásico, sin terapia sistémica previa en esta fase de la enfermedad

MONARCH 3 fue un estudio de 488 mujeres que recibieron VERZENIO más un inhibidor de aromatasa o placebo más un inhibidor de aromatasa. Las pacientes fueron asignadas aleatoriamente a recibir 150 mg de VERZENIO o placebo por vía oral dos veces al día, más anastrozol o letrozol una vez al día a criterio del médico. La mediana de la duración del tratamiento fue de 15,1 meses en el brazo de VERZENIO y de 13,9 meses en el brazo de placebo. La mediana de apego a la dosis fue del 98% en el brazo de VERZENIO y del 99% en el brazo de placebo.

Ocurrieron reducciones de la dosis debido a una reacción adversa en el 43% de los pacientes que recibieron VERZENIO más anastrozol o letrozol. Las reacciones adversas que ocasionaron reducciones de la dosis en mayores o iguales al 5% de las pacientes fueron diarrea y neutropenia. Ocurrieron reducciones de la dosis de VERZENIO a causa de diarrea de cualquier grado en el 13% de las pacientes que recibieron VERZENIO más un inhibidor de aromatasa en comparación con el 2% de las pacientes que recibieron placebo más un inhibidor de aromatasa. Ocurrieron reducciones de la dosis de VERZENIO a causa de neutropenia de cualquier grado en el 11% de las pacientes que recibieron VERZENIO más un inhibidor de aromatasa en comparación con el 0,6% de los pacientes que recibieron placebo más un inhibidor de aromatasa.

Se reportó la discontinuación permanente del tratamiento a causa de un evento adverso en el 13% de las pacientes que recibieron VERZENIO más un inhibidor de aromatasa y en el 3% de las pacientes que recibieron placebo más un inhibidor de aromatasa. Las reacciones adversas que ocasionaron la discontinuación permanente en las pacientes que recibieron VERZENIO más un inhibidor de aromatasa fueron diarrea (2%), incremento de ALT (2%), infección (1%), eventos tromboembólicos venosos (1%), neutropenia (0,9%), insuficiencia renal (0,9%), incremento de AST (0,6%), disnea (0,6%), fibrosis pulmonar (0,6%) y anemia, exantema, pérdida de peso y trombocitopenia (cada uno 0,3%).

Se reportaron muertes durante el tratamiento o durante el seguimiento de 30 días, independientemente de la causalidad, en 11 casos (3%) en los pacientes tratados con VERZENIO más un inhibidor de aromatasa versus 3 casos (2%) en los pacientes tratados con placebo más un inhibidor de aromatasa. Las causas de muerte en los pacientes que recibieron VERZENIO más un inhibidor de aromatasa incluyeron: 3 (0,9%) muertes de pacientes a causa de la enfermedad subyacente, 3 (0,9%) debido a infección pulmonar, 3 (0,9%) por evento de VTE, 1 (0,3%) a causa de neumonitis y 1 (0,3%) debido a infarto cerebral.

Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las reacciones adversas más frecuentemente reportadas (mayores o iguales al 20%) en el brazo de VERZENIO y mayores o iguales al 2% más que el brazo de placebo fueron diarrea, neutropenia, fatiga, infecciones, náusea, dolor abdominal, anemia, vómito, alopecia, pérdida del apetito y leucopenia (Tabla 13). Las reacciones adversas Grado 3 o 4 reportadas con mayor frecuencia (mayores o iguales al 5%) fueron neutropenia, diarrea, leucopenia, incremento de ALT y anemia. La incidencia de diarrea fue mayor durante el primer mes de administración de VERZENIO. La mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición del primer evento de diarrea fue de 8 días, y la mediana de duración de la diarrea Grado 2 y Grado 3 fue de 11 días y 8 días, respectivamente. La mayoría de los eventos de diarrea se recuperaron o se resolvieron (88%) con tratamiento de apoyo y/o reducciones de la dosis (ver secciones Posología y Modo de Administración e Información para Asesorar el Paciente).

19% de los pacientes con diarrea tuvieron que omitir una toma y 13% requirieron reducción de la dosis. La mediana del tiempo transcurrido hasta la primera reducción de la dosis a causa de diarrea fue de 38 días. Las alteraciones de laboratorio se muestran en la Tabla 14.

Tabla 13: Reacciones adversas mayores o iguales al 10% de los pacientes que recibieron Verzenio más Anastrozol o Letrozol y mayor o igual al 2% más altos que con placebo más Anastrozol o Letrozol en monarchE

	VERZENIO más Anastrozol o Letrozol N=327			Placebo más Anastrozol o Letrozol N=161		
	Todos los Grados %	Grado 3 %	Grado 4 %	Todos los Grados %	Grado 3 %	Grado 4 %
Trastornos Gastrointestinales						
Diarrea	81	9	0	30	1	0
Náusea	39	<1	0	20	1	0
Dolor abdominal	29	1	0	12	1	0
Vómito	28	1	0	12	2	0
Constipación	16	<1	0	12	0	0
Infecciones e Infestaciones						
Infecciones ^a	39	4	<1	29	2	<1
Trastornos de la Sangre y el Sistema Linfático						
Neutropenia	41	20	2	2	<1	<1
Anemia	28	6	0	5	1	0
Leucopenia	21	7	<1	2	0	<1
Trombocitopenia	10	2	<1	2	<1	0
Trastornos Generales y Condiciones en el Sitio de Administración						

Acta No. 03 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Fatiga	40	2	0	32	0	0
Enfermedad tipo influenza	10	0	0	8	0	0
Trastornos de la Piel y el Tejido Subcutáneo						
Alopecia	27	0	0	11	0	0
Exantema	14	<1	0	5	0	0
Prurito	13	0	0	9	0	0
Trastornos del Metabolismo y la Nutrición						
Disminución del apetito	24	1	0	9	<1	0
Análisis						
Incremento de creatinina en sangre	19	2	0	4	0	0
Incremento de aminotransferasa de alanina	16	6	<1	7	2	0
Incremento en aminotransferasa de aspartato	15	3	0	7	1	0
Disminución en el peso	10	<1	0	3	<1	0
Trastornos Respiratorios, Torácicos y del Mediastino						
Tos	13	0	0	9	0	0
Disnea	12	<1	<1	6	<1	0
Trastornos del Sistema Nervioso						
Mareo	11	<1	0	9	0	0

a Incluye todos los términos preferidos reportados que forman parte de la clase de sistema de órganos de Infecciones e Infestaciones. Las infecciones (>1%) más frecuentes incluyeron infección de vías respiratorias altas, infección pulmonar y faringitis.

Otras reacciones adversas adicionales en MONARCH 3 incluyen eventos tromboembólicos venosos (trombosis venosa profunda, embolia pulmonar y trombosis venosa pélvica), los cuales se reportaron en el 5% de los pacientes tratados con VERZENIO más anastrozol o letrozol en comparación con el 0,6% de los pacientes tratados con anastrozol o letrozol más placebo.

Tabla 14: Alteraciones de Laboratorio mayores o iguales al 10% de los pacientes que recibieron Verzenio más Anastrozol o Letrozol y mayor o igual al 2% más altos que con placebo más Anastrozol o Letrozol en MONARCH 3

Acta No. 03 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	VERZENIO más Anastrozol o Letrozol N=327			Placebo más Anastrozol o Letrozol N=161		
Alteración de Laboratorio	Todos los Grados %	Grado 3 %	Grado 4 %	Todos los Grados %	Grado 3 %	Grado 4 %
Incremento de creatinina	98	2	0	84	0	0
Descenso en el recuento de leucocitos	82	13	0	27	<1	0
Anemia	82	2	0	28	0	0
Descenso en el recuento de neutrófilos	80	19	3	21	3	0
Descenso en el recuento de linfocitos	53	7	<1	26	2	0
Descenso en el recuento de plaquetas	36	1	<1	12	<1	0
Incremento de aminotransferasa de alanina	48	6	<1	25	2	0
Incremento de aminotransferasa de aspartato	37	4	0	23	<1	0

Incremento de la Creatinina

Se ha demostrado que abemaciclib incrementa la creatinina sérica debido a la inhibición de los transportadores de secreción tubular renal, sin afectar la función glomerular (ver sección Propiedades Farmacológicas)]. En los estudios clínicos, los incrementos en la creatinina sérica (media de incremento, 0,2-0,3 mg/dL) ocurrieron dentro del primer ciclo de administración de VERZENIO de 28 días, se mantuvieron elevados aunque estables a lo largo del periodo de tratamiento, y fueron reversibles con la discontinuación del tratamiento. Podrían considerarse marcadores alternativos tales como BUN, cistatina C o GFR calculada, los cuales no se basan en la creatinina, con el fin de determinar si se deteriora la función renal.

MONARCH 2: VERZENIO en Combinación con Fulvestrant

Mujeres con cáncer de mama avanzado o metastásico HR+, HER2- con progresión de la enfermedad durante o después de terapia endocrina previa adyuvante o metastásica

Se evaluó la seguridad de VERZENIO (150 mg dos veces al día) más fulvestrant (500 mg) versus placebo más fulvestrant en MONARCH 2. Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a VERZENIO en 441 pacientes con cáncer de mama avanzado HR+, HER2- los cuales recibieron al menos una toma de VERZENIO más fulvestrant en MONARCH 2.

Acta No. 03 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La mediana de duración del tratamiento fue de 12 meses en los pacientes que recibieron VERZENIO más fulvestrant y de 8 meses en los pacientes que recibieron placebo más fulvestrant. Ocurrieron reducciones de la dosis debido a una reacción adversa en el 43% de los pacientes que recibieron VERZENIO más fulvestrant. Las reacciones adversas que dieron lugar a las reducciones de las dosis en mayores o iguales al 5% de los pacientes fueron diarrea y neutropenia. Ocurrieron reducciones de la dosis de VERZENIO a causa de diarrea de cualquier grado en el 19% de los pacientes que recibieron VERZENIO más fulvestrant en comparación con el 0,4% de los pacientes que recibieron placebo más fulvestrant. Ocurrieron reducciones de la dosis de VERZENIO a causa de neutropenia de cualquier grado en el 10% de los pacientes que recibieron VERZENIO más fulvestrant en comparación con ningún paciente con placebo más fulvestrant.

Se reportó la discontinuación permanente del tratamiento a causa de un evento adverso en el 9% de los pacientes que recibieron VERZENIO más fulvestrant y en el 3% de los pacientes que recibieron placebo más fulvestrant. Las reacciones adversas que dieron lugar a la discontinuación permanente en los pacientes que recibieron VERZENIO más fulvestrant fueron infección (2%), diarrea (1%), hepatotoxicidad (1%), fatiga (0,7%), náusea (0,2%), dolor abdominal (0,2%), falla renal aguda (0,2%) e infarto cerebral (0,2%).

Se reportaron muertes durante el tratamiento o el seguimiento de 30 días, independientemente de la causalidad, en 18 casos (4%) de pacientes tratados con VERZENIO más fulvestrant versus 10 casos (5%) de pacientes tratados con placebo más fulvestrant. Las causas de muerte en los pacientes que recibieron VERZENIO más fulvestrant incluyeron: 7 (2%) muertes de los pacientes a causa de la enfermedad subyacente, 4 (0,9%) debido a sepsis, 2 (0,5%) por neumonitis, 2 (0,5%) a causa de hepatotoxicidad y 1 (0,2%) por infarto cerebral.

Las reacciones adversas más frecuentemente reportadas (mayores o iguales a 20%) en el brazo de VERZENIO fueron diarrea, fatiga, neutropenia, náusea, infecciones, dolor abdominal, anemia, leucopenia, pérdida del apetito, vómito y cefalea (Tabla 15). Las reacciones adversas Grado 3 o 4 reportadas más frecuentemente (mayores o iguales a 5%) fueron neutropenia, diarrea, leucopenia, anemia e infecciones.

Tabla 15: Reacciones adversas mayores o iguales al 10% de los pacientes que recibieron Verzenio más Fulvestrant y mayor o igual al 2% más altos que con placebo más Fulvestrant en MONARCH 2

	VERZENIO más Fulvestrant N=441			Placebo más Fulvestrant N=223		
	Todos los Grados %	Grado 3 %	Grado 4 %	Todos los Grados %	Grado 3 %	Grado 4 %
Trastornos Gastrointestinales						
Diarrea	86	13	0	25	<1	0
Náusea	45	3	0	23	1	0
Dolor abdominal ^a	35	2	0	16	1	0
Vómito	26	<1	0	10	2	0
Estomatitis	15	<1	0	10	0	0
Infecciones e Infestaciones						
Infecciones ^b	43	5	<1	25	3	<1
Trastornos de la Sangre y el Sistema Linfático						
Neutropenia ^c	46	24	3	4	1	<1
Anemia ^d	29	7	<1	4	1	0
Leucopenia ^e	28	9	<1	2	0	0
Trombocitopenia ^f	16	2	1	3	0	<1
Trastornos Generales y Condiciones en el Sitio de Administración						

Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Fatiga ^g	46	3	0	32	<1	0
Edema periférico	12	0	0	7	0	0
Pirexia	11	<1	<1	6	<1	0
Trastornos del Metabolismo y la Nutrición						
Pérdida del apetito	27	1	0	12	<1	0
Trastornos Respiratorios, Torácicos y del Mediastino						
Tos	13	0	0	11	0	0
Trastornos de la Piel y el Tejido Subcutáneo						
Alopecia	16	0	0	2	0	0
Prurito	13	0	0	6	0	0
Exantema	11	1	0	4	0	0
Trastornos del Sistema Nervioso						
Cefalea	20	1	0	15	<1	0
Disgeusia	18	0	0	3	0	0
Mareo	12	1	0	6	0	0
Análisis						
Incremento aminotransferasa de alanina	13	4	<1	5	2	0
Incremento aminotransferasa de aspartato	12	2	0	7	3	0
Incremento creatinina	12	<1	0	<1	0	0
Pérdida de peso	10	<1	0	2	<1	0

^a Incluye dolor abdominal, dolor abdominal superior, dolor abdominal inferior, malestar abdominal, sensibilidad abdominal.

^b Incluye infección de vías respiratorias altas, infección de vías urinarias, infección pulmonar, faringitis, conjuntivitis, sinusitis, infección vaginal, sepsis.

^c Incluye neutropenia, descenso en el recuento de neutrófilos.

^d Incluye anemia, descenso de hematocrito, descenso de hemoglobina, descenso del recuento de eritrocitos.

^e Incluye leucopenia, descenso del recuento de leucocitos.

^f Incluye descenso del recuento de plaquetas, trombocitopenia.

^g Incluye astenia, fatiga.

Otras reacciones adversas adicionales en MONARCH 2 incluyeron eventos tromboembólicos venosos (trombosis venosa profunda (TVP), embolia pulmonar, trombosis del seno venoso cerebral, trombosis de la vena subclavia, trombosis de la vena axilar y TVP de la vena cava inferior), los cuales se reportaron en el 5% de los pacientes tratados con VERZENIO más fulvestrant en comparación con el 0,9% de los pacientes tratados con fulvestrant más placebo.

Tabla 16: Alteraciones de laboratorio mayores o iguales al 10% de los pacientes que recibieron Verzenio más Fulvestrant y mayor o igual al 2% más altos que con placebo más Fulvestrant en MONARCH 2



	VERZENIO más Fulvestrant N=441			Placebo más Fulvestrant N=223		
	Todos los grados %	Grado 3 %	Grado 4 %	Todos los grados %	Grado 3 %	Grado 4 %
Incremento de creatinina	98	1	0	74	0	0
Descenso en leucocitos	90	23	<1	33	<1	0
Descenso en el recuento de neutrófilos	87	29	4	30	4	<1
Anemia	84	3	0	33	<1	0
Descenso en el recuento de linfocitos	63	12	<1	32	2	0
Descenso en el recuento de plaquetas	53	<1	1	15	0	0
Incremento de la aminotransferasa de alanina	41	4	<1	32	1	0
Incremento de la aminotransferasa de aspartato	37	4	0	25	4	<1

Incremento de la creatinina

Se ha demostrado que abemaciclib incrementa la creatinina sérica debido a la inhibición de los transportadores de secreción tubular renal, sin afectar la función glomerular (ver sección Propiedades Farmacológicas). En los estudios clínicos, los incrementos en la creatinina sérica (media de incremento, 0,2-0,3 mg/dL) ocurrieron dentro del primer ciclo de administración de VERZENIO de 28 días, se mantuvieron elevados aunque estables a lo largo del periodo de tratamiento, y fueron reversibles con la discontinuación del tratamiento. Podrían considerarse marcadores alternativos tales como BUN, cistatina C o GFR calculada, los cuales no se basan en la creatinina, con el fin de determinar si se deteriora la función renal.

MONARCH 1: VERZENIO administrado como monoterapia en cáncer de mama metastásico

Pacientes con cáncer de mama HR+, HER2- que recibieron terapia endocrina previa y 1-2 regímenes de quimioterapia en el ámbito metastásico

Los datos sobre seguridad presentados a continuación se basan en el estudio MONARCH 1 de un solo brazo, abierto y multicéntrico en 132 mujeres con cáncer de mama metastásico HR+, HER2- y susceptible de medirse. Las pacientes recibieron 200 mg de VERZENIO por vía oral dos veces al día hasta el desarrollo de enfermedad progresiva o toxicidad no manejable. La mediana de duración del tratamiento fue de 4,5 meses.

Diez pacientes (8%) discontinuaron el tratamiento en estudio por reacciones adversas a causa de (1 paciente cada uno) de dolor abdominal, trombosis arterial, incremento de la aminotransferasa de aspartato (AST), incremento de la creatinina sérica, enfermedad renal crónica, diarrea, QT prolongado en el ECG, fatiga, fractura de cadera y linfopenia. 49% de los pacientes redujeron la dosis debido a una reacción adversa. Las reacciones adversas que con mayor frecuencia dieron lugar a reducciones de la dosis fueron diarrea (20%), neutropenia (11%) y fatiga (9%).

Acta No. 03 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las muertes debidas a reacciones adversas durante el tratamiento o durante el seguimiento de 30 días se notificaron en 2% de los pacientes. La causa de muerte en dichos pacientes se debió a una infección (2 pacientes) o neumonitis (1 paciente). Las reacciones adversas más frecuentemente reportadas (mayores o iguales al 20%) fueron diarrea, fatiga, náusea, pérdida del apetito, dolor abdominal, neutropenia, vómito, infecciones, anemia, cefalea y trombocitopenia (Tabla 17). Se observó neutropenia grave (Grado 3 y 4) en pacientes que recibieron VERZENIO (ver sección Posología y Modo de Administración). Las alteraciones de laboratorio se muestran en la Tabla 18.

Tabla 17: Reacciones Adversas (mayores o iguales al 10% de los Pacientes) en MONARCH 1

	VERZENIO N=132		
	Todos los Grados %	Grado 3 %	Grado 4 %
Trastornos Gastrointestinales			
Diarrea	90	20	0
Nausea	64	5	0
Dolor abdominal	39	2	0
Vómito	35	2	0
Constipación	17	<1	0
Boca seca	14	0	0
Estomatitis	14	0	0
Infecciones e Infestaciones			
Infecciones	31	5	2
Trastornos Generales y Condiciones en el Sitio de Administración			
Fatiga ^a	65	13	0
Pirexia	11	0	0
Trastornos de la Sangre y el Sistema Linfático			
Neutropenia ^b	37	19	5
Anemia ^c	25	5	0
Trombocitopenia ^d	20	4	0
Leucopenia ^e	17	5	<1
Trastornos del Metabolismo y la Nutrición			
Disminución del apetito	45	3	0
Deshidratación	10	2	0
Trastornos Respiratorios, Torácicos y del Mediastino			
Tos	19	0	0
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo			
Artralgia	15	0	0
Trastornos del Sistema Nervioso			
Cefalea	20	0	0
Disgeusia	12	0	0
Mareo	11	0	0
Trastornos de la Piel y el Tejido Subcutáneo			
Alopecia	12	0	0
Análisis			
Incremento de creatinina	13	<1	0
Pérdida de peso	14	0	0

^a Incluye astenia, fatiga.

^b Incluye neutropenia, descenso en el recuento de neutrófilos.

^c Incluye anemia, descenso del hematocrito, descenso de hemoglobina, descenso del recuento de eritrocitos.

^d Incluye descenso en el recuento de plaquetas, trombocitopenia.

^e Incluye leucopenia, descenso en el recuento de leucocitos.



Tabla 18: Alteraciones de Laboratorio en pacientes que recibieron VERZENIO en MONARCH 1.

	VERZENIO N=132		
	Todos los Grados %	Grado 3 %	Grado 4 %
Incremento de creatinina	98	<1	0
Descenso de leucocitos	91	28	0
Descenso del recuento de neutrófilos	88	22	5
Anemia	68	0	0
Descenso del recuento de linfocitos	42	13	<1
Descenso del recuento de plaquetas	41	2	0
Incremento de ALT	31	3	0
Incremento de AST	30	4	0

Incremento de la creatinina

Se ha demostrado que abemaciclib incrementa la creatinina sérica debido a la inhibición de los transportadores de secreción tubular renal, sin afectar la función glomerular (ver sección Propiedades Farmacológicas). En los estudios clínicos, los incrementos en la creatinina sérica (media de incremento, 0,2-0,3 mg/dL) ocurrieron dentro del primer ciclo de administración de VERZENIO de 28 días, se mantuvieron elevados, aunque estables a lo largo del periodo de tratamiento, y fueron reversibles con la discontinuación del tratamiento. Podrían considerarse marcadores alternativos tales como BUN, cistatina C o GFR calculada, los cuales no se basan en la creatinina, con el fin de determinar si se deteriora la función renal.

Experiencia post-comercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el periodo de post-comercialización de VERZENIO. Como estas reacciones se notifican voluntariamente de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de forma confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición del fármaco.

Trastornos Respiratorios: Enfermedad pulmonar intersticial (ILD)/Neumonitis. (ver sección Advertencias y Precauciones Especiales de Uso)

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 teniendo en cuenta que el diseño del estudio monarchE está programado para finalizar en junio de 2029 y la información enviada corresponde al segundo corte interino del 16 de marzo del 2020, la Sala considera que los resultados son inmaduros para tomar una decisión sobre el balance beneficio/riesgo.

Los resultados parciales evidencian que por el momento el medicamento abemaciclib sumado a terapia endocrina comparado con terapia endocrina sola, no muestra beneficios en mujeres mayores de 65 años, grupos raciales diferentes a raza blanca y asiática, pacientes con ECOG 1 y tumores mamarios clasificados con grado 1. Del mismo modo, tampoco se observa diferencias estadísticamente significativas en el desenlace primario en pacientes con score Ki67 mayor o igual al 20%. Para la Sala es importante conocer datos más maduros del desenlace primario (sobrevida libre de

Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



enfermedad invasiva - IDFS) y secundarios, incluyendo datos de sobrevida global y de calidad de vida.

3.5. MODIFICACIÓN DE DOSIFICACIÓN DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

3.5.1 PLEGRIDY® 125 mcg

Expediente : 20084464
Radicado : 20211167956
Fecha : 23/08/2021
Interesado : BIIB Colombia SAS

Composición:

Cada jeringa prellenada por 0.5 mL contiene 125 mcg de Peginterferon Beta-1A

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Plegridy® está indicado en pacientes adultos para el tratamiento de la esclerosis múltiple remitente recurrente.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Contraindicaciones: - hipersensibilidad al interferón beta recombinante o natural, al peginterferón, o a alguno de los excipientes. - inicio del tratamiento durante el embarazo. - pacientes con depresión severa y/o ideas suicidas.

Nuevas advertencias y precauciones:

Daño hepático
Depresión
Reacciones de hipersensibilidad
Reacciones en el área de la inyección
Disminución de los recuentos celulares de sangre periférica
Trastornos renales y urinarios
Microangiopatía trombótica
Anomalías de laboratorio
Crisis epilépticas
Enfermedad cardíaca
Inmunogenicidad
Insuficiencia hepática
Contenido de sodio
Daño hepático

Se han notificado casos de aumento de los niveles séricos de las aminotransferasas hepáticas, hepatitis, hepatitis autoinmune y casos raros de insuficiencia hepática grave con medicamentos que contienen interferón beta. Se han observado aumentos de las enzimas hepáticas con el uso de plegridy®. Se debe controlar a los pacientes para detectar signos de lesión hepática.

Depresión

Plegridy® debe administrarse con precaución a los pacientes con trastornos depresivos previos. La depresión se presenta con mayor frecuencia en la población con esclerosis múltiple y en asociación con el uso de interferón. Se debe indicar a los pacientes que

Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



informen de inmediato cualquier síntoma de depresión y/o ideas suicidas al médico prescriptor.

Los pacientes que presenten signos de depresión deben ser estrechamente monitorizados durante la terapia y tratados adecuadamente. Debe considerarse el cese del tratamiento con plegridy®.

Reacciones de hipersensibilidad

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad graves, incluyendo casos de anafilaxia como una complicación rara del tratamiento con interferón beta, incluido plegridy®. Los pacientes deben ser asesorados para discontinuar plegridy® y buscar asistencia médica inmediata, si experimentan signos y síntomas de anafilaxia o reacciones de hipersensibilidad graves.

Reacciones en el área de la inyección

Se han reportado reacciones en el área de la inyección, incluyendo necrosis con el uso de interferón beta subcutáneo. Para minimizar el riesgo de reacciones en el sitio de la inyección, los pacientes deben ser instruidos en el uso de una técnica de inyección aséptica. El procedimiento para la auto-administración debe ser revisado periódicamente con el paciente, especialmente si se han producido reacciones en el área de la inyección. Si el paciente presenta hinchazón o salida de líquido en el área de la inyección, el paciente deberá informar inmediatamente al médico. Un paciente tratado con plegridy® en estudios clínicos experimentó necrosis en el área de la inyección. La decisión de discontinuar el tratamiento después de que se observe necrosis en un solo sitio dependerá de la extensión de la necrosis.

Disminución de los recuentos celulares de sangre periférica

Se han notificado casos de disminución de los recuentos de células en sangre periférica en todas las líneas celulares, que incluyen casos raros de pancitopenia y trombocitopenia grave, en pacientes que reciben interferón beta. Se han observado citopenias, que incluyen casos raros y graves de neutropenia y trombocitopenia, en pacientes tratados con plegridy®. Se debe vigilar a los pacientes para detectar síntomas o signos de disminución de los recuentos de células en sangre periférica.

Trastornos renales y urinarios

Síndrome nefrótico

Se han notificado casos de síndrome nefrótico con diferentes nefropatías subyacentes que incluyen glomeruloesclerosis segmentaria y focal colapsante (gesfc), enfermedad con cambios mínimos (ecm), glomerulonefritis membranoproliferativa (gnmp) y glomerulopatía membranosa (gnm) durante el tratamiento con medicamentos que contienen interferón beta. Los eventos se notificaron en diferentes tiempos durante el tratamiento y pueden ocurrir después de varios años de tratamiento con interferón beta. Se recomienda vigilar periódicamente para detectar signos o síntomas incipientes, por ejemplo, edema, proteinuria e insuficiencia renal, especialmente en pacientes con mayor riesgo de enfermedad renal. Es necesario tratar rápidamente el síndrome nefrótico y se debe considerar la suspensión del tratamiento con plegridy®.

Insuficiencia renal grave

Se debe tener precaución cuando se administre plegridy® a pacientes con insuficiencia renal grave.

Microangiopatía trombótica (mat)

Se han notificado casos de mat, manifestada como púrpura trombocitopénica trombótica (ptt) o síndrome urémico hemolítico (suh), incluidos casos mortales, con medicamentos que contienen interferón beta. Los eventos se notificaron en diferentes tiempos durante el

Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



tratamiento y pueden ocurrir varias semanas a varios años después de comenzar el tratamiento con interferón beta. Las primeras manifestaciones clínicas incluyen trombocitopenia, hipertensión de nueva aparición, fiebre, síntomas del sistema nervioso central (por ejemplo, confusión, paresia) e insuficiencia renal. Los resultados de laboratorio sugestivos de mat incluyen disminución del recuento plaquetario, aumento de la deshidrogenasa láctica (ldh) en suero debido a hemólisis y esquistocitos (fragmentación de los eritrocitos) en un frotis de sangre. Por lo tanto, si se observan manifestaciones clínicas de mat, se recomienda realizar más pruebas para vigilar el número de plaquetas en sangre, ldh en suero, frotis de sangre y función renal. Si se diagnostica mat, es preciso iniciar el tratamiento inmediatamente (considerando el intercambio de plasma) y se recomienda suspender inmediatamente plegridy®.

Anomalías de laboratorio

El uso de interferón se asocia con alteraciones de laboratorio. Además de las exámenes de laboratorio que se realizan normalmente para vigilar a los pacientes con esclerosis múltiple, se recomienda realizar un recuento hematológico completo y fórmula leucocitaria, recuento plaquetario y bioquímica sanguínea, incluyendo pruebas de función hepática (por ejemplo, aspartato aminotransferasa [asat], alanina aminotransferasa [alat]) antes de iniciar el tratamiento y a intervalos periódicos tras la introducción del tratamiento con plegridy® y luego periódicamente en ausencia de síntomas clínicos.

Los pacientes con mielosupresión pueden necesitar una monitorización más intensiva del recuento de las células sanguíneas, con diferencial y recuento plaquetario.

Se han observado hipotiroidismo e hipertiroidismo con el uso de interferón beta. Se recomiendan pruebas de función tiroidea de manera periódica en pacientes con antecedentes clínicos de disfunción tiroidea o según esté clínicamente indicado.

Crisis epilépticas

Plegridy® debe administrarse con precaución en pacientes con antecedentes de crisis epilépticas, en aquellos que recibieron el tratamiento con antiepilépticos y particularmente si su epilepsia no está adecuadamente controlada.

Enfermedad cardíaca

Se ha informado empeoramiento de la enfermedad cardíaca en pacientes tratados con interferón beta. La incidencia de eventos cardiovasculares fue similar entre plegridy® (125 microgramos cada 2 semanas) y los grupos tratados con placebo (7% en cada grupo). No se informaron eventos cardiovasculares serios en pacientes que recibieron plegridy® en el estudio advance. Sin embargo, los pacientes con enfermedad cardíaca significativa previa, como insuficiencia cardíaca congestiva, cardiopatía coronaria o arritmia, deben ser monitorizados para detectar empeoramiento de su afección cardíaca, especialmente al inicio del tratamiento.

Inmunogenicidad

Los pacientes pueden desarrollar anticuerpos para plegridy®. Los datos de los pacientes tratados hasta 2 años con plegridy® sugieren que menos 1% (5/715) desarrolló anticuerpos neutralizantes persistentes a la porción de interferón beta-1a de peginterferón beta-1a. Los anticuerpos neutralizantes pueden reducir la eficacia clínica. Sin embargo, el desarrollo de anticuerpos contra la fracción de interferón beta-1a de peginterferón no tuvo ningún impacto discernible sobre la seguridad o la eficacia clínica, aunque el análisis se vio limitado por la baja incidencia de inmunogenicidad.

El 3% de los pacientes (18/681) desarrollaron anticuerpos persistentes para la fracción de peg de peginterferón beta-1a. En el estudio clínico llevado a cabo, el desarrollo de anticuerpos contra la fracción de peg de peginterferón beta-1a no tuvo ningún impacto

Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



discernible sobre la seguridad o eficacia clínica (incluyendo la tasa anualizada de recaídas, lesiones por resonancia magnética (rm) y la progresión de discapacidad).

Insuficiencia hepática

Se debe tener precaución y considerar una estrecha monitorización cuando se administre plegridy® a pacientes con insuficiencia hepática grave los pacientes deben ser monitorizados para detectar signos de daño hepático y tener precaución cuando se utilicen interferones de forma concomitante con otros productos farmacéuticos asociados a lesión hepática.

Contenido de sodio

Cada jeringa o pluma contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio, por lo que se considera prácticamente "libre de sodio".

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad reproductiva

Las mujeres en edad reproductiva tienen que utilizar medidas anticonceptivas apropiadas. Si la paciente queda embarazada o planea embarazarse mientras esté tomando plegridy®, se le deberá informar los riesgos potenciales, y la discontinuación del tratamiento deberá considerarse. En las pacientes con una tasa alta de recaída antes de inicio del tratamiento, el riesgo de una recaída grave después de la discontinuación de plegridy® en caso de embarazo debe ser ponderado contra un posible aumento del riesgo de aborto espontáneo.

Embarazo

Existe poca información sobre el uso de plegridy® en el embarazo. Los datos disponibles indican que puede haber un mayor riesgo de aborto espontáneo. El inicio del tratamiento con plegridy® está contraindicado durante el embarazo.

Lactancia

No se sabe si peginterferón beta-1a se secreta en la leche humana. Debido a la posibilidad de reacciones adversas graves en los lactantes, se debe tomar la decisión de discontinuar la lactancia o el tratamiento con plegridy®.

Fertilidad

No existen datos sobre los efectos de peginterferón beta-1a sobre la fertilidad humana. En los animales, se observaron efectos anovulatorios en dosis muy altas. No se dispone de información sobre los efectos de peginterferón beta-1a sobre la fertilidad masculina en los animales.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Los efectos adversos relacionados con el sistema nervioso central asociados con el uso de interferón beta (por ejemplo, náusea) podrían influir en la capacidad del paciente para conducir o utilizar máquinas.

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 vía de administración
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto versión 1 de mayo de 2021 allegado mediante radicado No. 20211167956
- Información para prescribir versión 6 de mayo de 2021. allegado mediante radicado No. 20211167956

Nueva vía de administración

Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Intramuscular

Nuevas precauciones y advertencias

- Daño hepático
- Depresión
- Reacciones de hipersensibilidad
- Reacciones en el área de la inyección
- Disminución de los recuentos celulares de sangre periférica
- Trastornos renales y urinarios
- Microangiopatía trombótica
- Anomalías de laboratorio
- Crisis epilépticas
- Enfermedad cardíaca
- Inmunogenicidad
- Insuficiencia hepática
- Contenido de sodio

Daño hepático

Se han notificado casos de aumento de los niveles séricos de las aminotransferasas hepáticas, hepatitis, hepatitis autoinmune y casos raros de insuficiencia hepática grave con medicamentos que contienen interferón beta. Se han observado aumentos de las enzimas hepáticas con el uso de PLEGRIDY®. Se debe controlar a los pacientes para detectar signos de lesión hepática (véase la sección de Reacciones adversas).

Depresión

PLEGRIDY® debe administrarse con precaución a los pacientes con trastornos depresivos previos (véase la sección de Contraindicaciones). La depresión se presenta con mayor frecuencia en la población con esclerosis múltiple y en asociación con el uso de interferón. Se debe indicar a los pacientes que informen de inmediato cualquier síntoma de depresión y/o ideas suicidas al médico prescriptor.

Los pacientes que presenten signos de depresión deben ser estrechamente monitorizados durante la terapia y tratados adecuadamente. Debe considerarse el cese del tratamiento con PLEGRIDY® (véase la sección de Reacciones adversas).

Reacciones de hipersensibilidad

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad graves, incluyendo casos de anafilaxia como una complicación rara del tratamiento con interferón beta, incluido PLEGRIDY. Los pacientes deben ser asesorados para discontinuar Plegridy® y buscar asistencia médica inmediata, si experimentan signos y síntomas de anafilaxia o reacciones de hipersensibilidad graves (véase la sección de Reacciones adversas).

Reacciones en el área de la inyección

Se han reportado reacciones en el área de la inyección, incluyendo necrosis con el uso de interferón beta subcutáneo. Para minimizar el riesgo de reacciones en el sitio de la inyección, los pacientes deben ser instruidos en el uso de una técnica de inyección aséptica. El procedimiento para la auto-administración debe ser revisado periódicamente con el paciente, especialmente si se han producido reacciones en el área de la inyección. Si el paciente presenta hinchazón o salida de líquido en el área de la inyección, el paciente deberá informar inmediatamente al médico. Un paciente tratado con PLEGRIDY® en

Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



estudios clínicos experimentó necrosis en el área de la inyección. La decisión de discontinuar el tratamiento después que se observe necrosis en un solo sitio dependerá de la extensión de la necrosis.

Disminución de los recuentos celulares de sangre periférica

Se han notificado casos de disminución de los recuentos de células en sangre periférica en todas las líneas celulares, que incluyen casos raros de pancitopenia y trombocitopenia grave, en pacientes que reciben interferón beta. Se han observado citopenias, que incluyen casos raros y graves de neutropenia y trombocitopenia, en pacientes tratados con peginterferon beta-1a. Se debe vigilar a los pacientes para detectar síntomas o signos de disminución de los recuentos de células en sangre periférica.

Trastornos renales y urinarios

Síndrome nefrótico

Se han notificado casos de síndrome nefrótico con diferentes nefropatías subyacentes que incluyen glomeruloesclerosis segmentaria y focal colapsante (GESFC), enfermedad con cambios mínimos (ECM), glomerulonefritis membranoproliferativa (GNMP) y glomerulopatía membranosa (GNM) durante el tratamiento con medicamentos que contienen interferón beta. Los eventos se notificaron en diferentes tiempos durante el tratamiento y pueden ocurrir después de varios años de tratamiento con interferón beta. Se recomienda vigilar periódicamente para detectar signos o síntomas incipientes, por ejemplo, edema, proteinuria e insuficiencia renal, especialmente en pacientes con mayor riesgo de enfermedad renal. Es necesario tratar rápidamente el síndrome nefrótico y se debe considerar la suspensión del tratamiento con peginterferon beta-1a®.

Insuficiencia renal grave

Se debe tener precaución cuando se administre PLEGRIDY® a pacientes con insuficiencia renal grave.

Microangiopatía trombótica (MAT)

Se han notificado casos de MAT, manifestada como púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) o síndrome urémico hemolítico (SUH), incluidos casos mortales, con medicamentos que contienen interferón beta. Los eventos se notificaron en diferentes tiempos durante el tratamiento y pueden ocurrir varias semanas a varios años después de comenzar el tratamiento con interferón beta. Las primeras manifestaciones clínicas incluyen trombocitopenia, hipertensión de nueva aparición, fiebre, síntomas del sistema nervioso central (por ejemplo, confusión, paresia) e insuficiencia renal. Los resultados de laboratorio sugestivos de MAT incluyen disminución del recuento plaquetario, aumento de la deshidrogenasa láctica (LDH) en suero debido a hemólisis y esquistocitos (fragmentación de los eritrocitos) en un frotis de sangre. Por lo tanto, si se observan manifestaciones clínicas de MAT, se recomienda realizar más pruebas para vigilar el número de plaquetas en sangre, LDH en suero, frotis de sangre y función renal. Si se diagnostica MAT, es preciso iniciar el tratamiento inmediatamente (considerando el intercambio de plasma) y se recomienda suspender inmediatamente peginterferon beta-1^a

Anomalías de laboratorio

El uso de interferón se asocia con alteraciones de laboratorio. Además de los exámenes de laboratorio que se realizan normalmente para vigilar a los pacientes con esclerosis múltiple, se recomienda realizar un recuento hematológico completo y fórmula leucocitaria, recuento

Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



plaquetario y bioquímica sanguínea, incluyendo pruebas de función hepática (por ejemplo, aspartato aminotransferasa [ASAT], alanina aminotransferasa [ALAT]) antes de iniciar el tratamiento y a intervalos periódicos tras la introducción del tratamiento con peginterferon beta-1a y luego periódicamente en ausencia de síntomas clínicos.

Los pacientes con mielosupresión pueden necesitar una monitorización más intensiva del recuento de las células sanguíneas, con diferencial y recuento plaquetario.

Se han observado hipotiroidismo e hipertiroidismo con el uso de interferón beta. Se recomiendan pruebas de función tiroidea de manera periódica en pacientes con antecedentes clínicos de disfunción tiroidea o según esté clínicamente indicado.

Crisis epilépticas

Peginterferon beta-1a debe administrarse con precaución en pacientes con antecedentes de crisis epilépticas, en aquellos que recibieron el tratamiento con antiepilépticos y particularmente si su epilepsia no está adecuadamente controlada.

Enfermedad cardíaca

Se ha informado empeoramiento de la enfermedad cardíaca en pacientes tratados con interferón beta. La incidencia de eventos cardiovasculares fue similar entre peginterferon beta-1a (125 microgramos cada 2 semanas) y los grupos tratados con placebo (7% en cada grupo). No se informaron eventos cardiovasculares serios en pacientes que recibieron peginterferon beta-1a en el estudio ADVANCE. Sin embargo, los pacientes con enfermedad cardíaca significativa preexistente, como insuficiencia cardíaca congestiva, cardiopatía coronaria o arritmia, deben ser monitorizados para detectar empeoramiento de su afección cardíaca, especialmente al inicio del tratamiento.

Inmunogenicidad

Los pacientes pueden desarrollar anticuerpos para peginterferon beta-1a. Los datos de los pacientes tratados hasta 2 años con peginterferon beta-1a administrado por vía subcutánea sugieren que menos 1% (5/715) desarrolló anticuerpos neutralizantes persistentes a la porción de interferón beta-1a de peginterferón beta-1a. Los anticuerpos neutralizantes pueden reducir la eficacia clínica. Sin embargo, el desarrollo de anticuerpos contra la fracción de interferón beta-1a de peginterferón no tuvo ningún impacto discernible sobre la seguridad o la eficacia clínica, aunque el análisis se vio limitado por la baja incidencia de inmunogenicidad.

El 3% de los pacientes (18/681) desarrollaron anticuerpos persistentes para la fracción de PEG de peginterferón beta-1a. En el estudio clínico llevado a cabo, el desarrollo de anticuerpos contra la fracción de PEG de peginterferón beta-1a no tuvo ningún impacto discernible sobre la seguridad o eficacia clínica (incluyendo la tasa anualizada de recaídas, lesiones por resonancia magnética (RM) y la progresión de discapacidad).

Insuficiencia hepática

Se debe tener precaución y considerar una estrecha monitorización cuando se administre peginterferon beta-1a a pacientes con insuficiencia hepática grave. Los pacientes deben ser monitorizados para detectar signos de daño hepático y tener precaución cuando se utilicen interferones de forma concomitante con otros productos farmacéuticos asociados a lesión hepática.

Contenido de sodio

Acta No. 03 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cada jeringa o pluma contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio, por lo que se considera prácticamente "libre de sodio".

Nuevas reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas al medicamento (RAM) más comunes (con una incidencia mayor que con el placebo) para PLEGRIDY® de 125 microgramos por vía subcutánea cada 2 semanas fueron eritema el área de la inyección, enfermedad seudogripal, pirexia, cefalea, mialgias, escalofríos, dolor en el sitio de inyección, astenia, prurito en el sitio de inyección y artralgia.

La reacción adversa al medicamento notificada con más frecuencia y que condujo a la discontinuación del tratamiento con peginterferon beta-1a de 125 microgramos por vía subcutánea cada 2 semanas fue de enfermedad seudogripal (< 1%).

Lista tabulada de reacciones adversas vía de administración subcutánea

En los estudios clínicos, 1468 pacientes recibieron peginterferon beta-1a vía subcutánea por hasta 278 semanas con una exposición general equivalente a 4217 años-pacientes). 1285 pacientes recibieron al menos 1 año y 1124 pacientes han recibido por lo menos 2 años de tratamiento con peginterferon beta-1a. 947 pacientes recibieron al menos 3 años y 685 recibieron al menos 4 años de tratamiento con peginterferon beta-1a. La experiencia en la fase no controlada (2 años) y aleatorizada del estudio ADVANCE y en el estudio de extensión de seguridad ATTAIN (tratamiento recibido hasta 4 años) fue consistente con los resultados obtenidos en la fase controlada con placebo en el estudio ADVANCE durante un año.

La tabla 2 resume las RAM (incidencia mayor que con el placebo y con una posibilidad razonable de causalidad) de 512 pacientes tratados con peginterferon beta-1a 125 microgramos por vía subcutánea cada 2 semanas y 500 pacientes que recibieron placebo durante 48 semanas.

Las RAM se presentan conforme al término preferente de MedDRA y a la clasificación de órganos del sistema MedDRA. La incidencia de las reacciones adversas siguientes se expresa de acuerdo con las siguientes categorías:

- Muy frecuente ($\geq 1/10$)
- Frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)
- Poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$)
- Raro ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$)
- Muy raro ($< 1/10\ 000$)
- Desconocido (no se puede calcular con los datos disponibles)

Tabla 2. Resumen tabulado de reacciones adversas

Acta No. 03 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Clasificación por órganos y sistemas MedDRA	Reacción adversa	Categoría de frecuencia
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático	Trombocitopenia	Poco frecuente
	Microangiopatía trombótica incluyendo púrpura trombocitopénica trombótica/ síndrome urémico hemolítico*	Raro
Trastornos del sistema inmune	Angioedema	Poco frecuente
	Reacción de hipersensibilidad	
	Anafilaxis ¹	Desconocida
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Muy frecuente
	Crisis epiléptica	Poco frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	Hipertensión arterial pulmonar†	Desconocida
Trastornos gastrointestinales	Náusea	Frecuente
	Vómito	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia§	Frecuente
	Prurito	
	Urticaria	Poco frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y de tejido conectivo	Mialgia	Muy frecuente
	Artralgia	
Trastornos renales y urinarios	Síndrome nefrótico, glomeruloesclerosis	Raros
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Eritema en el sitio de la inyección	Muy frecuente
	Enfermedad tipo influenza	
	Pirexia	
	Escalofríos	
	Dolor en el área de la inyección	
	Astenia	
	Prurito en el área de la inyección	
	Hipertermia	
	Dolor	Frecuente
	Edema en el sitio de la inyección	
	Calor en el sitio de la inyección	
	Hematoma en el sitio de la inyección	
	Erupción en el sitio de la inyección	
	Inflamación en el sitio de la inyección	
	Decoloración en el sitio de la inyección	
Clasificación por órganos y sistemas MedDRA	Reacción adversa	Categoría de frecuencia
	Necrosis en el sitio de la inyección	Raro
Investigaciones	Temperatura corporal elevada	Frecuente
	Alanina aminotransferasa elevada	
	Aspartato aminotransferasa elevada	
	Gamma-glutamyl-transferasa elevada	
	Hemoglobina disminuida	
	Recuento plaquetario disminuido	Poco frecuente
	Recuento leucocitario disminuido	Frecuente
Trastornos psiquiátricos	Depresión	Frecuente

* Información de clase de los productos que contienen interferón beta (ver sección *Advertencias y precauciones especiales de uso*).

† Información de clase de los productos que contienen interferón, ver más abajo *Hipertensión arterial pulmonar*.

§ Información de clase de los productos que contienen interferón beta.

¹ Reacciones adversas derivadas únicamente de la experiencia post comercialización.

Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Descripción de reacciones adversas selectas vía de administración subcutánea

Síntomas seudogripales

El 47 % de los pacientes que recibieron 125 microgramos de peginterferon beta-1a cada 2 semanas y el 13% de los pacientes que recibieron placebo experimentaron enfermedad seudogripal. La incidencia de síntomas seudogripales (por ejemplo, enfermedad seudogripal, escalofríos, hiperpirexia, dolor musculoesquelético, mialgia, dolor, pirexia) fue mayor al inicio del tratamiento y en general disminuyó durante los primeros 6 meses. De los pacientes que notificaron síntomas seudogripales, el 90 % los notificó con una intensidad leve o moderada. Ninguno se consideró de naturaleza grave. Menos del 1 % de los pacientes que recibieron peginterferon beta-1a durante la fase controlada con placebo del estudio ADVANCE suspendió el tratamiento debido a los síntomas seudogripales. En un estudio abierto en pacientes que cambiaron de tratamiento de interferón beta a peginterferon beta-1a, se evaluó el inicio y la duración de los síntomas semejantes a la influenza tratados profilácticamente. En los pacientes que presentaban síntomas semejantes a la influenza, el tiempo medio de inicio fue de 10 horas (intervalo intercuartil, 7 a 16 horas) después de la inyección y la mediana de la duración fue 17 horas (intervalo intercuartil, 12 a 22 horas).

Reacciones en el sitio de la inyección

Las reacciones en el área de la inyección (eritema, dolor, prurito o edema) fueron reportadas por el 66% de los pacientes que recibieron peginterferon beta-1a de 125 microgramos cada 2 semanas comparados con el 11% de los pacientes que recibieron placebo. El eritema en el sitio de la inyección fue la reacción en el área de inyección más reportada. De los pacientes que reportaron reacciones en el área de la inyección, el 95% las reportaron como leve o moderadas en gravedad. Un paciente de 1468, que recibió peginterferon beta-1^a experimentó necrosis en el sitio de la inyección durante el estudio clínico, el cual se resolvió con tratamiento médico estándar.

Anomalías en las aminotransferasas hepáticas

La incidencia de incrementos de transaminasa hepática fue mayor en los pacientes que recibieron peginterferon beta-1a en comparación de los que recibieron placebo. La mayoría de las elevaciones enzimáticas fue <3 veces el límite superior a la normalidad (LSN) Se reportaron elevaciones de alanino aminotransferasa y de aspartato aminotransferasa (>5 veces el (LSN) en 1% y <1% de los pacientes tratados con placebo y de 2% y <1% de los pacientes tratados con peginterferon beta-1^a respectivamente. Se observaron elevaciones de transaminasas hepáticas séricas combinado con bilirrubina alta en 2 pacientes que tenían anomalías previas en sus estudios hepáticos antes de recibir peginterferon beta-1a en los estudios clínicos. Ambos casos se resolvieron tras la discontinuación del tratamiento.

Trastornos hematológicos

Se observó una disminución en los recuentos leucocitarios de $<3,0 \times 10^9/L$ en el 7 % de los pacientes que recibieron peginterferon beta-1a y en el 1 % de los que recibieron placebo. Los recuentos medios de leucocitos permanecieron dentro de los límites normales en los pacientes tratados con peginterferon beta-1a. La disminución en los recuentos leucocitarios no se asoció a un aumento del riesgo de infecciones o de infecciones graves. La incidencia de una posible disminución clínicamente significativa en los recuentos linfocitarios ($<0,5 \times 10^9/L$) (<1 %), recuentos de neutrófilos ($\leq 1,0 \times 10^9/L$) (<1 %) y recuentos plaquetarios ($\leq 100 \times 10^9/L$) (≤ 1 %) fue similar en los pacientes tratados con peginterferon beta-1a en comparación con los pacientes tratados con placebo. Se notificaron 2 casos graves en los

Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



pacientes tratados con peginterferon beta-1a: un paciente (<1 %) presentó trombocitopenia grave (recuento plaquetario $<10 \times 10^9/L$) y otro paciente (<1 %) presentó neutropenia grave (recuento de neutrófilos $<0,5 \times 10^9/L$). En ambos pacientes, los recuentos celulares volvieron a la normalidad tras suspender el tratamiento con peginterferon beta-1a. Se observó una ligera disminución de los recuentos medios de eritrocitos en los pacientes tratados con peginterferon beta-1a. La incidencia de una posible disminución clínicamente significativa en los recuentos de eritrocitos ($<3,3 \times 10^{12}/L$) fue similar en los pacientes tratados con peginterferon beta-1^a en comparación con los pacientes tratados con placebo.

Reacciones de hipersensibilidad

Se reportaron eventos de hipersensibilidad en 16% de los pacientes tratados con peginterferon beta-1a de 125 microgramos cada 2 semanas y en 14% de los pacientes que recibieron placebo. Menos del 1% de los pacientes tratados con peginterferon beta-1a experimentaron un evento serio de hipersensibilidad (por ejemplo, angioedema, urticaria) y se recuperaron rápidamente después del tratamiento con antihistamínicos y/o corticosteroides. Con la experiencia poscomercialización, se han reportado eventos serios de hipersensibilidad incluyendo casos de anafilaxia (Frecuencia desconocida) seguidos a la administración de peginterferon beta-1a.

Depresión e ideación suicida

La incidencia general de eventos adversos relacionados con la depresión e ideación suicida fue de 8% tanto para peginterferon beta-1a de 125 microgramos cada 2 semanas y grupos con placebo. La incidencia de eventos serios relacionados con la depresión e ideas suicidas fueron similares y bajos (<1%) tanto en pacientes tratados con peginterferon beta-1a de 125 microgramos cada dos semanas como en los tratados con placebo.

Crisis epilépticas

La incidencia de eventos de crisis epilépticas fue baja y comparable en los pacientes que recibieron peginterferon beta-1a (125 microgramos cada 2 semanas) y placebo (<1% en cada grupo).

Hipertensión arterial pulmonar

Se han reportado casos de hipertensión arterial pulmonar (HAP) con productos que contienen interferón. Los eventos se reportaron en diferentes tiempos, incluyendo varios años después del inicio del tratamiento con interferón beta.

Vía de administración intramuscular

Un estudio abierto, cruzado que incluyó 136 sujetos para evaluar la bioequivalencia de dosis simples de 125 microgramos de peginterferon beta-1a administrado por vía subcutánea e inyección intramuscular en voluntarios sanos. El efecto adverso más frecuentemente reportado (con >10% de incidencia en cada brazo) durante ambos períodos de tratamiento fueron escalofríos (35,6% en IM frente a 26,96% en SC), dolor (22,0% en IM frente a 14,2% en SC), dolor en el sitio de inyección (11,4% en IM frente a 14,9% en SC), eritema en el sitio de inyección (2,3% en IM y 25,4% en SC) y dolor de cabeza (35,6% en IM frente a 41,0% en SC).

Reacciones en el sitio de inyección fueron reportadas con una frecuencia más baja en IM (14,4%) comparado con SC (32,1%).

Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se notificaron valores de proteína en orina anormales en 1/130 (0,8%) para el brazo SC y 4/131 (3,1%) en el grupo IM, sin ninguna reacción adversa asociada.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Reportar las reacciones adversas sospechosas después de la autorización del producto farmacéutico es importante. Permite el monitoreo continuo del balance beneficio/riesgo del producto farmacéutico. Los médicos deben reportar cualquier reacción adversa sospechosa a la autoridad sanitaria correspondiente y a Farmacovigilancia BIIB Colombia, al correo electrónico fvgcolombia@biogen.com

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información:

- **Modificación de vía de administración**
- **Modificación de precauciones y advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**

Nueva vía de administración

Intramuscular

Nuevas precauciones y advertencias

- Daño hepático
- Depresión
- Reacciones de hipersensibilidad
- Reacciones en el área de la inyección
- Disminución de los recuentos celulares de sangre periférica
- Trastornos renales y urinarios
- Microangiopatía trombótica
- Anomalías de laboratorio
- Crisis epilépticas
- Enfermedad cardíaca
- Inmunogenicidad
- Insuficiencia hepática
- Contenido de sodio

Daño hepático

Se han notificado casos de aumento de los niveles séricos de las aminotransferasas hepáticas, hepatitis, hepatitis autoinmune y casos raros de insuficiencia hepática grave con medicamentos que contienen interferón beta. Se han observado aumentos de las enzimas hepáticas con el uso de PLEGRIDY®. Se debe controlar a los pacientes para detectar signos de lesión hepática (véase la sección de Reacciones adversas).

Depresión

PLEGRIDY® debe administrarse con precaución a los pacientes con trastornos depresivos previos (véase la sección de Contraindicaciones). La depresión se presenta con mayor frecuencia en la población con esclerosis múltiple y en

Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



asociación con el uso de interferón. Se debe indicar a los pacientes que informen de inmediato cualquier síntoma de depresión y/o ideas suicidas al médico prescriptor.

Los pacientes que presenten signos de depresión deben ser estrechamente monitorizados durante la terapia y tratados adecuadamente. Debe considerarse el cese del tratamiento con PLEGRIDY® (véase la sección de Reacciones adversas).

Reacciones de hipersensibilidad

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad graves, incluyendo casos de anafilaxia como una complicación rara del tratamiento con interferón beta, incluido PLEGRIDY. Los pacientes deben ser asesorados para descontinuar Plegridy® y buscar asistencia médica inmediata, si experimentan signos y síntomas de anafilaxia o reacciones de hipersensibilidad graves (véase la sección de Reacciones adversas).

Reacciones en el área de la inyección

Se han reportado reacciones en el área de la inyección, incluyendo necrosis con el uso de interferón beta subcutáneo. Para minimizar el riesgo de reacciones en el sitio de la inyección, los pacientes deben ser instruidos en el uso de una técnica de inyección aséptica. El procedimiento para la auto-administración debe ser revisado periódicamente con el paciente, especialmente si se han producido reacciones en el área de la inyección. Si el paciente presenta hinchazón o salida de líquido en el área de la inyección, el paciente deberá informar inmediatamente al médico. Un paciente tratado con PLEGRIDY® en estudios clínicos experimentó necrosis en el área de la inyección. La decisión de descontinuar el tratamiento después que se observe necrosis en un solo sitio dependerá de la extensión de la necrosis.

Disminución de los recuentos celulares de sangre periférica

Se han notificado casos de disminución de los recuentos de células en sangre periférica en todas las líneas celulares, que incluyen casos raros de pancitopenia y trombocitopenia grave, en pacientes que reciben interferón beta. Se han observado citopenias, que incluyen casos raros y graves de neutropenia y trombocitopenia, en pacientes tratados con peginterferon beta-1a. Se debe vigilar a los pacientes para detectar síntomas o signos de disminución de los recuentos de células en sangre periférica.

Trastornos renales y urinarios

Síndrome nefrótico

Se han notificado casos de síndrome nefrótico con diferentes nefropatías subyacentes que incluyen glomeruloesclerosis segmentaria y focal colapsante (GESFC), enfermedad con cambios mínimos (ECM), glomerulonefritis membranoproliferativa (GNMP) y glomerulopatía membranosa (GNM) durante el tratamiento con medicamentos que contienen interferón beta. Los eventos se notificaron en diferentes tiempos durante el tratamiento y pueden ocurrir después de varios años de tratamiento con interferón beta. Se recomienda vigilar periódicamente para detectar signos o síntomas incipientes, por ejemplo, edema, proteinuria e insuficiencia renal, especialmente en pacientes con mayor riesgo de enfermedad renal. Es necesario tratar rápidamente el síndrome nefrótico y se debe considerar la suspensión del tratamiento con peginterferon beta-1a®.

Insuficiencia renal grave

Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se debe tener precaución cuando se administre PLEGRIDY® a pacientes con insuficiencia renal grave.

Microangiopatía trombótica (MAT)

Se han notificado casos de MAT, manifestada como púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) o síndrome urémico hemolítico (SUH), incluidos casos mortales, con medicamentos que contienen interferón beta. Los eventos se notificaron en diferentes tiempos durante el tratamiento y pueden ocurrir varias semanas a varios años después de comenzar el tratamiento con interferón beta. Las primeras manifestaciones clínicas incluyen trombocitopenia, hipertensión de nueva aparición, fiebre, síntomas del sistema nervioso central (por ejemplo, confusión, paresia) e insuficiencia renal. Los resultados de laboratorio sugestivos de MAT incluyen disminución del recuento plaquetario, aumento de la deshidrogenasa láctica (LDH) en suero debido a hemolisis y esquistocitos (fragmentación de los eritrocitos) en un frotis de sangre. Por lo tanto, si se observan manifestaciones clínicas de MAT, se recomienda realizar más pruebas para vigilar el número de plaquetas en sangre, LDH en suero, frotis de sangre y función renal. Si se diagnostica MAT, es preciso iniciar el tratamiento inmediatamente (considerando el intercambio de plasma) y se recomienda suspender inmediatamente peginterferon beta-1^a

Anomalías de laboratorio

El uso de interferón se asocia con alteraciones de laboratorio. Además de los exámenes de laboratorio que se realizan normalmente para vigilar a los pacientes con esclerosis múltiple, se recomienda realizar un recuento hematológico completo y fórmula leucocitaria, recuento plaquetario y bioquímica sanguínea, incluyendo pruebas de función hepática (por ejemplo, aspartato aminotransferasa [ASAT], alanina aminotransferasa [ALAT]) antes de iniciar el tratamiento y a intervalos periódicos tras la introducción del tratamiento con peginterferon beta-1^a y luego periódicamente en ausencia de síntomas clínicos.

Los pacientes con mielosupresión pueden necesitar una monitorización más intensiva del recuento de las células sanguíneas, con diferencial y recuento plaquetario.

Se han observado hipotiroidismo e hipertiroidismo con el uso de interferón beta. Se recomiendan pruebas de función tiroidea de manera periódica en pacientes con antecedentes clínicos de disfunción tiroidea o según esté clínicamente indicado.

Crisis epilépticas

Peginterferon beta-1^a debe administrarse con precaución en pacientes con antecedentes de crisis epilépticas, en aquellos que recibieron el tratamiento con antiepilépticos y particularmente si su epilepsia no está adecuadamente controlada.

Enfermedad cardíaca

Se ha informado empeoramiento de la enfermedad cardíaca en pacientes tratados con interferón beta. La incidencia de eventos cardiovasculares fue similar entre peginterferon beta-1^a (125 microgramos cada 2 semanas) y los grupos tratados con placebo (7% en cada grupo). No se informaron eventos cardiovasculares serios en pacientes que recibieron peginterferon beta-1^a en el estudio ADVANCE. Sin embargo, los pacientes con enfermedad cardíaca significativa preexistente, como insuficiencia cardíaca congestiva, cardiopatía coronaria o arritmia, deben ser monitorizados para

Acta No. 03 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



detectar empeoramiento de su afección cardiaca, especialmente al inicio del tratamiento.

Inmunogenicidad

Los pacientes pueden desarrollar anticuerpos para peginterferon beta-1a. Los datos de los pacientes tratados hasta 2 años con peginterferon beta-1a administrado por vía subcutánea sugieren que menos 1% (5/715) desarrolló anticuerpos neutralizantes persistentes a la porción de interferón beta-1a de peginterferón beta-1a. Los anticuerpos neutralizantes pueden reducir la eficacia clínica. Sin embargo, el desarrollo de anticuerpos contra la fracción de interferón beta-1a de peginterferón no tuvo ningún impacto discernible sobre la seguridad o la eficacia clínica, aunque el análisis se vio limitado por la baja incidencia de inmunogenicidad.

El 3% de los pacientes (18/681) desarrollaron anticuerpos persistentes para la fracción de PEG de peginterferón beta-1a. En el estudio clínico llevado a cabo, el desarrollo de anticuerpos contra la fracción de PEG de peginterferón beta-1a no tuvo ningún impacto discernible sobre la seguridad o eficacia clínica (incluyendo la tasa anualizada de recaídas, lesiones por resonancia magnética (RM) y la progresión de discapacidad).

Insuficiencia hepática

Se debe tener precaución y considerar una estrecha monitorización cuando se administre peginterferon beta-1a a pacientes con insuficiencia hepática grave. Los pacientes deben ser monitorizados para detectar signos de daño hepático y tener precaución cuando se utilicen interferones de forma concomitante con otros productos farmacéuticos asociados a lesión hepática.

Contenido de sodio

Cada jeringa o pluma contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio, por lo que se considera prácticamente "libre de sodio".

Nuevas reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas al medicamento (RAM) más comunes (con una incidencia mayor que con el placebo) para PLEGRIDY® de 125 microgramos por vía subcutánea cada 2 semanas fueron eritema el área de la inyección, enfermedad seudogripal, pirexia, cefalea, mialgias, escalofríos, dolor en el sitio de inyección, astenia, prurito en el sitio de inyección y artralgia.

La reacción adversa al medicamento notificada con más frecuencia y que condujo a la discontinuación del tratamiento con peginterferon beta-1a de 125 microgramos por vía subcutánea cada 2 semanas fue de enfermedad seudogripal (< 1%).

Lista tabulada de reacciones adversas vía de administración subcutánea

En los estudios clínicos, 1468 pacientes recibieron peginterferon beta-1a vía subcutánea por hasta 278 semanas con una exposición general equivalente a 4217 años-pacientes). 1285 pacientes recibieron al menos 1 año y 1124 pacientes han recibido por lo menos 2 años de tratamiento con peginterferon beta-1a. 947 pacientes recibieron al menos 3 años y 685 recibieron al menos 4 años de tratamiento con peginterferon beta-1a. La experiencia en la fase no controlada (2 años) y aleatorizada

Acta No. 03 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



del estudio ADVANCE y en el estudio de extensión de seguridad ATTAIN (tratamiento recibido hasta 4 años) fue consistente con con los resultados obtenidos en la fase controlada con placebo en el estudio ADVANCE durante un año.

La tabla 2 resume las RAM (incidencia mayor que con el placebo y con una posibilidad razonable de causalidad) de 512 pacientes tratados con peginteferon beta-1a 125 microgramos por vía subcutánea cada 2 semanas y 500 pacientes que recibieron placebo durante 48 semanas.

Las RAM se presentan conforme al término preferente de MedDRA y a la clasificación de órganos del sistema MedDRA. La incidencia de las reacciones adversas siguientes se expresa de acuerdo con las siguientes categorías:

- Muy frecuente ($\geq 1/10$)
- Frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)
- Poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$)
- Raro ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$)
- Muy raro ($< 1/10\ 000$)
- Desconocido (no se puede calcular con los datos disponibles)

Tabla 2. Resumen tabulado de reacciones adversas

Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Clasificación por órganos y sistemas MedDRA	Reacción adversa	Categoría de frecuencia
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático	Trombocitopenia	Poco frecuente
	Microangiopatía trombótica incluyendo púrpura trombocitopénica trombótica/ síndrome urémico hemolítico*	Raro
Trastornos del sistema inmune	Angioedema	Poco frecuente
	Reacción de hipersensibilidad	
	Anafilaxis ¹	Desconocida
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Muy frecuente
	Crisis epiléptica	Poco frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	Hipertensión arterial pulmonar†	Desconocida
Trastornos gastrointestinales	Náusea	Frecuente
	Vómito	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia§	Frecuente
	Prurito	
	Urticaria	Poco frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y de tejido conectivo	Mialgia	Muy frecuente
	Artralgia	
Trastornos renales y urinarios	Síndrome nefrótico, glomeruloesclerosis	Raros
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Eritema en el sitio de la inyección	Muy frecuente
	Enfermedad tipo influenza	
	Pirexia	
	Escalofríos	
	Dolor en el área de la inyección	
	Astenia	
	Prurito en el área de la inyección	
	Hipertermia	
	Dolor	Frecuente
	Edema en el sitio de la inyección	
	Calor en el sitio de la inyección	
	Hematoma en el sitio de la inyección	
	Erupción en el sitio de la inyección	
	Inflamación en el sitio de la inyección	
	Decoloración en el sitio de la inyección	
Clasificación por órganos y sistemas MedDRA	Inflamación en el sitio de la inyección	Raro
	Necrosis en el sitio de la inyección	
Investigaciones	Temperatura corporal elevada	Frecuente
	Alanina aminotransferasa elevada	
	Aspartato aminotransferasa elevada	
	Gamma-glutamil-transferasa elevada	
	Hemoglobina disminuida	
	Recuento plaquetario disminuido	Poco frecuente
	Recuento leucocitario disminuido	Frecuente
Trastornos psiquiátricos	Depresión	Frecuente

* Información de clase de los productos que contienen interferón beta (ver sección *Advertencias y precauciones especiales de uso*).

† Información de clase de los productos que contienen interferón, ver más abajo *Hipertensión arterial pulmonar*.

§ Información de clase de los productos que contienen interferón beta.

¹ Reacciones adversas derivadas únicamente de la experiencia post comercialización.

Acta No. 03 de 2022 SEMNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Descripción de reacciones adversas selectas vía de administración subcutánea

Síntomas seudogripales

El 47 % de los pacientes que recibieron 125 microgramos de peginterferon beta-1a cada 2 semanas y el 13% de los pacientes que recibieron placebo experimentaron enfermedad seudogripal. La incidencia de síntomas seudogripales (por ejemplo, enfermedad seudogripal, escalofríos, hiperpirexia, dolor musculoesquelético, mialgia, dolor, pirexia) fue mayor al inicio del tratamiento y en general disminuyó durante los primeros 6 meses. De los pacientes que notificaron síntomas seudogripales, el 90 % los notificó con una intensidad leve o moderada. Ninguno se consideró de naturaleza grave. Menos del 1 % de los pacientes que recibieron peginterferon beta-1a durante la fase controlada con placebo del estudio ADVANCE suspendió el tratamiento debido a los síntomas seudogripales. En un estudio abierto en pacientes que cambiaron de tratamiento de interferón beta a peginterferon beta-1a, se evaluó el inicio y la duración de los síntomas semejantes a la influenza tratados profilácticamente. En los pacientes que presentaban síntomas semejantes a la influenza, el tiempo medio de inicio fue de 10 horas (intervalo intercuartil, 7 a 16 horas) después de la inyección y la mediana de la duración fue 17 horas (intervalo intercuartil, 12 a 22 horas).

Reacciones en el sitio de la inyección

Las reacciones en el área de la inyección (eritema, dolor, prurito o edema) fueron reportadas por el 66% de los pacientes que recibieron peginterferon beta-1a de 125 microgramos cada 2 semanas comparados con el 11% de los pacientes que recibieron placebo. El eritema en el sitio de la inyección fue la reacción en el área de inyección más reportada. De los pacientes que reportaron reacciones en el área de la inyección, el 95% las reportaron como leve o moderadas en gravedad. Un paciente de 1468, que recibió peginterferon beta-1^a experimentó necrosis en el sitio de la inyección durante el estudio clínico, el cual se resolvió con tratamiento médico estándar.

Anomalías en las aminotransferasas hepáticas

La incidencia de incrementos de transaminasa hepática fue mayor en los pacientes que recibieron peginterferon beta-1a en comparación de los que recibieron placebo. La mayoría de las elevaciones enzimáticas fue <3 veces el límite superior a la normalidad (LSN) Se reportaron elevaciones de alanino aminotransferasa y de aspartato aminotransferasa (>5 veces el (LSN) en 1% y <1% de los pacientes tratados con placebo y de 2% y <1% de los pacientes tratados con peginterferon beta-1^a respectivamente. Se observaron elevaciones de transaminasas hepáticas séricas combinado con bilirrubina alta en 2 pacientes que tenían anomalías previas en sus estudios hepáticos antes de recibir peginterferon beta-1a en los estudios clínicos. Ambos casos se resolvieron tras la discontinuación del tratamiento.

Trastornos hematológicos

Se observó una disminución en los recuentos leucocitarios de $3,0 \times 10^9/L$ en el 7 % de los pacientes que recibieron peginterferon beta-1a y en el 1 % de los que recibieron placebo. Los recuentos medios de leucocitos permanecieron dentro de los límites normales en los pacientes tratados con peginterferon beta-1a. La disminución en los recuentos leucocitarios no se asoció a un aumento del riesgo de infecciones o de infecciones graves. La incidencia de una posible disminución clínicamente significativa en los recuentos linfocitarios ($0,5 \times 10^9/L$) (<1 %), recuentos de

Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



neutrófilos ($\leq 1,0 \times 10^9/L$) ($< 1\%$) y recuentos plaquetarios ($\leq 100 \times 10^9/L$) ($\leq 1\%$) fue similar en los pacientes tratados con peginterferon beta-1a en comparación con los pacientes tratados con placebo. Se notificaron 2 casos graves en los pacientes tratados con peginterferon beta-1a: un paciente ($< 1\%$) presentó trombocitopenia grave (recuento plaquetario $< 10 \times 10^9/L$) y otro paciente ($< 1\%$) presentó neutropenia grave (recuento de neutrófilos $< 0,5 \times 10^9/L$). En ambos pacientes, los recuentos celulares volvieron a la normalidad tras suspender el tratamiento con peginterferon beta-1a. Se observó una ligera disminución de los recuentos medios de eritrocitos en los pacientes tratados con peginterferon beta-1a. La incidencia de una posible disminución clínicamente significativa en los recuentos de eritrocitos ($< 3,3 \times 10^{12}/L$) fue similar en los pacientes tratados con peginterferon beta-1a en comparación con los pacientes tratados con placebo.

Reacciones de hipersensibilidad

Se reportaron eventos de hipersensibilidad en 16% de los pacientes tratados con peginterferon beta-1a de 125 microgramos cada 2 semanas y en 14% de los pacientes que recibieron placebo. Menos del 1% de los pacientes tratados con peginterferon beta-1a experimentaron un evento serio de hipersensibilidad (por ejemplo, angioedema, urticaria) y se recuperaron rápidamente después del tratamiento con antihistamínicos y/o corticoesteroides. Con la experiencia poscomercialización, se han reportado eventos serios de hipersensibilidad incluyendo casos de anafilaxia (Frecuencia desconocida) seguidos a la administración de peginterferon beta-1a.

Depresión e ideación suicida

La incidencia general de eventos adversos relacionados con la depresión e ideación suicida fue de 8% tanto para peginterferon beta-1a de 125 microgramos cada 2 semanas y grupos con placebo. La incidencia de eventos serios relacionados con la depresión e ideas suicidas fueron similares y bajos ($< 1\%$) tanto en pacientes tratados con peginterferon beta-1a de 125 microgramos cada dos semanas como en los tratados con placebo.

Crisis epilépticas

La incidencia de eventos de crisis epilépticas fue baja y comparable en los pacientes que recibieron peginterferon beta-1a (125 microgramos cada 2 semanas) y placebo ($< 1\%$ en cada grupo).

Hipertensión arterial pulmonar

Se han reportado casos de hipertensión arterial pulmonar (HAP) con productos que contienen interferón. Los eventos se reportaron en diferentes tiempos, incluyendo varios años después del inicio del tratamiento con interferón beta.

Vía de administración intramuscular

Un estudio abierto, cruzado que incluyó 136 sujetos para evaluar la bioequivalencia de dosis simples de 125 microgramos de peginterferon beta-1a administrado por vía subcutánea e inyección intramuscular en voluntarios sanos. El efecto adverso más frecuentemente reportado (con $> 10\%$ de incidencia en cada brazo) durante ambos períodos de tratamiento fueron escalofríos (35,6% en IM frente a 26,96% en SC), dolor (22,0% en IM frente a 14,2% en SC), dolor en el sitio de inyección (11,4% en IM frente a 14,9% en SC), eritema en el sitio de inyección (2,3% en IM y 25,4% en SC) y dolor de cabeza (35,6% en IM frente a 41,0% en SC).

Acta No. 03 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones en el sitio de inyección fueron reportadas con una frecuencia más baja en IM (14,4%) comparado con SC (32,1%).

Se notificaron valores de proteína en orina anormales en 1/130 (0,8%) para el brazo SC y 4/131 (3,1%) en el grupo IM, sin ninguna reacción adversa asociada.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Reportar las reacciones adversas sospechosas después de la autorización del producto farmacéutico es importante. Permite el monitoreo continuo del balance beneficio/riesgo del producto farmacéutico. Los médicos deben reportar cualquier reacción adversa sospechosa a la autoridad sanitaria correspondiente y a Farmacovigilancia BIIB Colombia, al correo electrónico fvgcolombia@biogen.com

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto versión 1 de mayo de 2021 y la información para prescribir versión 6 de mayo de 2021 allegados mediante radicado No. 20211167956

3.5.2 PLEGRIDY® 94 mcg

Expediente : 20107726
Radicado : 20211167926
Fecha : 23/08/2021
Interesado : BIIB Colombia SAS

Composición:

Cada jeringa prellenada por 0.5 mL contiene 94 mcg de Peginterferon Beta-1A

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Plegridy® está indicado en pacientes adultos para el tratamiento de la esclerosis múltiple remitente recurrente.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Contraindicaciones: - hipersensibilidad al interferón beta recombinante o natural, al peginterferón, o a alguno de los excipientes. - inicio del tratamiento durante el embarazo. - pacientes con depresión severa y/o ideas suicidas.

Nuevas advertencias y precauciones:

Daño hepático
Depresión
Reacciones de hipersensibilidad
Reacciones en el área de la inyección
Disminución de los recuentos celulares de sangre periférica
Trastornos renales y urinarios
Microangiopatía trombótica
Anomalías de laboratorio
Crisis epilépticas
Enfermedad cardíaca
Inmunogenicidad

Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Insuficiencia hepática Contenido de sodio

Daño hepático

Se han notificado casos de aumento de los niveles séricos de las aminotransferasas hepáticas, hepatitis, hepatitis autoinmune y casos raros de insuficiencia hepática grave con medicamentos que contienen interferón beta. Se han observado aumentos de las enzimas hepáticas con el uso de plegridy®. Se debe controlar a los pacientes para detectar signos de lesión hepática.

Depresión

Plegridy® debe administrarse con precaución a los pacientes con trastornos depresivos previos. La depresión se presenta con mayor frecuencia en la población con esclerosis múltiple y en asociación con el uso de interferón. Se debe indicar a los pacientes que informen de inmediato cualquier síntoma de depresión y/o ideas suicidas al médico prescriptor.

Los pacientes que presenten signos depresión deben ser estrechamente monitorizados durante la terapia y tratados adecuadamente. Debe considerarse el cese del tratamiento con plegridy®.

Reacciones de hipersensibilidad

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad graves, incluyendo casos de anafilaxia como una complicación rara del tratamiento con interferón beta, incluido plegridy®. Los pacientes deben ser asesorados para discontinuar plegridy® y buscar asistencia médica inmediata, si experimentan signos y síntomas de anafilaxia o reacciones de hipersensibilidad graves.

Reacciones en el área de la inyección

Se han reportado reacciones en el área de la inyección, incluyendo necrosis con el uso de interferón beta subcutáneo. Para minimizar el riesgo de reacciones en el sitio de la inyección, los pacientes deben ser instruidos en el uso de una técnica de inyección aséptica. El procedimiento para la auto-administración debe ser revisado periódicamente con el paciente, especialmente si se han producido reacciones en el área de la inyección. Si el paciente presenta hinchazón o salida de líquido en el área de la inyección, el paciente deberá informar inmediatamente al médico. Un paciente tratado con plegridy® en estudios clínicos experimentó necrosis en el área de la inyección. La decisión de discontinuar el tratamiento después que se observe necrosis en un solo sitio dependerá de la extensión de la necrosis.

Disminución de los recuentos celulares de sangre periférica

Se han notificado casos de disminución de los recuentos de células en sangre periférica en todas las líneas celulares, que incluyen casos raros de pancitopenia y trombocitopenia grave, en pacientes que reciben interferón beta. Se han observado citopenias, que incluyen casos raros y graves de neutropenia y trombocitopenia, en pacientes tratados con plegridy®. Se debe vigilar a los pacientes para detectar síntomas o signos de disminución de los recuentos de células en sangre periférica.

Trastornos renales y urinarios

Síndrome nefrótico

Se han notificado casos de síndrome nefrótico con diferentes nefropatías subyacentes que incluyen glomerulosclerosis segmentaria y focal colapsante (gesfc), enfermedad con cambios mínimos (ecm), glomerulonefritis membranoproliferativa (gnmp) y glomerulopatía membranosa (gnm) durante el tratamiento con medicamentos que contienen interferón

Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



beta. Los eventos se notificaron en diferentes tiempos durante el tratamiento y pueden ocurrir después de varios años de tratamiento con interferón beta. Se recomienda vigilar periódicamente para detectar signos o síntomas incipientes, por ejemplo, edema, proteinuria e insuficiencia renal, especialmente en pacientes con mayor riesgo de enfermedad renal. Es necesario tratar rápidamente el síndrome nefrótico y se debe considerar la suspensión del tratamiento con plegridy®.

Insuficiencia renal grave

Se debe tener precaución cuando se administre plegridy® a pacientes con insuficiencia renal grave.

Microangiopatía trombótica (mat)

Se han notificado casos de mat, manifestada como púrpura trombocitopénica trombótica (ptt) o síndrome urémico hemolítico (suh), incluidos casos mortales, con medicamentos que contienen interferón beta. Los eventos se notificaron en diferentes tiempos durante el tratamiento y pueden ocurrir varias semanas a varios años después de comenzar el tratamiento con interferón beta. Las primeras manifestaciones clínicas incluyen trombocitopenia, hipertensión de nueva aparición, fiebre, síntomas del sistema nervioso central (por ejemplo, confusión, paresia) e insuficiencia renal. Los resultados de laboratorio sugestivos de mat incluyen disminución del recuento plaquetario, aumento de la deshidrogenasa láctica (ldh) en suero debido a hemólisis y esquistocitos (fragmentación de los eritrocitos) en un frotis de sangre. Por lo tanto, si se observan manifestaciones clínicas de mat, se recomienda realizar más pruebas para vigilar el número de plaquetas en sangre, ldh en suero, frotis de sangre y función renal. Si se diagnostica mat, es preciso iniciar el tratamiento inmediatamente (considerando el intercambio de plasma) y se recomienda suspender inmediatamente plegridy®.

Anomalías de laboratorio

El uso de interferón se asocia con alteraciones de laboratorio. Además de las exámenes de laboratorio que se realizan normalmente para vigilar a los pacientes con esclerosis múltiple, se recomienda realizar un recuento hematológico completo y fórmula leucocitaria, recuento plaquetario y bioquímica sanguínea, incluyendo pruebas de función hepática (por ejemplo, aspartato aminotransferasa [asat], alanina aminotransferasa [alat]) antes de iniciar el tratamiento y a intervalos periódicos tras la introducción del tratamiento con plegridy® y luego periódicamente en ausencia de síntomas clínicos.

Los pacientes con mielosupresión pueden necesitar una monitorización más intensiva del recuento de las células sanguíneas, con diferencial y recuento plaquetario.

Se han observado hipotiroidismo e hipertiroidismo con el uso de interferón beta. Se recomiendan pruebas de función tiroidea de manera periódica en pacientes con antecedentes clínicos de disfunción tiroidea o según esté clínicamente indicado.

Crisis epilépticas

Plegridy® debe administrarse con precaución en pacientes con antecedentes de crisis epilépticas, en aquellos que recibieron el tratamiento con antiepilépticos y particularmente si su epilepsia no está adecuadamente controlada.

Enfermedad cardíaca

Se ha informado empeoramiento de la enfermedad cardíaca en pacientes tratados con interferón beta. La incidencia de eventos cardiovasculares fue similar entre plegridy® (125 microgramos cada 2 semanas) y los grupos tratados con placebo (7% en cada grupo). No se informaron eventos cardiovasculares serios en pacientes que recibieron plegridy® en el estudio advance. Sin embargo, los pacientes con enfermedad cardíaca significativa previa, como insuficiencia cardíaca congestiva, cardiopatía coronaria o arritmia, deben ser

Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



monitorizados para detectar empeoramiento de su afección cardiaca, especialmente al inicio del tratamiento.

Inmunogenicidad

Los pacientes pueden desarrollar anticuerpos para plegridy®. Los datos de los pacientes tratados hasta 2 años con plegridy® sugieren que menos 1% (5/715) desarrolló anticuerpos neutralizantes persistentes a la porción de interferón beta-1a de peginterferón beta-1a. Los anticuerpos neutralizantes pueden reducir la eficacia clínica. Sin embargo, el desarrollo de anticuerpos contra la fracción de interferón beta-1a de peginterferón no tuvo ningún impacto discernible sobre la seguridad o la eficacia clínica, aunque el análisis se vio limitado por la baja incidencia de inmunogenicidad.

El 3% de los pacientes (18/681) desarrollaron anticuerpos persistentes para la fracción de peg de peginterferón beta-1a. En el estudio clínico llevado a cabo, el desarrollo de anticuerpos contra la fracción de peg de peginterferón beta-1a no tuvo ningún impacto discernible sobre la seguridad o eficacia clínica (incluyendo la tasa anualizada de recaídas, lesiones por resonancia magnética (rm) y la progresión de discapacidad).

Insuficiencia hepática

Se debe tener precaución y considerar una estrecha monitorización cuando se administre plegridy® a pacientes con insuficiencia hepática grave los pacientes deben ser monitorizados para detectar signos de daño hepático y tener precaución cuando se utilicen interferones de forma concomitante con otros productos farmacéuticos asociados a lesión hepática.

Contenido de sodio

Cada jeringa o pluma contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio, por lo que se considera prácticamente "libre de sodio".

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad reproductiva

Las mujeres en edad reproductiva tienen que utilizar medidas anticonceptivas apropiadas. Si la paciente queda embarazada o planea embarazarse mientras esté tomando plegridy®, se le deberá informar los riesgos potenciales, y la discontinuación del tratamiento deberá considerarse. En las pacientes con una tasa alta de recaída antes de inicio del tratamiento, el riesgo de una recaída grave después de la discontinuación de plegridy® en caso de embarazo debe ser ponderado contra un posible aumento del riesgo de aborto espontáneo.

Embarazo

Existe poca información sobre el uso de plegridy® en el embarazo. Los datos disponibles indican que puede haber un mayor riesgo de aborto espontáneo. El inicio del tratamiento con plegridy® está contraindicado durante el embarazo.

Lactancia

No se sabe si peginterferón beta-1a se secreta en la leche humana. Debido a la posibilidad de reacciones adversas graves en los lactantes, se debe tomar la decisión de discontinuar la lactancia o el tratamiento con plegridy®.

Fertilidad

No existen datos sobre los efectos de peginterferón beta-1a sobre la fertilidad humana. En los animales, se observaron efectos anovulatorios en dosis muy altas. No se dispone de información sobre los efectos de peginterferón beta-1a sobre la fertilidad masculina en los animales.

Acta No. 03 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Los efectos adversos relacionados con el sistema nervioso central asociados con el uso de interferón beta (por ejemplo, náusea) podrían influir en la capacidad del paciente para conducir o utilizar máquinas.

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 vía de administración
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto versión 1 de mayo de 2021 allegado mediante radicado No. 20211167926
- Información para prescribir versión 6 de mayo de 2021. allegado mediante radicado No. 20211167926

Nueva vía de administración

Intramuscular

Nuevas precauciones y advertencias

- Daño hepático
- Depresión
- Reacciones de hipersensibilidad
- Reacciones en el área de la inyección
- Disminución de los recuentos celulares de sangre periférica
- Trastornos renales y urinarios
- Microangiopatía trombótica
- Anomalías de laboratorio
- Crisis epilépticas
- Enfermedad cardíaca
- Inmunogenicidad
- Insuficiencia hepática
- Contenido de sodio

Daño hepático

Se han notificado casos de aumento de los niveles séricos de las aminotransferasas hepáticas, hepatitis, hepatitis autoinmune y casos raros de insuficiencia hepática grave con medicamentos que contienen interferón beta. Se han observado aumentos de las enzimas hepáticas con el uso de PLEGRIDY®. Se debe controlar a los pacientes para detectar signos de lesión hepática (véase la sección de Reacciones adversas).

Depresión

PLEGRIDY® debe administrarse con precaución a los pacientes con trastornos depresivos previos (véase la sección de Contraindicaciones). La depresión se presenta con mayor frecuencia en la población con esclerosis múltiple y en asociación con el uso de interferón. Se debe indicar a los pacientes que informen de inmediato cualquier síntoma de depresión y/o ideas suicidas al médico prescriptor.

Los pacientes que presenten signos de depresión deben ser estrechamente monitorizados durante la terapia y tratados adecuadamente. Debe considerarse el cese del tratamiento con PLEGRIDY® (véase la sección de Reacciones adversas).

Acta No. 03 de 2022 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones de hipersensibilidad

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad graves, incluyendo casos de anafilaxia como una complicación rara del tratamiento con interferón beta, incluido PLEGRIDY. Los pacientes deben ser asesorados para discontinuar Plegridy® y buscar asistencia médica inmediata, si experimentan signos y síntomas de anafilaxia o reacciones de hipersensibilidad graves (véase la sección de Reacciones adversas).

Reacciones en el área de la inyección

Se han reportado reacciones en el área de la inyección, incluyendo necrosis con el uso de interferón beta subcutáneo. Para minimizar el riesgo de reacciones en el sitio de la inyección, los pacientes deben ser instruidos en el uso de una técnica de inyección aséptica. El procedimiento para la auto-administración debe ser revisado periódicamente con el paciente, especialmente si se han producido reacciones en el área de la inyección. Si el paciente presenta hinchazón o salida de líquido en el área de la inyección, el paciente deberá informar inmediatamente al médico. Un paciente tratado con PLEGRIDY® en estudios clínicos experimentó necrosis en el área de la inyección. La decisión de discontinuar el tratamiento después que se observe necrosis en un solo sitio dependerá de la extensión de la necrosis.

Disminución de los recuentos celulares de sangre periférica

Se han notificado casos de disminución de los recuentos de células en sangre periférica en todas las líneas celulares, que incluyen casos raros de pancitopenia y trombocitopenia grave, en pacientes que reciben interferón beta. Se han observado citopenias, que incluyen casos raros y graves de neutropenia y trombocitopenia, en pacientes tratados con peginterferon beta-1a. Se debe vigilar a los pacientes para detectar síntomas o signos de disminución de los recuentos de células en sangre periférica.

Trastornos renales y urinarios

Síndrome nefrótico

Se han notificado casos de síndrome nefrótico con diferentes nefropatías subyacentes que incluyen glomeruloesclerosis segmentaria y focal colapsante (GESFC), enfermedad con cambios mínimos (ECM), glomerulonefritis membranoproliferativa (GNMP) y glomerulopatía membranosa (GNM) durante el tratamiento con medicamentos que contienen interferón beta. Los eventos se notificaron en diferentes tiempos durante el tratamiento y pueden ocurrir después de varios años de tratamiento con interferón beta. Se recomienda vigilar periódicamente para detectar signos o síntomas incipientes, por ejemplo, edema, proteinuria e insuficiencia renal, especialmente en pacientes con mayor riesgo de enfermedad renal. Es necesario tratar rápidamente el síndrome nefrótico y se debe considerar la suspensión del tratamiento con peginterferon beta-1a®.

Insuficiencia renal grave

Se debe tener precaución cuando se administre PLEGRIDY® a pacientes con insuficiencia renal grave.

Microangiopatía trombótica (MAT)

Se han notificado casos de MAT, manifestada como púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) o síndrome urémico hemolítico (SUH), incluidos casos mortales, con medicamentos que contienen interferón beta. Los eventos se notificaron en diferentes tiempos durante el

Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



tratamiento y pueden ocurrir varias semanas a varios años después de comenzar el tratamiento con interferón beta. Las primeras manifestaciones clínicas incluyen trombocitopenia, hipertensión de nueva aparición, fiebre, síntomas del sistema nervioso central (por ejemplo, confusión, paresia) e insuficiencia renal. Los resultados de laboratorio sugestivos de MAT incluyen disminución del recuento plaquetario, aumento de la deshidrogenasa láctica (LDH) en suero debido a hemólisis y esquistocitos (fragmentación de los eritrocitos) en un frotis de sangre. Por lo tanto, si se observan manifestaciones clínicas de MAT, se recomienda realizar más pruebas para vigilar el número de plaquetas en sangre, LDH en suero, frotis de sangre y función renal. Si se diagnostica MAT, es preciso iniciar el tratamiento inmediatamente (considerando el intercambio de plasma) y se recomienda suspender inmediatamente peginterferon beta-1^a

Anomalías de laboratorio

El uso de interferón se asocia con alteraciones de laboratorio. Además de los exámenes de laboratorio que se realizan normalmente para vigilar a los pacientes con esclerosis múltiple, se recomienda realizar un recuento hematológico completo y fórmula leucocitaria, recuento plaquetario y bioquímica sanguínea, incluyendo pruebas de función hepática (por ejemplo, aspartato aminotransferasa [ASAT], alanina aminotransferasa [ALAT]) antes de iniciar el tratamiento y a intervalos periódicos tras la introducción del tratamiento con peginterferon beta-1a y luego periódicamente en ausencia de síntomas clínicos.

Los pacientes con mielosupresión pueden necesitar una monitorización más intensiva del recuento de las células sanguíneas, con diferencial y recuento plaquetario.

Se han observado hipotiroidismo e hipertiroidismo con el uso de interferón beta. Se recomiendan pruebas de función tiroidea de manera periódica en pacientes con antecedentes clínicos de disfunción tiroidea o según esté clínicamente indicado.

Crisis epilépticas

Peginterferon beta-1a debe administrarse con precaución en pacientes con antecedentes de crisis epilépticas, en aquellos que recibieron el tratamiento con antiepilépticos y particularmente si su epilepsia no está adecuadamente controlada.

Enfermedad cardíaca

Se ha informado empeoramiento de la enfermedad cardíaca en pacientes tratados con interferón beta. La incidencia de eventos cardiovasculares fue similar entre peginterferon beta-1a (125 microgramos cada 2 semanas) y los grupos tratados con placebo (7% en cada grupo). No se informaron eventos cardiovasculares serios en pacientes que recibieron peginterferon beta-1a en el estudio ADVANCE. Sin embargo, los pacientes con enfermedad cardíaca significativa preexistente, como insuficiencia cardíaca congestiva, cardiopatía coronaria o arritmia, deben ser monitorizados para detectar empeoramiento de su afección cardíaca, especialmente al inicio del tratamiento.

Inmunogenicidad

Los pacientes pueden desarrollar anticuerpos para peginterferon beta-1a. Los datos de los pacientes tratados hasta 2 años con peginterferon beta-1a administrado por vía subcutánea sugieren que menos 1% (5/715) desarrolló anticuerpos neutralizantes persistentes a la porción de interferón beta-1a de peginterferón beta-1a. Los anticuerpos neutralizantes pueden reducir la eficacia clínica. Sin embargo, el desarrollo de anticuerpos contra la fracción de interferón beta-1a de peginterferón no tuvo ningún impacto discernible

Acta No. 03 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



sobre la seguridad o la eficacia clínica, aunque el análisis se vio limitado por la baja incidencia de inmunogenicidad.

El 3% de los pacientes (18/681) desarrollaron anticuerpos persistentes para la fracción de PEG de peginterferón beta- 1a. En el estudio clínico llevado a cabo, el desarrollo de anticuerpos contra la fracción de PEG de peginterferón beta-1a no tuvo ningún impacto discernible sobre la seguridad o eficacia clínica (incluyendo la tasa anualizada de recaídas, lesiones por resonancia magnética (RM) y la progresión de discapacidad).

Insuficiencia hepática

Se debe tener precaución y considerar una estrecha monitorización cuando se administre peginterferon beta-1aa pacientes con insuficiencia hepática grave. Los pacientes deben ser monitorizados para detectar signos de daño hepático y tener precaución cuando se utilicen interferones de forma concomitante con otros productos farmacéuticos asociados a lesión hepática.

Contenido de sodio

Cada jeringa o pluma contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio, por lo que se considera prácticamente "libre de sodio".

Nuevas reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas al medicamento (RAM) más comunes (con una incidencia mayor que con el placebo) para PLEGRIDY® de 125 microgramos por vía subcutánea cada 2 semanas fueron eritema el área de la inyección, enfermedad seudogripal, pirexia, cefalea, mialgias, escalofríos, dolor en el sitio de inyección, astenia, prurito en el sitio de inyección y artralgia.

La reacción adversa al medicamento notificada con más frecuencia y que condujo a la discontinuación del tratamiento con peginterferon beta-1a de 125 microgramos por vía subcutánea cada 2 semanas fue de enfermedad seudogripal (< 1%).

Lista tabulada de reacciones adversas vía de administración subcutánea

En los estudios clínicos, 1468 pacientes recibieron peginterferon beta-1a vía subcutánea por hasta 278 semanas con una exposición general equivalente a 4217 años-pacientes). 1285 pacientes recibieron al menos 1 año y 1124 pacientes han recibido por lo menos 2 años de tratamiento con peginterferon beta-1a. 947 pacientes recibieron al menos 3 años y 685 recibieron al menos 4 años de tratamiento con peginterferon beta-1a. La experiencia en la fase no controlada (2 años) y aleatorizada del estudio ADVANCE y en el estudio de extensión de seguridad ATTAIN (tratamiento recibido hasta 4 años) fue consistente con los resultados obtenidos en la fase controlada con placebo en el estudio ADVANCE durante un año.

La tabla 2 resume las RAM (incidencia mayor que con el placebo y con una posibilidad razonable de causalidad) de 512 pacientes tratados con peginterferon beta-1a 125 microgramos por vía subcutánea cada 2 semanas y 500 pacientes que recibieron placebo durante 48 semanas.

Las RAM se presentan conforme al término preferente de MedDRA y a la clasificación de órganos del sistema MedDRA. La incidencia de las reacciones adversas siguientes se expresa de acuerdo con las siguientes categorías:

Acta No. 03 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Muy frecuente ($\geq 1/10$)
- Frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)
- Poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$)
- Raro ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$)
- Muy raro ($< 1/10\ 000$)
- Desconocido (no se puede calcular con los datos disponibles)

Tabla 2. Resumen tabulado de reacciones adversas

Clasificación por órganos y sistemas MedDRA	Reacción adversa	Categoría de frecuencia
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático	Trombocitopenia	Poco frecuente
	Microangiopatía trombótica incluyendo púrpura trombocitopénica trombótica/ síndrome urémico hemolítico*	Raro
Trastornos del sistema inmune	Angioedema	Poco frecuente
	Reacción de hipersensibilidad	
	Anafilaxis ¹	Desconocida
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Muy frecuente
	Crisis epiléptica	Poco frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	Hipertensión arterial pulmonar†	Desconocida
Trastornos gastrointestinales	Náusea	Frecuente
	Vómito	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia§	Frecuente
	Prurito	Poco frecuente
	Urticaria	
Trastornos musculoesqueléticos y de tejido conectivo	Mialgia	Muy frecuente
	Artralgia	
Trastornos renales y urinarios	Síndrome nefrótico, glomeruloesclerosis	Raros
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Eritema en el sitio de la inyección	Muy frecuente
	Enfermedad tipo influenza	
	Pirexia	
	Escalofríos	
	Dolor en el área de la inyección	
	Astenia	
	Prurito en el área de la inyección	
	Hipertermia	
	Dolor	Frecuente
	Edema en el sitio de la inyección	
	Calor en el sitio de la inyección	
	Hematoma en el sitio de la inyección	
	Erupción en el sitio de la inyección	
	Inflamación en el sitio de la inyección	
	Decoloración en el sitio de la inyección	

Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Clasificación por órganos y sistemas MedDRA	Reacción adversa	Categoría de frecuencia
	Inflamación en el sitio de la inyección	
	Necrosis en el sitio de la inyección	Raro
Investigaciones	Temperatura corporal elevada	Frecuente
	Alanina aminotransferasa elevada	
	Aspartato aminotransferasa elevada	
	Gamma-glutamil-transferasa elevada	
	Hemoglobina disminuida	
	Recuento plaquetario disminuido	Poco frecuente
	Recuento leucocitario disminuido	Frecuente
Trastornos psiquiátricos	Depresión	Frecuente

* Información de clase de los productos que contienen interferón beta (ver sección *Advertencias y precauciones especiales de uso*).

† Información de clase de los productos que contienen interferón, ver más abajo *Hipertensión arterial pulmonar*.

§ Información de clase de los productos que contienen interferón beta.

¹ Reacciones adversas derivadas únicamente de la experiencia post comercialización.

Descripción de reacciones adversas selectas vía de administración subcutánea

Síntomas seudogripales

El 47 % de los pacientes que recibieron 125 microgramos de peginterferon beta-1a cada 2 semanas y el 13% de los pacientes que recibieron placebo experimentaron enfermedad seudogripal. La incidencia de síntomas seudogripales (por ejemplo, enfermedad seudogripal, escalofríos, hiperpirexia, dolor musculoesquelético, mialgia, dolor, pirexia) fue mayor al inicio del tratamiento y en general disminuyó durante los primeros 6 meses. De los pacientes que notificaron síntomas seudogripales, el 90 % los notificó con una intensidad leve o moderada. Ninguno se consideró de naturaleza grave. Menos del 1 % de los pacientes que recibieron peginterferon beta-1a durante la fase controlada con placebo del estudio ADVANCE suspendió el tratamiento debido a los síntomas seudogripales. En un estudio abierto en pacientes que cambiaron de tratamiento de interferón beta a peginterferon beta-1a, se evaluó el inicio y la duración de los síntomas semejantes a la influenza tratados profilácticamente. En los pacientes que presentaban síntomas semejantes a la influenza, el tiempo medio de inicio fue de 10 horas (intervalo intercuartil, 7 a 16 horas) después de la inyección y la mediana de la duración fue 17 horas (intervalo intercuartil, 12 a 22 horas).

Reacciones en el sitio de la inyección

Las reacciones en el área de la inyección (eritema, dolor, prurito o edema) fueron reportadas por el 66% de los pacientes que recibieron peginterferon beta-1a de 125 microgramos cada 2 semanas comparados con el 11% de los pacientes que recibieron placebo. El eritema en el sitio de la inyección fue la reacción en el área de inyección más reportada. De los pacientes que reportaron reacciones en el área de la inyección, el 95% las reportaron como leve o moderadas en gravedad. Un paciente de 1468, que recibió peginterferon beta-1^a experimentó necrosis en el sitio de la inyección durante el estudio clínico, el cual se resolvió con tratamiento médico estándar.

Anomalías en las aminotransferasas hepáticas

La incidencia de incrementos de transaminasa hepática fue mayor en los pacientes que recibieron peginterferon beta-1a en comparación de los que recibieron placebo. La mayoría de las elevaciones enzimáticas fue <3 veces el límite superior a la normalidad (LSN) Se reportaron elevaciones de alanino aminotransferasa y de aspartato aminotransferasa (>5

Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



veces el (LSN) en 1% y <1% de los pacientes tratados con placebo y de 2% y <1% de los pacientes tratados con peginterferon beta-1^a respectivamente. Se observaron elevaciones de transaminasas hepáticas séricas combinado con bilirrubina alta en 2 pacientes que tenían anomalías previas en sus estudios hepáticos antes de recibir peginterferon beta-1a en los estudios clínicos. Ambos casos se resolvieron tras la discontinuación del tratamiento.

Trastornos hematológicos

Se observó una disminución en los recuentos leucocitarios de $<3,0 \times 10^9/L$ en el 7 % de los pacientes que recibieron peginterferon beta-1a y en el 1 % de los que recibieron placebo. Los recuentos medios de leucocitos permanecieron dentro de los límites normales en los pacientes tratados con peginterferon beta-1a. La disminución en los recuentos leucocitarios no se asoció a un aumento del riesgo de infecciones o de infecciones graves. La incidencia de una posible disminución clínicamente significativa en los recuentos linfocitarios ($<0,5 \times 10^9/L$) (<1 %), recuentos de neutrófilos ($\leq 1,0 \times 10^9/L$) (<1 %) y recuentos plaquetarios ($\leq 100 \times 10^9/L$) (≤ 1 %) fue similar en los pacientes tratados con peginterferon beta-1a en comparación con los pacientes tratados con placebo. Se notificaron 2 casos graves en los pacientes tratados con peginterferon beta-1a: un paciente (<1 %) presentó trombocitopenia grave (recuento plaquetario $<10 \times 10^9/L$) y otro paciente (<1 %) presentó neutropenia grave (recuento de neutrófilos $<0,5 \times 10^9/L$). En ambos pacientes, los recuentos celulares volvieron a la normalidad tras suspender el tratamiento con peginterferon beta-1a. Se observó una ligera disminución de los recuentos medios de eritrocitos en los pacientes tratados con peginterferon beta-1a. La incidencia de una posible disminución clínicamente significativa en los recuentos de eritrocitos ($<3,3 \times 10^{12}/L$) fue similar en los pacientes tratados con peginterferon beta-1^a en comparación con los pacientes tratados con placebo.

Reacciones de hipersensibilidad

Se reportaron eventos de hipersensibilidad en 16% de los pacientes tratados con peginterferon beta-1a de 125 microgramos cada 2 semanas y en 14% de los pacientes que recibieron placebo. Menos del 1% de los pacientes tratados con peginterferon beta-1a experimentaron un evento serio de hipersensibilidad (por ejemplo, angioedema, urticaria) y se recuperaron rápidamente después del tratamiento con antihistamínicos y/o corticoesteroides. Con la experiencia poscomercialización, se han reportado eventos serios de hipersensibilidad incluyendo casos de anafilaxia (Frecuencia desconocida) seguidos a la administración de peginterferon beta-1a.

Depresión e ideación suicida

La incidencia general de eventos adversos relacionados con la depresión e ideación suicida fue de 8% tanto para peginterferon beta-1a de 125 microgramos cada 2 semanas y grupos con placebo. La incidencia de eventos serios relacionados con la depresión e ideas suicidas fueron similares y bajos (<1%) tanto en pacientes tratados con peginterferon beta-1a de 125 microgramos cada dos semanas como en los tratados con placebo.

Crisis epilépticas

La incidencia de eventos de crisis epilépticas fue baja y comparable en los pacientes que recibieron peginterferon beta-1a (125 microgramos cada 2 semanas) y placebo (<1% en cada grupo).

Hipertensión arterial pulmonar

Acta No. 03 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se han reportado casos de hipertensión arterial pulmonar (HAP) con productos que contienen interferón. Los eventos se reportaron en diferentes tiempos, incluyendo varios años después del inicio del tratamiento con interferón beta.

Vía de administración intramuscular

Un estudio abierto, cruzado que incluyó 136 sujetos para evaluar la bioequivalencia de dosis simples de 125 microgramos de peginterferon beta-1a administrado por vía subcutánea e inyección intramuscular en voluntarios sanos. El efecto adverso más frecuentemente reportado (con >10% de incidencia en cada brazo) durante ambos períodos de tratamiento fueron escalofríos (35,6% en IM frente a 26,96% en SC), dolor (22,0% en IM frente a 14,2% en SC), dolor en el sitio de inyección (11,4% en IM frente a 14,9% en SC), eritema en el sitio de inyección (2,3% en IM y 25,4% en SC) y dolor de cabeza (35,6% en IM frente a 41,0% en SC).

Reacciones en el sitio de inyección fueron reportadas con una frecuencia más baja en IM (14,4%) comparado con SC (32,1%).

Se notificaron valores de proteína en orina anormales en 1/130 (0,8%) para el brazo SC y 4/131 (3,1%) en el grupo IM, sin ninguna reacción adversa asociada.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Reportar las reacciones adversas sospechosas después de la autorización del producto farmacéutico es importante. Permite el monitoreo continuo del balance beneficio/riesgo del producto farmacéutico. Los médicos deben reportar cualquier reacción adversa sospechosa a la autoridad sanitaria correspondiente y a Farmacovigilancia BIIB Colombia, al correo electrónico fvicolombia@biogen.com

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información:

- **Modificación de vía de administración**
- **Modificación de precauciones y advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**

Nueva vía de administración

Intramuscular

Nuevas precauciones y advertencias

- **Daño hepático**
- **Depresión**
- **Reacciones de hipersensibilidad**
- **Reacciones en el área de la inyección**
- **Disminución de los recuentos celulares de sangre periférica**
- **Trastornos renales y urinarios**
- **Microangiopatía trombótica**
- **Anomalías de laboratorio**
- **Crisis epilépticas**
- **Enfermedad cardíaca**

Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Inmunogenicidad
- Insuficiencia hepática
- Contenido de sodio

Daño hepático

Se han notificado casos de aumento de los niveles séricos de las aminotransferasas hepáticas, hepatitis, hepatitis autoinmune y casos raros de insuficiencia hepática grave con medicamentos que contienen interferón beta. Se han observado aumentos de las enzimas hepáticas con el uso de PLEGRIDY®. Se debe controlar a los pacientes para detectar signos de lesión hepática (véase la sección de Reacciones adversas).

Depresión

PLEGRIDY® debe administrarse con precaución a los pacientes con trastornos depresivos previos (véase la sección de Contraindicaciones). La depresión se presenta con mayor frecuencia en la población con esclerosis múltiple y en asociación con el uso de interferón. Se debe indicar a los pacientes que informen de inmediato cualquier síntoma de depresión y/o ideas suicidas al médico prescriptor.

Los pacientes que presenten signos de depresión deben ser estrechamente monitorizados durante la terapia y tratados adecuadamente. Debe considerarse el cese del tratamiento con PLEGRIDY® (véase la sección de Reacciones adversas).

Reacciones de hipersensibilidad

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad graves, incluyendo casos de anafilaxia como una complicación rara del tratamiento con interferón beta, incluido PLEGRIDY. Los pacientes deben ser asesorados para descontinuar Plegridy® y buscar asistencia médica inmediata, si experimentan signos y síntomas de anafilaxia o reacciones de hipersensibilidad graves (véase la sección de Reacciones adversas).

Reacciones en el área de la inyección

Se han reportado reacciones en el área de la inyección, incluyendo necrosis con el uso de interferón beta subcutáneo. Para minimizar el riesgo de reacciones en el sitio de la inyección, los pacientes deben ser instruidos en el uso de una técnica de inyección aséptica. El procedimiento para la auto-administración debe ser revisado periódicamente con el paciente, especialmente si se han producido reacciones en el área de la inyección. Si el paciente presenta hinchazón o salida de líquido en el área de la inyección, el paciente deberá informar inmediatamente al médico. Un paciente tratado con PLEGRIDY® en estudios clínicos experimentó necrosis en el área de la inyección. La decisión de descontinuar el tratamiento después que se observe necrosis en un solo sitio dependerá de la extensión de la necrosis.

Disminución de los recuentos celulares de sangre periférica

Se han notificado casos de disminución de los recuentos de células en sangre periférica en todas las líneas celulares, que incluyen casos raros de pancitopenia y trombocitopenia grave, en pacientes que reciben interferón beta. Se han observado citopenias, que incluyen casos raros y graves de neutropenia y trombocitopenia, en pacientes tratados con peginterferon beta-1a. Se debe vigilar a los pacientes para detectar síntomas o signos de disminución de los recuentos de células en sangre periférica.

Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos renales y urinarios

Síndrome nefrótico

Se han notificado casos de síndrome nefrótico con diferentes nefropatías subyacentes que incluyen glomeruloesclerosis segmentaria y focal colapsante (GESFC), enfermedad con cambios mínimos (ECM), glomerulonefritis membranoproliferativa (GNMP) y glomerulopatía membranosa (GNM) durante el tratamiento con medicamentos que contienen interferón beta. Los eventos se notificaron en diferentes tiempos durante el tratamiento y pueden ocurrir después de varios años de tratamiento con interferón beta. Se recomienda vigilar periódicamente para detectar signos o síntomas incipientes, por ejemplo, edema, proteinuria e insuficiencia renal, especialmente en pacientes con mayor riesgo de enfermedad renal. Es necesario tratar rápidamente el síndrome nefrótico y se debe considerar la suspensión del tratamiento con peginterferon beta-1a®.

Insuficiencia renal grave

Se debe tener precaución cuando se administre PLEGRIDY® a pacientes con insuficiencia renal grave.

Microangiopatía trombótica (MAT)

Se han notificado casos de MAT, manifestada como púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) o síndrome urémico hemolítico (SUH), incluidos casos mortales, con medicamentos que contienen interferón beta. Los eventos se notificaron en diferentes tiempos durante el tratamiento y pueden ocurrir varias semanas a varios años después de comenzar el tratamiento con interferón beta. Las primeras manifestaciones clínicas incluyen trombocitopenia, hipertensión de nueva aparición, fiebre, síntomas del sistema nervioso central (por ejemplo, confusión, paresia) e insuficiencia renal. Los resultados de laboratorio sugestivos de MAT incluyen disminución del recuento plaquetario, aumento de la deshidrogenasa láctica (LDH) en suero debido a hemolisis y esquistocitos (fragmentación de los eritrocitos) en un frotis de sangre. Por lo tanto, si se observan manifestaciones clínicas de MAT, se recomienda realizar más pruebas para vigilar el número de plaquetas en sangre, LDH en suero, frotis de sangre y función renal. Si se diagnostica MAT, es preciso iniciar el tratamiento inmediatamente (considerando el intercambio de plasma) y se recomienda suspender inmediatamente peginterferon beta-1^a

Anomalías de laboratorio

El uso de interferón se asocia con alteraciones de laboratorio. Además de los exámenes de laboratorio que se realizan normalmente para vigilar a los pacientes con esclerosis múltiple, se recomienda realizar un recuento hematológico completo y fórmula leucocitaria, recuento plaquetario y bioquímica sanguínea, incluyendo pruebas de función hepática (por ejemplo, aspartato aminotransferasa [ASAT], alanina aminotransferasa [ALAT]) antes de iniciar el tratamiento y a intervalos periódicos tras la introducción del tratamiento con peginterferon beta-1ay luego periódicamente en ausencia de síntomas clínicos.

Los pacientes con mielosupresión pueden necesitar una monitorización más intensiva del recuento de las células sanguíneas, con diferencial y recuento plaquetario.

Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se han observado hipotiroidismo e hipertiroidismo con el uso de interferón beta. Se recomiendan pruebas de función tiroidea de manera periódica en pacientes con antecedentes clínicos de disfunción tiroidea o según esté clínicamente indicado.

Crisis epilépticas

Peginterferon beta-1a debe administrarse con precaución en pacientes con antecedentes de crisis epilépticas, en aquellos que recibieron el tratamiento con antiepilépticos y particularmente si su epilepsia no está adecuadamente controlada.

Enfermedad cardíaca

Se ha informado empeoramiento de la enfermedad cardíaca en pacientes tratados con interferón beta. La incidencia de eventos cardiovasculares fue similar entre peginterferon beta-1a (125 microgramos cada 2 semanas) y los grupos tratados con placebo (7% en cada grupo). No se informaron eventos cardiovasculares serios en pacientes que recibieron peginterferon beta-1a en el estudio ADVANCE. Sin embargo, los pacientes con enfermedad cardíaca significativa preexistente, como insuficiencia cardíaca congestiva, cardiopatía coronaria o arritmia, deben ser monitorizados para detectar empeoramiento de su afección cardíaca, especialmente al inicio del tratamiento.

Inmunogenicidad

Los pacientes pueden desarrollar anticuerpos para peginterferon beta-1a. Los datos de los pacientes tratados hasta 2 años con peginterferon beta-1a administrado por vía subcutánea sugieren que menos 1% (5/715) desarrolló anticuerpos neutralizantes persistentes a la porción de interferón beta-1a de peginterferón beta-1a. Los anticuerpos neutralizantes pueden reducir la eficacia clínica. Sin embargo, el desarrollo de anticuerpos contra la fracción de interferón beta-1a de peginterferón no tuvo ningún impacto discernible sobre la seguridad o la eficacia clínica, aunque el análisis se vio limitado por la baja incidencia de inmunogenicidad.

El 3% de los pacientes (18/681) desarrollaron anticuerpos persistentes para la fracción de PEG de peginterferón beta-1a. En el estudio clínico llevado a cabo, el desarrollo de anticuerpos contra la fracción de PEG de peginterferón beta-1a no tuvo ningún impacto discernible sobre la seguridad o eficacia clínica (incluyendo la tasa anualizada de recaídas, lesiones por resonancia magnética (RM) y la progresión de discapacidad).

Insuficiencia hepática

Se debe tener precaución y considerar una estrecha monitorización cuando se administre peginterferon beta-1a a pacientes con insuficiencia hepática grave. Los pacientes deben ser monitorizados para detectar signos de daño hepático y tener precaución cuando se utilicen interferones de forma concomitante con otros productos farmacéuticos asociados a lesión hepática.

Contenido de sodio

Cada jeringa o pluma contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio, por lo que se considera prácticamente "libre de sodio".

Nuevas reacciones adversas:

Acta No. 03 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas al medicamento (RAM) más comunes (con una incidencia mayor que con el placebo) para PLEGRIDY® de 125 microgramos por vía subcutánea cada 2 semanas fueron eritema el área de la inyección, enfermedad seudogripal, pirexia, cefalea, mialgias, escalofríos, dolor en el sitio de inyección, astenia, prurito en el sitio de inyección y artralgia.

La reacción adversa al medicamento notificada con más frecuencia y que condujo a la discontinuación del tratamiento con peginterferon beta-1a de 125 microgramos por vía subcutánea cada 2 semanas fue de enfermedad seudogripal (< 1%).

Lista tabulada de reacciones adversas vía de administración subcutánea

En los estudios clínicos, 1468 pacientes recibieron peginterferon beta-1a vía subcutánea por hasta 278 semanas con una exposición general equivalente a 4217 años-pacientes). 1285 pacientes recibieron al menos 1 año y 1124 pacientes han recibido por lo menos 2 años de tratamiento con peginterferon beta-1a. 947 pacientes recibieron al menos 3 años y 685 recibieron al menos 4 años de tratamiento con peginterferon beta-1a. La experiencia en la fase no controlada (2 años) y aleatorizada del estudio ADVANCE y en el estudio de extensión de seguridad ATTAIN (tratamiento recibido hasta 4 años) fue consistente con con los resultados obtenidos en la fase controlada con placebo en el estudio ADVANCE durante un año.

La tabla 2 resume las RAM (incidencia mayor que con el placebo y con una posibilidad razonable de causalidad) de 512 pacientes tratados con peginterferon beta-1a 125 microgramos por vía subcutánea cada 2 semanas y 500 pacientes que recibieron placebo durante 48 semanas.

Las RAM se presentan conforme al término preferente de MedDRA y a la clasificación de órganos del sistema MedDRA. La incidencia de las reacciones adversas siguientes se expresa de acuerdo con las siguientes categorías:

- Muy frecuente ($\geq 1/10$)
- Frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)
- Poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$)
- Raro ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$)
- Muy raro ($< 1/10\ 000$)
- Desconocido (no se puede calcular con los datos disponibles)

Tabla 2. Resumen tabulado de reacciones adversas



Clasificación por órganos y sistemas MedDRA	Reacción adversa	Categoría de frecuencia
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático	Trombocitopenia	Poco frecuente
	Microangiopatía trombótica incluyendo púrpura trombocitopénica trombótica/ síndrome urémico hemolítico*	Raro
Trastornos del sistema inmune	Angioedema	Poco frecuente
	Reacción de hipersensibilidad	
	Anafilaxis ¹	Desconocida
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Muy frecuente
	Crisis epiléptica	Poco frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	Hipertensión arterial pulmonar†	Desconocida
Trastornos gastrointestinales	Náusea	Frecuente
	Vómito	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia§	Frecuente
	Prurito	
	Urticaria	Poco frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y de tejido conectivo	Mialgia	Muy frecuente
	Artralgia	
Trastornos renales y urinarios	Síndrome nefrótico, glomeruloesclerosis	Raros
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Eritema en el sitio de la inyección	Muy frecuente
	Enfermedad tipo influenza	
	Pirexia	
	Escalofríos	
	Dolor en el área de la inyección	
	Astenia	
	Prurito en el área de la inyección	
	Hipertermia	
	Dolor	Frecuente
	Edema en el sitio de la inyección	
	Calor en el sitio de la inyección	
	Hematoma en el sitio de la inyección	
	Erupción en el sitio de la inyección	
	Inflamación en el sitio de la inyección	
	Decoloración en el sitio de la inyección	
Clasificación por órganos y sistemas MedDRA	Reacción adversa	Categoría de frecuencia
	Inflamación en el sitio de la inyección	Raro
	Necrosis en el sitio de la inyección	
Investigaciones	Temperatura corporal elevada	Frecuente
	Alanina aminotransferasa elevada	
	Aspartato aminotransferasa elevada	
	Gamma-glutamyl-transferasa elevada	
	Hemoglobina disminuida	
	Recuento plaquetario disminuido	Poco frecuente
	Recuento leucocitario disminuido	Frecuente
Trastornos psiquiátricos	Depresión	Frecuente

* Información de clase de los productos que contienen interferón beta (ver sección *Advertencias y precauciones especiales de uso*).

† Información de clase de los productos que contienen interferón, ver más abajo *Hipertensión arterial pulmonar*.

§ Información de clase de los productos que contienen interferón beta.

¹ Reacciones adversas derivadas únicamente de la experiencia post comercialización.

Acta No. 03 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Descripción de reacciones adversas selectas vía de administración subcutánea

Síntomas seudogripales

El 47 % de los pacientes que recibieron 125 microgramos de peginterferon beta-1a cada 2 semanas y el 13% de los pacientes que recibieron placebo experimentaron enfermedad seudogripal. La incidencia de síntomas seudogripales (por ejemplo, enfermedad seudogripal, escalofríos, hiperpirexia, dolor musculoesquelético, mialgia, dolor, pirexia) fue mayor al inicio del tratamiento y en general disminuyó durante los primeros 6 meses. De los pacientes que notificaron síntomas seudogripales, el 90 % los notificó con una intensidad leve o moderada. Ninguno se consideró de naturaleza grave. Menos del 1 % de los pacientes que recibieron peginterferon beta-1a durante la fase controlada con placebo del estudio ADVANCE suspendió el tratamiento debido a los síntomas seudogripales. En un estudio abierto en pacientes que cambiaron de tratamiento de interferón beta a peginterferon beta-1a, se evaluó el inicio y la duración de los síntomas semejantes a la influenza tratados profilácticamente. En los pacientes que presentaban síntomas semejantes a la influenza, el tiempo medio de inicio fue de 10 horas (intervalo intercuartil, 7 a 16 horas) después de la inyección y la mediana de la duración fue 17 horas (intervalo intercuartil, 12 a 22 horas).

Reacciones en el sitio de la inyección

Las reacciones en el área de la inyección (eritema, dolor, prurito o edema) fueron reportadas por el 66% de los pacientes que recibieron peginterferon beta-1a de 125 microgramos cada 2 semanas comparados con el 11% de los pacientes que recibieron placebo. El eritema en el sitio de la inyección fue la reacción en el área de inyección más reportada. De los pacientes que reportaron reacciones en el área de la inyección, el 95% las reportaron como leve o moderadas en gravedad. Un paciente de 1468, que recibió peginterferon beta-1^a experimentó necrosis en el sitio de la inyección durante el estudio clínico, el cual se resolvió con tratamiento médico estándar.

Anomalías en las aminotransferasas hepáticas

La incidencia de incrementos de transaminasa hepática fue mayor en los pacientes que recibieron peginterferon beta-1a en comparación de los que recibieron placebo. La mayoría de las elevaciones enzimáticas fue <3 veces el límite superior a la normalidad (LSN) Se reportaron elevaciones de alanino aminotransferasa y de aspartato aminotransferasa (>5 veces el (LSN) en 1% y <1% de los pacientes tratados con placebo y de 2% y <1% de los pacientes tratados con peginterferon beta-1^a respectivamente. Se observaron elevaciones de transaminasas hepáticas séricas combinado con bilirrubina alta en 2 pacientes que tenían anomalías previas en sus estudios hepáticos antes de recibir peginterferon beta-1a en los estudios clínicos. Ambos casos se resolvieron tras la discontinuación del tratamiento.

Trastornos hematológicos

Se observó una disminución en los recuentos leucocitarios de $3,0 \times 10^9/L$ en el 7 % de los pacientes que recibieron peginterferon beta-1a y en el 1 % de los que recibieron placebo. Los recuentos medios de leucocitos permanecieron dentro de los límites normales en los pacientes tratados con peginterferon beta-1a. La disminución en los recuentos leucocitarios no se asoció a un aumento del riesgo de infecciones o de infecciones graves. La incidencia de una posible disminución clínicamente significativa en los recuentos linfocitarios ($0,5 \times 10^9/L$) (<1%), recuentos de

Acta No. 03 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



neutrófilos ($\leq 1,0 \times 10^9/L$) ($< 1\%$) y recuentos plaquetarios ($\leq 100 \times 10^9/L$) ($\leq 1\%$) fue similar en los pacientes tratados con peginterferon beta-1a en comparación con los pacientes tratados con placebo. Se notificaron 2 casos graves en los pacientes tratados con peginterferon beta-1a: un paciente ($< 1\%$) presentó trombocitopenia grave (recuento plaquetario $< 10 \times 10^9/L$) y otro paciente ($< 1\%$) presentó neutropenia grave (recuento de neutrófilos $< 0,5 \times 10^9/L$). En ambos pacientes, los recuentos celulares volvieron a la normalidad tras suspender el tratamiento con peginterferon beta-1a. Se observó una ligera disminución de los recuentos medios de eritrocitos en los pacientes tratados con peginterferon beta-1a. La incidencia de una posible disminución clínicamente significativa en los recuentos de eritrocitos ($< 3,3 \times 10^{12}/L$) fue similar en los pacientes tratados con peginterferon beta-1a en comparación con los pacientes tratados con placebo.

Reacciones de hipersensibilidad

Se reportaron eventos de hipersensibilidad en 16% de los pacientes tratados con peginterferon beta-1a de 125 microgramos cada 2 semanas y en 14% de los pacientes que recibieron placebo. Menos del 1% de los pacientes tratados con peginterferon beta-1a experimentaron un evento serio de hipersensibilidad (por ejemplo, angioedema, urticaria) y se recuperaron rápidamente después del tratamiento con antihistamínicos y/o corticoesteroides. Con la experiencia poscomercialización, se han reportado eventos serios de hipersensibilidad incluyendo casos de anafilaxia (Frecuencia desconocida) seguidos a la administración de peginterferon beta-1a.

Depresión e ideación suicida

La incidencia general de eventos adversos relacionados con la depresión e ideación suicida fue de 8% tanto para peginterferon beta-1a de 125 microgramos cada 2 semanas y grupos con placebo. La incidencia de eventos serios relacionados con la depresión e ideas suicidas fueron similares y bajos ($< 1\%$) tanto en pacientes tratados con peginterferon beta-1a de 125 microgramos cada dos semanas como en los tratados con placebo.

Crisis epilépticas

La incidencia de eventos de crisis epilépticas fue baja y comparable en los pacientes que recibieron peginterferon beta-1a (125 microgramos cada 2 semanas) y placebo ($< 1\%$ en cada grupo).

Hipertensión arterial pulmonar

Se han reportado casos de hipertensión arterial pulmonar (HAP) con productos que contienen interferón. Los eventos se reportaron en diferentes tiempos, incluyendo varios años después del inicio del tratamiento con interferón beta.

Vía de administración intramuscular

Un estudio abierto, cruzado que incluyó 136 sujetos para evaluar la bioequivalencia de dosis simples de 125 microgramos de peginterferon beta-1a administrado por vía subcutánea e inyección intramuscular en voluntarios sanos. El efecto adverso más frecuentemente reportado (con $> 10\%$ de incidencia en cada brazo) durante ambos períodos de tratamiento fueron escalofríos (35,6% en IM frente a 26,96% en SC), dolor (22,0% en IM frente a 14,2% en SC), dolor en el sitio de inyección (11,4% en IM frente a 14,9% en SC), eritema en el sitio de inyección (2,3% en IM y 25,4% en SC) y dolor de cabeza (35,6% en IM frente a 41,0% en SC).

Acta No. 03 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones en el sitio de inyección fueron reportadas con una frecuencia más baja en IM (14,4%) comparado con SC (32,1%).

Se notificaron valores de proteína en orina anormales en 1/130 (0,8%) para el brazo SC y 4/131 (3,1%) en el grupo IM, sin ninguna reacción adversa asociada.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Reportar las reacciones adversas sospechosas después de la autorización del producto farmacéutico es importante. Permite el monitoreo continuo del balance beneficio/riesgo del producto farmacéutico. Los médicos deben reportar cualquier reacción adversa sospechosa a la autoridad sanitaria correspondiente y a Farmacovigilancia BIIB Colombia, al correo electrónico fvgcolombia@biogen.com

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto versión 1 de mayo de 2021 y la información para prescribir versión 6 de mayo de 2021 allegados mediante radicado No. 20211167926

3.5.3 LEVEMIR® 100 U/ML

Expediente : 19972118
Radicado : 20211169318
Fecha : 24/08/2021
Interesado : Novo Nordisk Colombia S.A.S

Composición:

Cada mL contiene 100 U de Insulina Detemir (equivalente a 14.2 mg).

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Indicado para el tratamiento de diabetes mellitus en adultos, adolescentes y niños mayores de 1 año.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

Advertencias especiales y precauciones para el uso

Antes de viajar a diferentes zonas horarias, el paciente debe consultar con su médico, ya que esto implicaría la administración de la insulina y la ingesta de comidas a horas diferentes.

Hiperglucemia

Una dosis inadecuada o la suspensión del tratamiento, en especial en la diabetes mellitus tipo 1, puede provocar hiperglucemia y cetoacidosis diabética. Usualmente, los primeros síntomas de hiperglucemia se manifiestan de manera gradual, a lo largo de un periodo de horas o días. Estos incluyen sed, aumento de la frecuencia de micción, náuseas, vómito, somnolencia, piel seca y enrojecida, sequedad de la boca, pérdida de apetito, así como aliento con olor a acetona. En la diabetes mellitus tipo 1, los episodios hiperglucémicos no tratados pueden dar lugar a cetoacidosis, la cual es potencialmente mortal.

Hipoglucemia

La omisión de una comida o el ejercicio físico extenuante no planeado pueden provocar hipoglucemia. En niños, se debe tener cuidado para ajustar las dosis de insulina

Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



(especialmente en tratamientos basal-bolo) con la ingesta de comida y las actividades físicas para minimizar el riesgo de presentar hipoglucemia.

Se puede producir hipoglucemia si la dosis de insulina es demasiado alta en relación con los requerimientos de insulina.

Los pacientes, cuyo control de glucémico en gran medida, p. Ej. Mediante un tratamiento intensificado de insulina, pueden experimentar un cambio en sus síntomas de advertencia habituales de hipoglucemia y se debe manejar en consecuencia. Los síntomas de advertencia habituales pueden desaparecer en pacientes con diabetes prolongada.

Las enfermedades concomitantes, particularmente las infecciones y situaciones febriles, aumentan usualmente el requerimiento de insulina del paciente. Las enfermedades concomitantes renales y hepáticas o aquellas que afectan la glándula suprarrenal, la hipófisis o la glándula tiroidea pueden provocar cambios en la dosis de insulina.

Cambio desde otras insulinas

La transferencia de un paciente a otro tipo o marca de insulina se debe realizar bajo estricta supervisión médica. Los cambios en concentración, marca (fabricante), tipo, origen (insulina humana, análogo de insulina) o método de fabricación pueden generar la necesidad de un cambio en la dosis. Los pacientes transferidos a levemir® desde otro tipo de insulina pueden requerir un cambio en la dosis, en comparación con las dosis usada con sus insulinas habituales. En caso de que sea necesario un ajuste, este se puede realizar en la primera dosis o durante las primeras semanas o meses.

Reacciones en el sitio de inyección

Como con cualquier terapia de insulina, las reacciones en el sitio de inyección pueden presentarse e incluir dolor, enrojecimiento, urticaria, inflamación, moretones, hinchazón y rasquiña. La rotación continua del sitio de inyección dentro de un área determinada puede ayudar a reducir o prevenir estas reacciones. Las reacciones usualmente se resuelven en pocos días o pocas semanas. En raras ocasiones, las reacciones en el sitio de inyección pueden requerir la discontinuación de levemir®.

Combinación de tiazolidinedionas e insulinas

Se han notificado casos de insuficiencia cardíaca congestiva cuando se han administrado tiazolidinedionas en combinación con insulina, especialmente en pacientes con factores de riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca congestiva. Esto se debe tomar en cuenta cuando se considere la combinación de tiazolidinedionas e insulina. En caso de usar esta combinación, los pacientes deben ser observados en busca de signos y síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva, aumento de peso y edema. Las tiazolidinedionas se deben suspender en caso de que se produzca cualquier deterioro en los síntomas cardíacos

Efectos sobre la capacidad para conducir y usar maquinaria

La capacidad del paciente de concentrarse o reaccionar se puede ver afectada como consecuencia de la hipoglucemia. Esto puede constituir un riesgo en situaciones en las que estas capacidades son importantes (p. Ej. Conducir un auto u operar maquinaria).

Los pacientes deben ser advertidos de tomar precauciones para evitar una hipoglucemia mientras conducen. Esto es particularmente importante en aquellos que tienen poca o ninguna conciencia sobre signos de advertencia de hipoglucemia o con frecuentes episodios de hipoglucemia. Es necesario considerar la conveniencia de conducir en estas circunstancias

Embarazo

El tratamiento con levemir® se puede considerar durante el embarazo si el beneficio justifica los riesgos potenciales.

Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Un estudio clínico controlado y aleatorizado en mujeres embarazadas con diabetes mellitus tipo 1 comparó levemir® (n=152) con insulina nph (n=158), ambos en combinación con insulina asparta. Los resultados mostraron una eficacia similar entre insulina detemir e la insulina nph, así como un perfil de seguridad global similar durante el embarazo, en los desenlaces del embarazo así como en el feto y el recién nacido.

Los datos posteriores a la comercialización de aproximadamente otros 300 desenlaces de mujeres embarazadas expuestas a levemir® no indicaron ninguna reacción adversa sobre el embarazo ni toxicidad o malformaciones fetal/neonatal para insulina detemir.

Los datos en animales no indican toxicidad reproductiva.

En general, se recomienda intensificar el control de la glucemia y la monitorización de las mujeres embarazadas con diabetes a lo largo del embarazo y al momento de contemplar un embarazo. Usualmente, los requerimientos de insulina disminuyen durante el primer trimestre y aumentan posteriormente durante el segundo y el tercer trimestre. Normalmente después del parto, los requerimientos de insulina regresan rápidamente a los valores previos al embarazo

Lactancia

Se desconoce si la insulina detemir se excreta en la leche materna. No se prevén efectos metabólicos de la insulina detemir ingerida sobre el recién nacido/lactante, pues la insulina detemir, al ser un péptido, se descompone en aminoácidos en el tracto gastrointestinal.

Las mujeres en periodo de lactancia pueden requerir ajustes en la dosis de insulina

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 precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto versión 20 allegado mediante radicado No. 20211169318
- Información para prescribir versión 20 allegado mediante radicado No. 20211169318

Nueva dosificación / grupo etario:

Cuando Levemir® es usado en combinación con medicamentos antidiabéticos orales o cuando se añade a agonistas del receptor de GLP-1, se recomienda utilizar Levemir una vez al día, inicialmente a dosis de 0.1–0.2 U/kg o de 10 U en pacientes adultos.

La inyección se puede administrar a cualquier hora del día, pero se debe administrar a la misma hora todos los días. La dosis de Levemir se debe ajustar basada en las necesidades del paciente.

Cuando se añade un agonista del receptor de GLP-1 a Levemir, se recomienda reducir la dosis de Levemir® en un 20% para minimizar el riesgo de presentar hipoglucemia. Posteriormente, la dosis se debe ajustar de manera individual.

Para los ajustes individuales de la dosis, se recomiendan las siguientes guías posológicas para adultos.

Guía posológica para adultos con diabetes tipo 2:

Acta No. 03 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



<i>Valor medio de Auto-monitoreo de glucemia (AMGP*) antes del desayuno</i>	<i>Ajuste de dosis de Levemir®</i>
>10.0 mmol/l (180 mg/dl)	+8 U
9.1-10.0 mmol/l (163-180 mg/dl)	+6 U
8.1-9.0 mmol/l (145-162 mg/dl)	+4 U
7.1-8.0 mmol/l (127-144 mg/dl)	+2 U
6.1-7.0 mmol/l (109-126 mg/dl)	+2 U
4.1-6.0 mmol/l (73-108 mg/dl)	Sin modificaciones (objetivo)
<i>Si existe una medición del (AMGP*)</i>	
3.1-4.0 mmol/l (56-72 mg/dl)	-2 U
<3.1 mmol/l (<56 mg/dl)	-4 U

*Auto Monitoreo de Glucosa Plasmática

Guía posológica sencilla de autoajuste para adultos con diabetes tipo 2:

Valor medio de Auto-Monitoreo de glucosa plasmática AMGP* antes del desayuno	Ajuste de dosis de Levemir®
>6.1 mmol/l (>110 mg/dl)	+3 U
4.4-6.1 mmol/l (80-110 mg/dl)	Sin modificaciones (objetivo)
<4.4 mmol/l (<80 mg/dl)	-3 U

*Auto-Monitoreo de Glucosa Plasmática

Cuando se utiliza Levemir como parte de un régimen de insulina bolo-basal, Levemir se debe administrar una o dos veces al día dependiendo de las necesidades del paciente. La dosis de Levemir se debe ajustar de manera individual.

Los pacientes que requieren dos dosis diarias para optimizar el control glucémico pueden administrarse la dosis nocturna en la noche o a la hora de dormir. El ajuste posológico puede ser necesario cuando los pacientes realizan mayor actividad física, cambian su dieta regular o padecen de enfermedades concomitantes

Poblaciones especiales

Al igual que con otros productos de insulina, es necesario intensificar el control de la glucosa sanguínea y ajustar individualmente la dosis de Levemir® en pacientes mayores y en pacientes con insuficiencia renal o hepática

Población pediátrica

Levemir® puede ser usado en adolescentes y niños de 1 año en adelante (consultar Datos clínicos de eficacia y seguridad). Cuando se cambia de una insulina basal a Levemir®, se debe considerar una reducción de la dosis de insulina basal y bolo de insulina de manera individual para minimizar el riesgo de presentar hipoglucemia.

La seguridad y la eficacia de Levemir® en niños menores de 1 año no se ha establecido. No se dispone de datos

Cambio desde otros productos de insulina

Acta No. 03 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La transferencia a Levemir® desde otros productos de insulina de acción intermedia o prolongada puede requerir un ajuste de la dosis y la hora de administración (consultar la sección Advertencias y precauciones de uso).

Al igual que con todos los productos de insulina, se recomienda un estricto control glucémico durante el cambio y en las primeras semanas después del cambio.

Es posible que se deba ajustar el tratamiento concomitante con otros antidiabéticos (dosis u hora de los antidiabéticos orales o insulina de acción rápida).

Método de administración

Levemir® es solo para administración subcutánea. Levemir® no se debe administrar por vía intravenosa, ya que esto puede producir hipoglucemia severa. Se debe igualmente evitar la administración intramuscular. Levemir® no es para ser usado en sistemas de infusión continua de insulina.

Levemir® se administra por vía subcutánea mediante inyección en la pared abdominal, el muslo, la parte superior del brazo o la región deltoidea o glútea. Es necesario rotar el sitio de inyección dentro de una misma región para reducir el riesgo de lipodistrofia y amiloidosis cutánea (Consultar las secciones Eventos adversos y Advertencias especiales y precauciones para el uso). Al igual que con todos los productos de insulina, la duración de acción varía según la dosis, el lugar de la inyección, el flujo sanguíneo, la temperatura y el nivel de actividad física.

Levemir® FlexPen® es una pluma pre-llenada, diseñada para ser usada con las agujas desechables NovoFine® o NovoTwist® de una longitud de hasta 8 mm. FlexPen® administra 1–60 unidades en aumentos de 1 unidad. La pluma Levemir® FlexPen® esta codificado con un código de colores y se acompaña de un inserto en el empaque que detalla las instrucciones de uso.

Levemir® es un análogo de insulina basal soluble de acción prolongada (hasta 24 horas). A diferencia de otros productos de insulina, el tratamiento basal – bolo con Levemir® no se asocia con un aumento de peso.

En comparación con la insulina NPH (Protamina Neutra Hagedorn) y la insulina glargina, el tratamiento con Levemir® se asoció con un menor aumento de peso.

El menor riesgo de hipoglucemia nocturna, en comparación con insulina NPH, permite un ajuste más intenso hacia niveles deseados de glucemia para el tratamiento basal-bolo. El riesgo reducido de hipoglucemia nocturna leve, en comparación con insulina NPH, permite un ajuste más intenso hacia niveles deseados de glucemia para sujetos en tratamiento combinado de insulinas con Antidiabéticos Orales (ADO).

Levemir® proporciona un mejor control glucémico medido a través de GPA (Glucosa Plasmática en Ayunas), en comparación con el tratamiento con insulina NPH.

Levemir® se puede utilizar solo como insulina basal o en combinación con bolos de insulina. Se puede utilizar igualmente en combinación con antidiabéticos orales o agonistas del receptor de GLP-1.

Nuevas precauciones y advertencias:

Acta No. 03 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Antes de viajar a diferentes zonas horarias, el paciente debe consultar con su médico, ya que esto implicaría la administración de la insulina y la ingesta de comidas a horas diferentes.

Hiperglucemia

Una dosis inadecuada o la suspensión del tratamiento, en especial en la diabetes mellitus tipo 1, puede provocar hiperglucemia y cetoacidosis diabética. Usualmente, los primeros síntomas de hiperglucemia se manifiestan de manera gradual, a lo largo de un periodo de horas o días. Estos incluyen sed, aumento de la frecuencia de micción, náuseas, vómito, somnolencia, piel seca y enrojecida, sequedad de la boca, pérdida de apetito así como aliento con olor a acetona. En la diabetes mellitus tipo 1, los episodios hiperglucémicos no tratados pueden dar lugar a cetoacidosis, la cual es potencialmente mortal.

Hipoglucemia

La omisión de una comida o el ejercicio físico extenuante no planeado pueden provocar hipoglucemia.

En niños, se debe tener cuidado para ajustar las dosis de insulina (especialmente en tratamientos basal -basal) con la ingesta de comida y las actividades físicas para minimizar el riesgo de presentar hipoglucemia.

Se puede producir hipoglucemia si la dosis de insulina es demasiado alta en relación con los requerimientos de insulina (consultar secciones Reacciones adversas y Sobredosis).

Los pacientes, cuyo control de glucémico en gran medida, p. ej. mediante un tratamiento intensificado de insulina, pueden experimentar un cambio en sus síntomas de advertencia habituales de hipoglucemia y se debe manejar en consecuencia. Los síntomas de advertencia habituales pueden desaparecer en pacientes con diabetes prolongada.

Las enfermedades concomitantes, particularmente las infecciones y situaciones febriles, aumentan usualmente el requerimiento de insulina del paciente. Las enfermedades concomitantes renales y hepáticas o aquellas que afectan la glándula suprarrenal, la hipófisis o la glándula tiroidea pueden provocar cambios en la dosis de insulina.

Cambio desde otras insulinas

La transferencia de un paciente a otro tipo o marca de insulina se debe realizar bajo estricta supervisión médica. Los cambios en concentración, marca (fabricante), tipo, origen (insulina humana, análogo de insulina) o método de fabricación pueden generar la necesidad de un cambio en la dosis.

Los pacientes transferidos a Levemir® desde otro tipo de insulina pueden requerir un cambio en la dosis, en comparación con las dosis usadas con sus insulinas habituales. En caso de que sea necesario un ajuste, este se puede realizar en la primera dosis o durante las primeras semanas o meses.

Reacciones en el sitio de inyección

Como con cualquier terapia de insulina, las reacciones en el sitio de inyección pueden presentarse e incluir dolor, enrojecimiento, urticaria, inflamación, moretones, hinchazón y rasquiña. La rotación continua del sitio de inyección dentro de un área determinada puede ayudar a reducir o prevenir estas reacciones. Las reacciones usualmente se resuelven en pocos días o pocas semanas. En raras ocasiones, las reacciones en el sitio de inyección pueden requerir la discontinuación de Levemir®.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Acta No. 03 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se debe indicar a los pacientes que realicen la rotación continua de la zona de la inyección para reducir el riesgo de desarrollar lipodistrofia y amiloidosis cutánea. Existe un riesgo potencial de retraso en la absorción de la insulina y empeoramiento del control glucémico después de aplicar inyecciones de insulina en las zonas que tienen estas reacciones. Se ha reportado que un cambio repentino en la zona de la inyección a un área no afectada produce hipoglucemia. Se recomienda controlar la glucosa en sangre después de cambiar el sitio de la inyección de un área afectada a un área no afectada, y se puede considerar ajustar la dosis de los medicamentos antidiabéticos.

Combinación de tiazolidinedionas e insulinas

Se han notificado casos de insuficiencia cardiaca congestiva cuando se han administrado tiazolidinedionas en combinación con insulina, especialmente en pacientes con factores de riesgo de desarrollar insuficiencia cardiaca congestiva. Esto se debe tomar en cuenta cuando se considere la combinación de tiazolidinedionas e insulina. En caso de usar esta combinación, los pacientes deben ser observados en busca de signos y síntomas de insuficiencia cardiaca congestiva, aumento de peso y edema. Las tiazolidinedionas se deben suspender en caso de que se produzca cualquier deterioro en los síntomas cardiacos

Efectos sobre la capacidad para conducir y usar maquinaria

La capacidad del paciente de concentrarse o reaccionar se puede ver afectada como consecuencia de la hipoglucemia. Esto puede constituir un riesgo en situaciones en las que estas capacidades son importantes (p. ej. conducir un auto u operar maquinaria). Los pacientes deben ser advertidos de tomar precauciones para evitar una hipoglucemia mientras conducen. Esto es particularmente importante en aquellos que tienen poca o ninguna conciencia sobre signos de advertencia de hipoglucemia o con frecuentes episodios de hipoglucemia. Es necesario considerar la conveniencia de conducir en estas circunstancias

Embarazo

El uso de Levemir® en mujeres embarazadas con diabetes se ha investigado en un ensayo clínico y en un estudio prospectivo no intervencional, posterior a la autorización, de seguridad (consulte la sección Datos clínicos de eficacia y seguridad). Además, una gran cantidad de datos de post-comercialización en mujeres embarazadas (más de 4500 desenlaces de embarazos) no indica malformaciones ni toxicidad fetal/neonatal de Levemir®. El tratamiento con Levemir® se puede considerar durante el embarazo si es clínicamente necesario.

En general, se recomienda intensificar el control de la glucemia y la monitorización de las mujeres embarazadas con diabetes a lo largo del embarazo y al momento de contemplar un embarazo.

Usualmente, los requerimientos de insulina disminuyen durante el primer trimestre y aumentan posteriormente durante el segundo y el tercer trimestre. Normalmente después del parto, los requerimientos de insulina regresan rápidamente a los valores previos al embarazo

Lactancia

Se desconoce si la insulina detemir se excreta en la leche materna. No se prevén efectos metabólicos de la insulina detemir ingerida sobre el recién nacido/lactante, pues la insulina detemir, al ser un péptido, se descompone en aminoácidos en el tracto gastrointestinal. Las mujeres en periodo de lactancia pueden requerir ajustes en la dosis de insulina



Prevención de confusiones accidentales /errores de medicación

Se debe indicar a los pacientes que verifiquen siempre la etiqueta de la insulina antes de cada inyección para evitar confusiones accidentales entre Levemir® y otros productos de insulina.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Se conocen que ciertos medicamentos interactúan con el metabolismo de la glucosa

Las siguientes sustancias pueden reducir los requerimientos de insulina del paciente: Antidiabéticos orales, agonistas del receptor de GLP-1, Inhibidores de la Monoamina Oxidasa (IMAO), β -bloqueadores, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), salicilatos, esteroides anabólicos y sulfonamidas.

Las siguientes sustancias pueden aumentar los requerimientos de insulina del paciente: Anticonceptivos orales, tiazidas, glucocorticoides, hormonas tiroideas, simpaticomiméticos, hormona de crecimiento y danazol.

Los agentes β -bloqueadores pueden ocultar los síntomas de hipoglucemia.

La octreotida/lanreotida puede aumentar o disminuir los requerimientos de insulina.

El alcohol puede intensificar o reducir el efecto hipoglucémico de la insulina

Sobredosis

No se puede determinar una sobredosis específica de insulina; sin embargo, es posible que se produzca una hipoglucemia en etapas secuenciales si se administran dosis demasiado altas en relación con los requerimientos del paciente:

- Los episodios hipoglucémicos leves se pueden tratar mediante la administración oral de glucosa o productos azucarados. Por consiguiente, se recomienda al paciente diabético llevar siempre consigo productos que contengan azúcar.
- Los episodios hipoglucémicos graves, en los que el paciente pierde la conciencia, se pueden tratar con glucagón (0.5 o 1 mg) administrado por vía intramuscular o subcutánea por una persona entrenada, o con glucosa administrada por vía intravenosa por un profesional de la salud. La glucosa se debe administrar por vía intravenosa si el paciente no responde al glucagón en los siguientes 10 o 15 minutos tras su administración. Una vez recuperado el conocimiento, se recomienda la administración oral de carbohidratos para prevenir una recaída.

Nuevas reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas observadas en pacientes en tratamiento con Levemir® se deben principalmente al efecto farmacológico de la insulina. Se estima que en general un 12 % de los pacientes tratados experimentan reacciones adversas.

La reacción adversa que más se notificó durante el tratamiento fue la hipoglucemia, favor consultar la sección c abajo. A partir de las investigaciones clínicas, se sabe que la hipoglucemia severa, definida como la necesidad de asistencia de terceros, se produce en aproximadamente un 6% de los pacientes tratados con Levemir.

Las reacciones en el lugar de la inyección se observan con mayor frecuencia durante el tratamiento con Levemir® que con los productos de insulina humana. Estas reacciones incluyen dolor, enrojecimiento, urticaria, inflamación, hematomas, hinchazón y prurito en el lugar de la inyección. La mayoría de las reacciones en el lugar de la inyección son leves y

Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de naturaleza transitoria, es decir, usualmente desaparecen al continuar el tratamiento a los pocos días o semanas.

Al inicio del tratamiento con insulina, se pueden producir anomalías en la refracción y edema; estas reacciones a menudo son de naturaleza transitoria. Una mejora rápida en el control de la glucemia se puede asociar con una neuropatía dolorosa aguda, la cual normalmente puede ser reversible. La intensificación del tratamiento con insulina con una mejora súbita en el control glucémico se puede asociar con un empeoramiento temporal de la retinopatía diabética, mientras que un buen control glucémico mejorado a largo plazo disminuye el riesgo de progresión de la retinopatía diabética.

Lista tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas presentadas a continuación se basan en los datos de estudios clínicos y se clasifican según la frecuencia de MedDRA y por órganos y sistemas. Las categorías de frecuencia se definen según la siguiente convención: Muy frecuente (>1/10); frecuente (>1/100 a <1/10); poco frecuente (>1/1,000 a <1/100); rara (>1/10,000 a <1/1,000); muy rara (<1/10,000), desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Trastornos del sistema inmune	Poco frecuente - Reacciones alérgicas, reacciones potencialmente alérgicas, urticaria, sarpullido, erupciones cutáneas*
	Muy rara - Reacciones anafilácticas*
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes - Hipoglucemia*
Trastornos del sistema nervioso	Rara - Neuropatía periférica (neuropatía dolorosa)
Trastornos oculares	Poco frecuente - Trastornos de la refracción
	Poco frecuente - Retinopatía diabética
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuente - Lipodistrofia*
Trastornos generales y afecciones en el sitio de aplicación	Frecuente - Reacciones en el lugar de la inyección
	Poco frecuente - Edema

* Consultar sección c

Las reacciones adversas enumeradas a continuación se basan en datos de fuentes post-comercialización y se clasifican de acuerdo con la clasificación por órganos y sistemas del MedDRA

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	De frecuencia desconocida: amiloidosis cutánea*
---	---

*Consultar la sección c

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Reacciones alérgicas, reacciones potencialmente alérgicas, urticaria, sarpullido, erupciones cutáneas*

Acta No. 03 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las reacciones alérgicas, reacciones potencialmente alérgicas, urticaria, sarpullido y erupciones cutáneas son poco frecuentes cuando Levemir® se administra en un tratamiento basal-bolo. Sin embargo, cuando se utiliza en combinación con antidiabéticos orales, tres estudios clínicos han demostrado que estas se producen de manera frecuente (se ha observado un 2.2% de reacciones alérgicas y reacciones potencialmente alérgicas).

Reacciones anafilácticas

Las reacciones de hipersensibilidad generalizada (incluidos sarpullido generalizado, prurito, sudor, molestias gastrointestinales, edema angioneurótico, dificultades para respirar, palpitations y reducción en la presión arterial) son muy raras pero pueden ser potencialmente mortales.

Hipoglucemia

La reacción adversa más frecuentemente notificada es la hipoglucemia. Se puede producir si la dosis de insulina es demasiado alta en relación al requerimiento de insulina. La hipoglucemia grave puede provocar pérdida de la conciencia o convulsiones que pueden resultar en deterioro temporal o permanente de la función cerebral o incluso la muerte. Los síntomas de hipoglucemia a menudo aparecen de manera repentina. Estos pueden incluir sudor frío, piel fría y pálida, fatiga, nerviosismo o temblores, ansiedad, fatiga inusual o debilidad, confusión, dificultad para concentrarse, somnolencia, hambre excesiva, cambios en la visión, cefalea, náuseas y palpitations.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

La lipodistrofia (incluidas la lipohipertrofia y la lipoatrofia) y amiloidosis cutánea se puede producir en el lugar de la inyección y retrasar la absorción local de la insulina. La rotación continua del lugar de la inyección en un área específica puede ayudar a reducir o prevenir estas reacciones. (Consultar la sección Advertencias especiales y precauciones para el uso)

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información:

- **Modificación de dosificación / grupo etario**
- **Modificación de precauciones y advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**

Nueva dosificación / grupo etario:

Cuando Levemir® es usado en combinación con medicamentos antidiabéticos orales o cuando se añade a agonistas del receptor de GLP-1, se recomienda utilizar Levemir una vez al día, inicialmente a dosis de 0.1–0.2 U/kg o de 10 U en pacientes adultos. La inyección se puede administrar a cualquier hora del día, pero se debe administrar a la misma hora todos los días. La dosis de Levemir se debe ajustar basada en las necesidades del paciente.

Cuando se añade un agonista del receptor de GLP-1 a Levemir, se recomienda reducir la dosis de Levemir® en un 20% para minimizar el riesgo de presentar hipoglucemia. Posteriormente, la dosis se debe ajustar de manera individual.

Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Para los ajustes individuales de la dosis, se recomiendan las siguientes guías posológicas para adultos.

Guía posológica para adultos con diabetes tipo 2:

<i>Valor medio de Auto-monitoreo de glucemia (AMGP*) antes del desayuno</i>	<i>Ajuste de dosis de Levemir®</i>
>10.0 mmol/l (180 mg/dl)	+8 U
9.1-10.0 mmol/l (163-180 mg/dl)	+6 U
8.1-9.0 mmol/l (145-162 mg/dl)	+4 U
7.1-8.0 mmol/l (127-144 mg/dl)	+2 U
6.1-7.0 mmol/l (109-126 mg/dl)	+2 U
4.1-6.0 mmol/l (73-108 mg/dl)	Sin modificaciones (objetivo)
<i>Si existe una medición del (AMGP*)</i>	
3.1-4.0 mmol/l (56-72 mg/dl)	-2 U
<3.1 mmol/l (<56 mg/dl)	-4 U

*Auto Monitoreo de Glucosa Plasmática

Guía posológica sencilla de autoajuste para adultos con diabetes tipo 2:

<i>Valor medio de Auto-Monitoreo de glucosa plasmática AMGP*antes del desayuno</i>	<i>Ajuste de dosis de Levemir®</i>
>6.1 mmol/l (>110 mg/dl)	+3 U
4.4-6.1 mmol/l (80-110 mg/dl)	Sin modificaciones (objetivo)
<4.4 mmol/l (<80 mg/dl)	-3 U

*Auto-Monitoreo de Glucosa Plasmática

Cuando se utiliza Levemir como parte de un régimen de insulina bolo-basal, Levemir se debe administrar una o dos veces al día dependiendo de las necesidades del paciente. La dosis de Levemir se debe ajustar de manera individual.

Los pacientes que requieren dos dosis diarias para optimizar el control glucémico pueden administrarse la dosis nocturna en la noche o a la hora de dormir. El ajuste posológico puede ser necesario cuando los pacientes realizan mayor actividad física, cambian su dieta regular o padecen de enfermedades concomitantes

Poblaciones especiales

Al igual que con otros productos de insulina, es necesario intensificar el control de la glucosanguínea y ajustar individualmente la dosis de Levemir® en pacientes mayores y en pacientes con insuficiencia renal o hepática

Población pediátrica

Levemir® puede ser usado en adolescentes y niños de 1 año en adelante (consultar Datos clínicos de eficacia y seguridad). Cuando se cambia de una insulina basal a Levemir®, se debe considerar una reducción de la dosis de insulina basal y bolo de insulina de manera individual para minimizar el riesgo de presentar hipoglucemia.

Acta No. 03 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La seguridad y la eficacia de Levemir® en niños menores de 1 año no se ha establecido.

No se dispone de datos

Cambio desde otros productos de insulina

La transferencia a Levemir® desde otros productos de insulina de acción intermedia o prolongada puede requerir un ajuste de la dosis y la hora de administración (consultar la sección Advertencias y precauciones de uso).

Al igual que con todos los productos de insulina, se recomienda un estricto control glucémico durante el cambio y en las primeras semanas después del cambio.

Es posible que se deba ajustar el tratamiento concomitante con otros antidiabéticos (dosis u hora de los antidiabéticos orales o insulina de acción rápida).

Método de administración

Levemir® es solo para administración subcutánea. Levemir® no se debe administrar por vía intravenosa, ya que esto puede producir hipoglucemia severa. Se debe igualmente evitar la administración intramuscular. Levemir® no es para ser usado en sistemas de infusión continua de insulina.

Levemir® se administra por vía subcutánea mediante inyección en la pared abdominal, el muslo, la parte superior del brazo o la región deltoidea o glútea. Es necesario rotar el sitio de inyección dentro de una misma región para reducir el riesgo de lipodistrofia y amiloidosis cutánea (Consultar las secciones Eventos adversos y Advertencias especiales y precauciones para el uso). Al igual que con todos los productos de insulina, la duración de acción varía según la dosis, el lugar de la inyección, el flujo sanguíneo, la temperatura y el nivel de actividad física.

Levemir® FlexPen® es una pluma pre-llenada, diseñada para ser usada con las agujas desechables NovoFine® o NovoTwist® de una longitud de hasta 8 mm. FlexPen® administra 1–60 unidades en aumentos de 1 unidad. La pluma Levemir® FlexPen® está codificado con un código de colores y se acompaña de un inserto en el empaque que detalla las instrucciones de uso.

Levemir® es un análogo de insulina basal soluble de acción prolongada (hasta 24 horas).

A diferencia de otros productos de insulina, el tratamiento basal – bolo con Levemir® no se asocia con un aumento de peso.

En comparación con la insulina NPH (Protamina Neutra Hagedorn) y la insulina glargina, el tratamiento con Levemir® se asoció con un menor aumento de peso.

El menor riesgo de hipoglucemia nocturna, en comparación con insulina NPH, permite un ajuste más intenso hacia niveles deseados de glucemia para el tratamiento basal-bolo.

El riesgo reducido de hipoglucemia nocturna leve, en comparación con insulina NPH, permite un ajuste más intenso hacia niveles deseados de glucemia para sujetos en tratamiento combinado de insulinas con Antidiabéticos Orales (ADO).

Levemir® proporciona un mejor control glucémico medido a través de GPA (Glucosa Plasmática en Ayunas), en comparación con el tratamiento con insulina NPH.

Acta No. 03 de 2022 SEMNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Levemir® se puede utilizar solo como insulina basal o en combinación con bolos de insulina. Se puede utilizar igualmente en combinación con antidiabéticos orales o agonistas del receptor de GLP-1.

Nuevas precauciones y advertencias:

Antes de viajar a diferentes zonas horarias, el paciente debe consultar con su médico, ya que esto implicaría la administración de la insulina y la ingesta de comidas a horas diferentes.

Hiper glucemia

Una dosis inadecuada o la suspensión del tratamiento, en especial en la diabetes mellitus tipo 1, puede provocar hiper glucemia y cetoacidosis diabética. Usualmente, los primeros síntomas de hiper glucemia se manifiestan de manera gradual, a lo largo de un periodo de horas o días. Estos incluyen sed, aumento de la frecuencia de micción, náuseas, vómito, somnolencia, piel seca y enrojecida, sequedad de la boca, pérdida de apetito, así como aliento con olor a acetona. En la diabetes mellitus tipo 1, los episodios hiper glucémicos no tratados pueden dar lugar a cetoacidosis, la cual es potencialmente mortal.

Hipog lucemia

La omisión de una comida o el ejercicio físico extenuante no planeado pueden provocar hipog lucemia.

En niños, se debe tener cuidado para ajustar las dosis de insulina (especialmente en tratamientos basal -basal) con la ingesta de comida y las actividades físicas para minimizar el riesgo de presentar hipog lucemia.

Se puede producir hipog lucemia si la dosis de insulina es demasiado alta en relación con los requerimientos de insulina (consultar secciones Reacciones adversas y Sobredosis).

Los pacientes, cuyo control de glucémico en gran medida, p. ej. mediante un tratamiento intensificado de insulina, pueden experimentar un cambio en sus síntomas de advertencia habituales de hipog lucemia y se debe manejar en consecuencia. Los síntomas de advertencia habituales pueden desaparecer en pacientes con diabetes prolongada.

Las enfermedades concomitantes, particularmente las infecciones y situaciones febriles, aumentan usualmente el requerimiento de insulina del paciente. Las enfermedades concomitantes renales y hepáticas o aquellas que afectan la glándula suprarrenal, la hipófisis o la glándula tiroidea pueden provocar cambios en la dosis de insulina.

Cambio desde otras insulinas

La transferencia de un paciente a otro tipo o marca de insulina se debe realizar bajo estricta supervisión médica. Los cambios en concentración, marca (fabricante), tipo, origen (insulina humana, análogo de insulina) o método de fabricación pueden generar la necesidad de un cambio en la dosis.

Los pacientes transferidos a Levemir® desde otro tipo de insulina pueden requerir un cambio en la dosis, en comparación con las dosis usadas con sus insulinas habituales. En caso de que sea necesario un ajuste, este se puede realizar en la primera dosis o durante las primeras semanas o meses.

Reacciones en el sitio de inyección

Acta No. 03 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Como con cualquier terapia de insulina, las reacciones en el sitio de inyección pueden presentarse e incluir dolor, enrojecimiento, urticaria, inflamación, moretones, hinchazón y rasquiña. La rotación continua del sitio de inyección dentro de un área determinada puede ayudar a reducir o prevenir estas reacciones. Las reacciones usualmente se resuelven en pocos días o pocas semanas. En raras ocasiones, las reacciones en el sitio de inyección pueden requerir la discontinuación de Levemir®.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Se debe indicar a los pacientes que realicen la rotación continua de la zona de la inyección para reducir el riesgo de desarrollar lipodistrofia y amiloidosis cutánea. Existe un riesgo potencial de retraso en la absorción de la insulina y empeoramiento del control glucémico después de aplicar inyecciones de insulina en las zonas que tienen estas reacciones. Se ha reportado que un cambio repentino en la zona de la inyección a un área no afectada produce hipoglucemia. Se recomienda controlar la glucosa en sangre después de cambiar el sitio de la inyección de un área afectada a un área no afectada, y se puede considerar ajustar la dosis de los medicamentos antidiabéticos.

Combinación de tiazolidinedionas e insulinas

Se han notificado casos de insuficiencia cardiaca congestiva cuando se han administrado tiazolidinedionas en combinación con insulina, especialmente en pacientes con factores de riesgo de desarrollar insuficiencia cardiaca congestiva. Esto se debe tomar en cuenta cuando se considere la combinación de tiazolidinedionas e insulina. En caso de usar esta combinación, los pacientes deben ser observados en busca de signos y síntomas de insuficiencia cardiaca congestiva, aumento de peso y edema. Las tiazolidinedionas se deben suspender en caso de que se produzca cualquier deterioro en los síntomas cardiacos

Efectos sobre la capacidad para conducir y usar maquinaria

La capacidad del paciente de concentrarse o reaccionar se puede ver afectada como consecuencia de la hipoglucemia. Esto puede constituir un riesgo en situaciones en las que estas capacidades son importantes (p. ej. conducir un auto u operar maquinaria).

Los pacientes deben ser advertidos de tomar precauciones para evitar una hipoglucemia mientras conducen. Esto es particularmente importante en aquellos que tienen poca o ninguna conciencia sobre signos de advertencia de hipoglucemia o con frecuentes episodios de hipoglucemia. Es necesario considerar la conveniencia de conducir en estas circunstancias

Embarazo

El uso de Levemir® en mujeres embarazadas con diabetes se ha investigado en un ensayo clínico y en un estudio prospectivo no intervencional, posterior a la autorización, de seguridad (consulte la sección Datos clínicos de eficacia y seguridad). Además, una gran cantidad de datos de post-comercialización en mujeres embarazadas (más de 4500 desenlaces de embarazos) no indica malformaciones ni toxicidad fetal/neonatal de Levemir®. El tratamiento con Levemir® se puede considerar durante el embarazo si es clínicamente necesario.

En general, se recomienda intensificar el control de la glucemia y la monitorización de las mujeres embarazadas con diabetes a lo largo del embarazo y al momento de contemplar un embarazo.

Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Usualmente, los requerimientos de insulina disminuyen durante el primer trimestre y aumentan posteriormente durante el segundo y el tercer trimestre. Normalmente después del parto, los requerimientos de insulina regresan rápidamente a los valores previos al embarazo

Lactancia

Se desconoce si la insulina detemir se excreta en la leche materna. No se prevén efectos metabólicos de la insulina detemir ingerida sobre el recién nacido/lactante, pues la insulina detemir, al ser un péptido, se descompone en aminoácidos en el tracto gastrointestinal.

Las mujeres en periodo de lactancia pueden requerir ajustes en la dosis de insulina

Prevención de confusiones accidentales /errores de medicación

Se debe indicar a los pacientes que verifiquen siempre la etiqueta de la insulina antes de cada inyección para evitar confusiones accidentales entre Levemir® y otros productos de insulina.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Se conocen que ciertos medicamentos interactúan con el metabolismo de la glucosa

Las siguientes sustancias pueden reducir los requerimientos de insulina del paciente:

Antidiabéticos orales, agonistas del receptor de GLP-1, Inhibidores de la Monoamina Oxidasa (IMAO), β -bloqueadores, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), salicilatos, esteroides anabólicos y sulfonamidas.

Las siguientes sustancias pueden aumentar los requerimientos de insulina del paciente:

Anticonceptivos orales, tiazidas, glucocorticoides, hormonas tiroideas, simpaticomiméticos, hormona de crecimiento y danazol.

Los agentes β -bloqueadores pueden ocultar los síntomas de hipoglucemia.

La octreotida/lanreotida puede aumentar o disminuir los requerimientos de insulina.

El alcohol puede intensificar o reducir el efecto hipoglucémico de la insulina

Sobredosis

No se puede determinar una sobredosis específica de insulina; sin embargo, es posible que se produzca una hipoglucemia en etapas secuenciales si se administran dosis demasiado altas en relación con los requerimientos del paciente:

- Los episodios hipoglucémicos leves se pueden tratar mediante la administración oral de glucosa o productos azucarados. Por consiguiente, se recomienda al paciente diabético llevar siempre consigo productos que contengan azúcar.
- Los episodios hipoglucémicos graves, en los que el paciente pierde la conciencia, se pueden tratar con glucagón (0.5 o 1 mg) administrado por vía intramuscular o subcutánea por una persona entrenada, o con glucosa administrada por vía intravenosa por un profesional de la salud. La glucosa se debe administrar por vía intravenosa si el paciente no responde al glucagón en los siguientes 10 o 15 minutos tras su administración. Una vez recobrado el conocimiento, se recomienda la administración oral de carbohidratos para prevenir una recaída.

Nuevas reacciones adversas:

Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas observadas en pacientes en tratamiento con Levemir® se deben principalmente al efecto farmacológico de la insulina. Se estima que en general un 12 % de los pacientes tratados experimentan reacciones adversas.

La reacción adversa que más se notificó durante el tratamiento fue la hipoglucemia, favor consultar la sección c abajo. A partir de las investigaciones clínicas, se sabe que la hipoglucemia severa, definida como la necesidad de asistencia de terceros, se produce en aproximadamente un 6% de los pacientes tratados con Levemir.

Las reacciones en el lugar de la inyección se observan con mayor frecuencia durante el tratamiento con Levemir® que con los productos de insulina humana. Estas reacciones incluyen dolor, enrojecimiento, urticaria, inflamación, hematomas, hinchazón y prurito en el lugar de la inyección. La mayoría de las reacciones en el lugar de la inyección son leves y de naturaleza transitoria, es decir, usualmente desaparecen al continuar el tratamiento a los pocos días o semanas.

Al inicio del tratamiento con insulina, se pueden producir anomalías en la refracción y edema; estas reacciones a menudo son de naturaleza transitoria. Una mejora rápida en el control de la glucemia se puede asociar con una neuropatía dolorosa aguda, la cual normalmente puede ser reversible. La intensificación del tratamiento con insulina con una mejora súbita en el control glucémico se puede asociar con un empeoramiento temporal de la retinopatía diabética, mientras que un buen control glucémico mejorado a largo plazo disminuye el riesgo de progresión de la retinopatía diabética.

Lista tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas presentadas a continuación se basan en los datos de estudios clínicos y se clasifican según la frecuencia de MedDRA y por órganos y sistemas. Las categorías de frecuencia se definen según la siguiente convención: Muy frecuente (>1/10); frecuente (>1/100 a <1/10); poco frecuente (>1/1,000 a <1/100); rara (>1/10,000 a <1/1,000); muy rara (<1/10,000), desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Trastornos del sistema inmune	Poco frecuente - Reacciones alérgicas, reacciones potencialmente alérgicas, urticaria, sarpullido, erupciones cutáneas*
	Muy rara - Reacciones anafilácticas*
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes - Hipoglucemia*
Trastornos del sistema nervioso	Rara - Neuropatía periférica (neuropatía dolorosa)
Trastornos oculares	Poco frecuente - Trastornos de la refracción
	Poco frecuente - Retinopatía diabética
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuente - Lipodistrofia*
Trastornos generales y afecciones en el sitio de aplicación	Frecuente - Reacciones en el lugar de la inyección
	Poco frecuente - Edema

* Consultar sección c

Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las reacciones adversas enumeradas a continuación se basan en datos de fuentes post-comercialización y se clasifican de acuerdo con la clasificación por órganos y sistemas del MedDRA

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	De frecuencia desconocida: amiloidosis cutánea*
---	---

*Consultar la sección c

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Reacciones alérgicas, reacciones potencialmente alérgicas, urticaria, sarpullido, erupciones cutáneas*

Las reacciones alérgicas, reacciones potencialmente alérgicas, urticaria, sarpullido y erupciones cutáneas son poco frecuentes cuando Levemir® se administra en un tratamiento basal-bolo. Sin embargo, cuando se utiliza en combinación con antidiabéticos orales, tres estudios clínicos han demostrado que estas se producen de manera frecuente (se ha observado un 2.2% de reacciones alérgicas y reacciones potencialmente alérgicas).

Reacciones anafilácticas

Las reacciones de hipersensibilidad generalizada (incluidos sarpullido generalizado, prurito, sudor, molestias gastrointestinales, edema angioneurótico, dificultades para respirar, palpitations y reducción en la presión arterial) son muy raras pero pueden ser potencialmente mortales.

Hipoglucemia

La reacción adversa más frecuentemente notificada es la hipoglucemia. Se puede producir si la dosis de insulina es demasiado alta en relación al requerimiento de insulina. La hipoglucemia grave puede provocar pérdida de la conciencia o convulsiones que pueden resultar en deterioro temporal o permanente de la función cerebral o incluso la muerte. Los síntomas de hipoglucemia a menudo aparecen de manera repentina. Estos pueden incluir sudor frío, piel fría y pálida, fatiga, nerviosismo o temblores, ansiedad, fatiga inusual o debilidad, confusión, dificultad para concentrarse, somnolencia, hambre excesiva, cambios en la visión, cefalea, náuseas y palpitations.

Transtornos de la piel y del tejido subcutáneo

La lipodistrofia (incluidas la lipohipertrofia y la lipoatrofia) y amiloidosis cutánea se puede producir en el lugar de la inyección y retrasar la absorción local de la insulina. La rotación continua del lugar de la inyección en un área específica puede ayudar a reducir o prevenir estas reacciones. (Consultar la sección Advertencias especiales y precauciones para el uso)

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto versión 20 y la información para prescribir versión 20 allegados mediante radicado No. 20211169318.

3.5.4 TRUMENBA®

Expediente : 20114308
Radicado : 20211174541

Acta No. 03 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Fecha : 30/08/2021
Interesado : Pfizer S.A.S.
Composición:

Cada jeringa prellenada de 0,5ml (1 dosis) contiene:

MnB rLP2086 subfamilia A 60 µg

MnB rLP2086 subfamilia B 60 µg

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Trumenba está indicado para individuos de 10 años de edad o mayores para la inmunización activa para prevenir la enfermedad meningocócica invasiva causada por neisseria meningitidis del serogrupo b.

Contraindicaciones: (Del Registro)

- Hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los excipientes.
- reacción alérgica severa (p. Ej., anafilaxia) después de cualquier dosis previa de trumenba o a cualquier componente de esta vacuna.

Precauciones y advertencias:

Al igual que con todas las vacunas inyectables, la supervisión y el tratamiento médico adecuados siempre deben estar fácilmente disponibles en caso de que ocurra un evento anafiláctico poco frecuente luego de la administración de la vacuna. No inyecte por vía intravenosa, intradérmica o subcutánea.

Al igual que con cualquier vacuna intramuscular, trumenba se debe administrar con precaución a individuos con trombocitopenia o cualquier trastorno de la coagulación, o a aquellos que reciban tratamiento anticoagulante, a menos que el posible beneficio supere indudablemente el riesgo de administración.

Las personas inmunocomprometidas, incluidos los individuos que reciben tratamiento con inmunosupresores, pueden manifestar una menor respuesta inmunitaria a trumenba.

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
- Inserto basados en CDSv8.0 del 27 de Agosto del 2020 allegado mediante radicado No. 20211174541
- Información para prescribir basados en CDSv8.0 del 27 de Agosto del 2020 allegado mediante radicado No. 20211174541

Nueva dosificación / grupo etario:

Posología

Cronograma de dos dosis: administrar 0,5 mL al mes 0 y la segunda 6 meses después.

Cronograma de tres dosis: administrar 2 dosis de 0,5 mL cada una con al menos 1 mes de diferencia, seguidas por una tercera dosis al menos 4 meses después de la segunda dosis.

Población Pediátrica

Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se estableció la seguridad ni la eficacia de TRUMENBA en niños menores de 10 años de edad.

Ancianos

No se estudió TRUMENBA en ancianos mayores de 65 años de edad.

Método de Administración

Solamente para inyección intramuscular. El lugar de preferencia para la inyección es el músculo deltoides en la parte superior del brazo.

Se deben utilizar jeringas y lugares de inyección diferentes si se administra más de una vacuna al mismo tiempo.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia con la siguiente información:

- **Modificación de dosificación / grupo etario**

Nueva dosificación / grupo etario:

Posología

Cronograma de dos dosis: administrar 0,5 mL al mes 0 y la segunda 6 meses después.

Cronograma de tres dosis: administrar 2 dosis de 0,5 mL cada una con al menos 1 mes de diferencia, seguidas por una tercera dosis al menos 4 meses después de la segunda dosis.

Población Pediátrica

No se estableció la seguridad ni la eficacia de TRUMENBA en niños menores de 10 años de edad.

Ancianos

No se estudió TRUMENBA en ancianos mayores de 65 años de edad.

Método de Administración

Solamente para inyección intramuscular. El lugar de preferencia para la inyección es el músculo deltoides en la parte superior del brazo.

Se deben utilizar jeringas y lugares de inyección diferentes si se administra más de una vacuna al mismo tiempo.

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto basados en CDSv8.0 del 27 de Agosto del 2020 y la información para prescribir basados en CDSv8.0 del 27 de Agosto del 2020 allegado mediante radicado No. 20211174541.

3.6. RENOVACIONES DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

3.6.1 NORDITROPIN NORDIFLEX ® 5 mg/1,5 mL

Expediente : 19945474
Radicado : 20201144227 / 20211148478
Fecha : 28/07/2021
Interesado : Novo Nordisk A/S.

Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Composición:

Cada mL contiene 3.3mg de Somatropina. Un mg de somatropina corresponde a 3UI de somatropina

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Documento)

Niños:

El retraso en el crecimiento debido a la deficiencia de la hormona del crecimiento (DHC), retraso en el crecimiento en las niñas ocasionado por disgenesia gonadal (síndrome de Turner), el retraso en el crecimiento en niños prepuberales ocasionado por enfermedad renal crónica y niños de baja talla nacidos pequeños para su edad gestacional (PEG) que no logran recuperar el crecimiento hacia los 2 años de edad.

Retraso en el crecimiento en niños debido al síndrome de Noonan

Adultos:

Deficiencia de la hormona del crecimiento de inicio infantil:

Los pacientes con inicio infantil de DHC deben tener una re-evaluación de su capacidad para segregarse la hormona del crecimiento después de alcanzar su crecimiento. No son necesarias pruebas para aquellos que presentan más de tres déficits de la hormona pituitaria, con DHC grave ocasionada por una causa genética definida, debido a trastornos estructurales hipotalámico-pituitarios, debido a tumores del sistema nervioso central o debido a una alta dosis de irradiación craneana, o con DHC secundaria a enfermedad o lesión pituitaria/hipotalámica, si la medición de IGF-I es <-2 SDS después de al menos cuatro semanas de tratamiento con hormona del crecimiento.

En todos los demás pacientes es necesaria una medición de IGF-I y se necesita una prueba de estimulación de la hormona del crecimiento.

Deficiencia de la hormona del crecimiento de inicio adulto:

Es conocida una DHC pronunciada en enfermedad hipotalámicopituitaria, irradiación craneana y lesión cerebral traumática. La DHC debe estar asociada a otro eje deficiente diferente a la prolactina. Se debe demostrar DHC mediante una prueba estimulante después de la institución de una terapia de reemplazo adecuada para cualquier otro eje deficiente.

En los adultos, la prueba de tolerancia de la insulina es la prueba estimulante a elegir. Cuando la prueba de tolerancia a la insulina esté contraindicada, se deben utilizar pruebas estimulantes alternativas. Se recomienda la prueba combinada de liberación de hormona de la hormona del crecimiento-arginina. También se puede considerar una prueba de arginina o glucagón; sin embargo, estas pruebas tienen menor valor diagnóstico establecido que la prueba de tolerancia a la insulina.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

No se debe utilizar somatropina cuando exista evidencia de actividad tumoral. Los tumores intracraneales deben estar inactivos y se debe terminar la terapia antitumoral antes de

Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



iniciar terapia con hormona del crecimiento. Se debe suspender el tratamiento en caso de que exista evidencia de crecimiento tumoral.

No se debe usar somatropina para la promoción del crecimiento longitudinal en niños con epíffisis cerradas. Los pacientes con enfermedad aguda crítica que sufren complicaciones después de una cirugía de corazón abierto, cirugía abdominal, trauma múltiple accidental, insuficiencia respiratoria aguda o condiciones similares, no deben ser tratados con Norditropin® NordiLet®.

En niños con enfermedad renal crónica, se debe suspender el tratamiento con Norditropin® NordiLet® al momento del trasplante renal.

La somatropina está contraindicado en pacientes retinopatía diabética proliferativa activa o no proliferativa severa

Precauciones y advertencias:

Los niños bajo tratamiento con somatropina deben ser evaluados regularmente por un especialista en crecimiento infantil. El tratamiento con somatropina se debe iniciar siempre bajo las recomendaciones de un médico con especial conocimiento sobre la deficiencia de hormona de crecimiento y su tratamiento. Esto aplica también para el manejo del síndrome de Turner, la enfermedad renal crónica, PEG, síndrome de Noonan. Los datos de la altura adulta final siguiendo el uso de Norditropin® es limitada para niños con síndrome de Noonan y no está disponible para niños con enfermedad renal crónica.

No se debe exceder la dosis diaria máxima recomendada (consultar sección Posología). La estimulación del crecimiento longitudinal en niños se puede esperar únicamente antes del cierre epifisario.

La deficiencia de hormona de crecimiento en adultos es una enfermedad de toda la vida que requiere un tratamiento conforme a las necesidades.

Sin embargo, la experiencia en pacientes mayores de 60 años y en pacientes con más de 10 años de tratamiento para la deficiencia de hormona de crecimiento en adultos es todavía limitada.

Síndrome de Turner

Se recomienda monitorear el crecimiento de manos y pies en la paciente con síndrome de Turner, y en caso de que se observe un mayor crecimiento, se debe considerar una reducción de la dosis a la más baja dentro del rango de la dosis.

Las niñas con síndrome de Turner usualmente presentan un alto riesgo de padecer otitis media, por lo que se recomienda realizar una evaluación otológica minuciosa.

Enfermedad renal crónica

Se debe establecer claramente el retraso en el crecimiento en niños con enfermedad renal crónica antes de iniciar el tratamiento con somatropina haciendo seguimiento bajo el tratamiento óptimo para la enfermedad renal durante un año. Se debe mantener el manejo prudente de uremia con medicamentos convencionales y, de ser necesario, se debe continuar con la diálisis durante el tratamiento con somatropina.

Los pacientes con enfermedad renal crónica usualmente experimentan un descenso en la función renal como parte del curso natural de su enfermedad. Sin embargo, como medida de precaución, durante el tratamiento con somatropina, se debe monitorear la función renal

Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



por si se observa un descenso excesivo o un aumento en la tasa de filtración glomerular (lo que significaría una hiperfiltración).

Neoplasias

No existe ninguna evidencia de un aumento del riesgo de presentar nuevos cánceres primarios en niños o adultos tratados con somatropina.

En pacientes que presentan una remisión completa de tumores o enfermedad maligna, el tratamiento con somatropina no se ha asociado con un aumento en la tasa de recaídas.

Se ha observado un ligero aumento general en neoplasias secundarias en personas que hayan padecido cáncer durante la infancia, tratados con hormona de crecimiento, siendo los tumores intracraneales los más frecuentes. El factor de riesgo predominante para las neoplasias secundarias parece ser una exposición anterior a la radiación.

Los pacientes que alcanzan una remisión completa de enfermedades malignas deben ser sometidos a un seguimiento estricto por si se producen recaídas luego de haber iniciado el tratamiento con somatropina.

El tratamiento con somatropina se debe interrumpir en caso de que se desarrolle o vuelva a aparecer una enfermedad maligna.

Hipertensión intracraneal benigna

Se han notificado muy pocos casos de hipertensión intracraneal benigna.

De ser necesario, se debe suspender el tratamiento con somatropina.

En caso de cefalea severa o recurrente, problemas visuales, náuseas o vómito, se recomienda realizar una fundoscopia para edema de papila. Si se confirma la presencia de edema de papila, se debe considerar un diagnóstico de hipertensión intracraneal benigna, y de ser necesario, se debe suspender el tratamiento con somatropina.

Actualmente, no se cuenta con suficiente evidencia para guiar la toma de decisiones clínicas en pacientes con hipertensión intracraneal resuelta.

En caso de que se vuelva a iniciar el tratamiento con somatropina, será necesario llevar un monitoreo estricto de síntomas de hipertensión intracraneal.

Los pacientes con deficiencia de hormona de crecimiento, secundaria a una lesión intracraneal, deben ser examinados frecuentemente por la progresión o recurrencia del proceso de la enfermedad subyacente.

Función tiroidea

Somatropina aumenta la conversión extratiroidea de T4 en T3, y por lo tanto puede desenmascarar hipotiroidismo incipiente.

Dado que el hipotiroidismo interfiere con la respuesta al tratamiento con somatropina, se debe monitorear con regularidad la función tiroidea del paciente, y cuando sea necesario, administrar un tratamiento sustitutivo con hormona tiroidea.

Las pacientes con síndrome de Turner tienen un alto riesgo de desarrollar hipotiroidismo primario, asociado con anticuerpos antitiroideos.

Acta No. 03 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Escoliosis

La escoliosis se puede producir en cualquier niño durante el crecimiento rápido y es muy frecuente en niños con síndrome de Prader-Willi, para el cual Norditropin® no está aprobado. Durante el tratamiento con somatropina, se debe vigilar detenidamente cualquier signo de escoliosis.

Sin embargo, no se ha demostrado que el tratamiento con somatropina aumente la incidencia o la gravedad de la escoliosis.

El desplazamiento epifisario de la cabeza femoral puede ocurrir con mayor frecuencia en pacientes con trastornos endocrinos.

La enfermedad de Legg-Calvé-Perthes es más frecuente en pacientes de baja estatura.

Metabolismo de carbohidratos

El tratamiento con somatropina puede reducir la sensibilidad a la insulina, particularmente en dosis altas en pacientes susceptibles, y por consiguiente, es posible que los sujetos con una capacidad inapropiada de secreción de insulina presenten hiperglucemia.

Como resultado, una baja tolerancia a la glucosa o una diabetes mellitus sintomática no diagnosticadas previamente pueden manifestarse durante el tratamiento con somatropina.

Por lo tanto, es necesario monitorear los niveles de glucosa de manera periódica en todos los pacientes tratados con somatropina, especialmente en aquellos con factores de riesgo para la diabetes mellitus, como la obesidad, el síndrome de Turner o antecedentes familiares de diabetes mellitus. Durante el tratamiento con somatropina, se debe vigilar detenidamente a los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 o 2 o baja tolerancia a la glucosa pre-existentes (consultar la sección Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción). Es posible que sea necesario ajustar las dosis de medicamentos antihiper-glucémicos (como la insulina o los agentes orales) al iniciar el tratamiento con somatropina en estos pacientes.

IGF-I

Se recomienda medir el nivel de IGF-1 antes de iniciar el tratamiento y en adelante de manera regular.

Insuficiencia adrenal aguda

La introducción del tratamiento de somatropina puede resultar en la inhibición del 11 β HSD-1 y reducir las concentraciones del serum de cortisol. En pacientes tratados con somatropina, previamente con hipoadrenalismo central (secundario) sin diagnosticar, éste puede ser desenmascarado y puede ser necesario un reemplazo de glucocorticoides. Adicionalmente, pacientes tratados con una terapia de reemplazo de glucocorticoides para el hipoadrenalismo diagnosticado previamente, puede requerir un aumento en el mantenimiento o dosis de estrés, seguido de la iniciación del tratamiento con somatropina.

Uso con terapia oral de estrógenos

Si una mujer está usando somatropina e inicia una terapia estrogénica oral, la dosis de somatropina puede necesitar ser incrementada para mantener los niveles de IGF-1 en sangre dentro del rango apropiado normal. a la edad. Por el contrario, si una mujer tratada con somatropina descontinúa la terapia estrogénica oral, la dosis de somatropina puede

Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



necesitar ser reducida para evitar el exceso de hormona de crecimiento y/o eventos adversos.

Experiencia en estudios clínicos

Dos estudios clínicos controlados con placebo en pacientes en unidades de cuidados intensivos indicaron un aumento en la mortalidad de los pacientes con enfermedad aguda en situación crítica debido a complicaciones tras una intervención quirúrgica de corazón abierto, operación abdominal, traumatismo accidental múltiple o insuficiencia respiratoria aguda, quienes fueron tratados con altas dosis de somatropina (5.3 - 8 mg/día). No se ha establecido la seguridad de continuar el tratamiento con somatropina en pacientes con dosis de sustitución para las indicaciones aprobadas, quienes usualmente desarrollan estas enfermedades. Por consiguiente, se debe valorar el potencial beneficio de continuar el tratamiento con somatropina en pacientes con enfermedad aguda en situación crítica frente al riesgo potencial.

Reacciones adversas:

Los pacientes con deficiencia de hormona de crecimiento se caracterizan por un déficit de volumen extracelular. Al iniciar el tratamiento con somatropina, se corrige este déficit. Puede presentarse retención de líquidos con edema periférico especialmente en adultos. También se puede presentar artralgia leve, dolor muscular y parestesia, pero usualmente son auto-limitados. A menudo, los síntomas son transitorios, dependientes de la dosis y pueden requerir una reducción transitoria de la dosis.

Las reacciones adversas en niños son poco frecuentes o raras.

Reacciones adversas en estudios clínicos.

Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



<i>Sistema-Órgano-Clase</i>	Muy frecuente ≥1/10	Frecuente ≥1/100 a <1/10	Poco frecuente ≥1/1000 a <1/100	Raro ≥1/10,000 a <1/1000
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>			En adultos, diabetes mellitus tipo 2 (favor consultar la sección Experiencia posterior a la comercialización)	
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>		En adultos, cefalea y parestesia	En adultos, síndrome del túnel carpiano En niños, cefalea	
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>			En adultos, prurito	En niños, rash, NOS
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>		En adultos, artralgia, rigidez de articulaciones	En adultos, rigidez muscular	En niños, artralgia y mialgia
<i>Trastornos generales y afecciones en el sitio de aplicación</i>	En adultos, edema periférico (favor consultar la sección anterior)		En adultos y niños, dolor en el sitio de la inyección. En niños, reacciones en el sitio de la inyección NOS	En niños, edema periférico

Reacciones adversas de fuentes posteriores a la comercialización

Se han notificado casos raros (menos de 1 en 1000) de reacciones generalizadas de hipersensibilidad (p. ej. reacciones anafilácticas). Favor referirse a la sección Contraindicaciones. Además de las reacciones adversas al medicamento previamente mencionadas, las que se presentan a continuación se han notificado de manera espontánea y se consideran, a juicio general, como reacciones posiblemente relacionadas con la administración de Norditropin®.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Trastornos del sistema inmune

Hipersensibilidad, consultar sección Contraindicaciones.

En muy pocos casos se ha observado la formación de anticuerpos frente a somatropina durante el tratamiento con Norditropin®.

Los títulos y las capacidades de fijación de estos anticuerpos han sido muy bajos y no han interferido con la respuesta de crecimiento a la administración de Norditropin®.

Acta No. 03 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos endocrinos

Hipotiroidismo. Disminución de los niveles de tiroxina en suero (T4), consultar la sección Advertencias y precauciones de uso.

Se han notificado muy pocos casos de disminución de los niveles de tiroxina en suero durante el tratamiento con Norditropin® (favor referirse a la sección Advertencias y precauciones de uso). Se puede observar un aumento en el nivel de fosfatasa alcalina en sangre durante el tratamiento con Norditropin®.

Trastornos metabólicos

Hiperglucemia, consultar la sección Advertencias y precauciones de uso.

Trastornos del sistema nervioso

Hipertensión intracraneal benigna, consultar la sección Advertencias y precauciones de uso.

Trastornos del oído

Otitis media, consultar la sección Advertencias y precauciones de uso.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo Desplazamiento epifisario de la cabeza femoral, consultar la sección Advertencias y precauciones de uso.

Enfermedad de Legg-Calvé-Perthes, consultar sección Advertencias y precauciones de uso.

Investigaciones

Aumento del nivel de fosfatasa alcalina en sangre.

Otras poblaciones especiales

En niños con síndrome de Turner se han notificado casos de aumento en el crecimiento de las manos y pies durante el tratamiento con hormona de crecimiento.

En dos estudios clínicos, se observó una tendencia de una mayor incidencia de otitis media y otitis externa en pacientes con síndrome de Turner en tratamiento con altas dosis de Norditropin®. Sin embargo, el aumento en infecciones de oído no resultó en un mayor número de operaciones de oído/inserciones de tubo, en comparación con el grupo del estudio con dosis más bajas.

Interacciones:

El tratamiento concomitante con glucocorticoides inhibe los efectos estimuladores del crecimiento de los medicamentos que contienen somatropina. A los pacientes con deficiencia de ACTH se les debe ajustar cuidadosamente su tratamiento sustitutivo con glucocorticoides para evitar cualquier efecto inhibitorio sobre somatropina.

Los datos obtenidos de un estudio de interacción, realizado en adultos con deficiencia de hormona de crecimiento, indican que la administración de somatropina puede aumentar el aclaramiento de compuestos metabolizados por las isoenzimas del citocromo P450. El aclaramiento de compuestos metabolizados por el citocromo P450 3A4 (p. ej. Esteroides sexuales, corticosteroides, anticonvulsivantes y ciclosporina) puede aumentar de manera

Acta No. 03 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



especial y reducir los niveles plasmáticos de estos compuestos. Se desconoce la relevancia clínica de este hallazgo.

Los pacientes bajo tratamiento con insulina pueden necesitar un ajuste de insulina luego de iniciar el tratamiento con somatropina

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Niños:

Deficiencia de hormona de crecimiento:

0.025-0.035 mg/kg/día o 0.7-1.0 mg/m²/día
Equivalente a: 0.07-0.1 UI/kg/día (2-3 UI/m²/día)

Si la DHC persiste tras la finalización del crecimiento, se debe continuar el tratamiento con hormona de crecimiento para alcanzar un desarrollo somático adulto completo, incluidas la masa corporal magra y la masa ósea (para directrices sobre la posología, consultar la sección Terapia de reemplazo en adultos).

Síndrome de Turner:

Hasta 0.067 mg/kg/día o 2.0 mg/m²/día
Equivalente a: 0.2 UI/kg/día (6 UI/m²/día)

Enfermedad renal crónica:

0.050 mg/kg/día o 1.4 mg/m²/día
Equivalente a: 0.14 UI/kg/día (4.3 UI/m²/día)

En niños de baja talla nacidos pequeños para su edad gestacional (PEG):

0.033-0.067 mg/kg/día o 1-2 mg/m²/día
Equivalente a: 0.1-0.2 UI/kg/día (3-6 UI/m²/día)

Síndrome de Noonan

0.066 mg/kg/día es la dosis recomendada, sin embargo, en algunos casos 0.33 mg/kg/día puede ser suficiente. El tratamiento debe ser discontinuado al tiempo del cierre epifisario

Adultos:

Terapia de reemplazo en adultos

Se debe ajustar la dosis de acuerdo a las necesidades del paciente.

En pacientes con DHC de inicio infantil, la dosis recomendada para volver a comenzar es 0.2-0.5 mg/día, con un posterior ajuste de dosis con base en la concentración de IGF-1.

En pacientes con DHC de inicio en la edad adulta, se recomienda empezar el tratamiento con una dosis baja: 0.1 mg/día-0.3 mg/día (0.3- 0.9 UI/día). Se recomienda aumentar la dosis de manera gradual en intervalos mensuales en función de la respuesta clínica y la incidencia de reacciones adversas. El factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 plasmático se puede utilizar como guía para el ajuste posológico. Las mujeres pueden

Acta No. 03 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



requerir dosis superiores a las de los hombres, ya que los hombres presentan una mayor sensibilidad al IGF-1 con el tiempo. Esto quiere decir que existe un riesgo de que las mujeres, en especial aquellas bajo tratamiento con estrógenos orales, sean sub-tratadas y de que los hombres sean sobre-tratados.

La necesidad de la dosis disminuye con la edad. Las dosis de mantenimiento varían de manera considerable entre personas, pero rara vez superan el 1.0 mg/día (3 UI/día).

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. 2021005391 emitido mediante Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.6.2, 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 renovación de Registro Sanitario para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto STF 2020 allegado mediante radicado No. 20201144227
- Información para prescribir CCDS v16 allegado mediante radicado No. 20201144227
- Instructivo de uso STF 2020 allegado mediante radicado No. 20201144227

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 21 de 2020, numeral 3.6.2., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que la información permite concluir que no se han presentado cambios que modifiquen el balance riesgo / beneficio del producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición:

Cada mL contiene 3.3mg de Somatropina. Un mg de somatropina corresponde a 3UI de somatropina

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Documento)

Niños:

El retraso en el crecimiento debido a la deficiencia de la hormona del crecimiento (DHC), retraso en el crecimiento en las niñas ocasionado por disgenesia gonadal (síndrome de Turner), el retraso en el crecimiento en niños prepúberales ocasionado por enfermedad renal crónica y niños de baja talla nacidos pequeños para su edad gestacional (PEG) que no logran recuperar el crecimiento hacia los 2 años de edad.

Retraso en el crecimiento en niños debido al síndrome de Noonan

Adultos:

Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Deficiencia de la hormona del crecimiento de inicio infantil:

Los pacientes con inicio infantil de DHC deben tener una re-evaluación de su capacidad para segregar la hormona del crecimiento después de alcanzar su crecimiento. No son necesarias pruebas para aquellos que presentan más de tres déficits de la hormona pituitaria, con DHC grave ocasionada por una causa genética definida, debido a trastornos estructurales hipotalámico-pituitarios, debido a tumores del sistema nervioso central o debido a una alta dosis de irradiación craneana, o con DHC secundaria a enfermedad o lesión pituitaria/hipotalámica, si la medición de IGF-I es <-2 SDS después de al menos cuatro semanas de tratamiento con hormona del crecimiento.

En todos los demás pacientes es necesaria una medición de IGF-I y se necesita una prueba de estimulación de la hormona del crecimiento.

Deficiencia de la hormona del crecimiento de inicio adulto:

Es conocida una DHC pronunciada en enfermedad hipotalámicapituitaria, irradiación craneana y lesión cerebral traumática. La DHC debe estar asociada a otro eje deficiente diferente a la prolactina. Se debe demostrar DHC mediante una prueba estimulante después de la institución de una terapia de reemplazo adecuada para cualquier otro eje deficiente.

En los adultos, la prueba de tolerancia de la insulina es la prueba estimulante a elegir. Cuando la prueba de tolerancia a la insulina esté contraindicada, se deben utilizar pruebas estimulantes alternativas. Se recomienda la prueba combinada de liberación de hormona de la hormona del crecimiento-arginina. También se puede considerar una prueba de arginina o glucagón; sin embargo, estas pruebas tienen menor valor diagnóstico establecido que la prueba de tolerancia a la insulina.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

No se debe utilizar somatropina cuando exista evidencia de actividad tumoral. Los tumores intracraneales deben estar inactivos y se debe terminar la terapia antitumoral antes de iniciar terapia con hormona del crecimiento. Se debe suspender el tratamiento en caso de que exista evidencia de crecimiento tumoral.

No se debe usar somatropina para la promoción del crecimiento longitudinal en niños con epífisis cerradas. Los pacientes con enfermedad aguda crítica que sufren complicaciones después de una cirugía de corazón abierto, cirugía abdominal, trauma múltiple accidental, insuficiencia respiratoria aguda o condiciones similares, no deben ser tratados con Norditropin® NordiLet®.

En niños con enfermedad renal crónica, se debe suspender el tratamiento con Norditropin® NordiLet® al momento del trasplante renal.

La somatropina está contraindicado en pacientes retinopatía diabética proliferativa activa o no proliferativa severa

Precauciones y advertencias:

Los niños bajo tratamiento con somatropina deben ser evaluados regularmente por un especialista en crecimiento infantil. El tratamiento con somatropina se debe iniciar

Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



siempre bajo las recomendaciones de un médico con especial conocimiento sobre la deficiencia de hormona de crecimiento y su tratamiento. Esto aplica también para el manejo del síndrome de Turner, la enfermedad renal crónica, PEG, síndrome de Noonan. Los datos de la altura adulta final siguiendo el uso de Norditropin® es limitada para niños con síndrome de Noonan y no está disponible para niños con enfermedad renal crónica.

No se debe exceder la dosis diaria máxima recomendada (consultar sección Posología).

La estimulación del crecimiento longitudinal en niños se puede esperar únicamente antes del cierre epifisario.

La deficiencia de hormona de crecimiento en adultos es una enfermedad de toda la vida que requiere un tratamiento conforme a las necesidades.

Sin embargo, la experiencia en pacientes mayores de 60 años y en pacientes con más de 10 años de tratamiento para la deficiencia de hormona de crecimiento en adultos es todavía limitada.

Síndrome de Turner

Se recomienda monitorear el crecimiento de manos y pies en la paciente con síndrome de Turner, y en caso de que se observe un mayor crecimiento, se debe considerar una reducción de la dosis a la más baja dentro del rango de la dosis.

Las niñas con síndrome de Turner usualmente presentan un alto riesgo de padecer otitis media, por lo que se recomienda realizar una evaluación otológica minuciosa.

Enfermedad renal crónica

Se debe establecer claramente el retraso en el crecimiento en niños con enfermedad renal crónica antes de iniciar el tratamiento con somatropina haciendo seguimiento bajo el tratamiento óptimo para la enfermedad renal durante un año. Se debe mantener el manejo prudente de uremia con medicamentos convencionales y, de ser necesario, se debe continuar con la diálisis durante el tratamiento con somatropina. Los pacientes con enfermedad renal crónica usualmente experimentan un descenso en la función renal como parte del curso natural de su enfermedad. Sin embargo, como medida de precaución, durante el tratamiento con somatropina, se debe monitorear la función renal por si se observa un descenso excesivo o un aumento en la tasa de filtración glomerular (lo que significaría una hiperfiltración).

Neoplasias

No existe ninguna evidencia de un aumento del riesgo de presentar nuevos cánceres primarios en niños o adultos tratados con somatropina.

En pacientes que presentan una remisión completa de tumores o enfermedad maligna, el tratamiento con somatropina no se ha asociado con un aumento en la tasa de recaídas.

Se ha observado un ligero aumento general en neoplasias secundarias en personas que hayan padecido cáncer durante la infancia, tratados con hormona de crecimiento, siendo los tumores intracraneales los más frecuentes. El factor de riesgo predominante para las neoplasias secundarias parece ser una exposición anterior a la radiación.

Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los pacientes que alcanzan una remisión completa de enfermedades malignas deben ser sometidos a un seguimiento estricto por si se producen recaídas luego de haber iniciado el tratamiento con somatropina.

El tratamiento con somatropina se debe interrumpir en caso de que se desarrolle o vuelva a aparecer una enfermedad maligna.

Hipertensión intracraneal benigna

Se han notificado muy pocos casos de hipertensión intracraneal benigna.

De ser necesario, se debe suspender el tratamiento con somatropina.

En caso de cefalea severa o recurrente, problemas visuales, náuseas o vómito, se recomienda realizar una fundoscopia para edema de papila. Si se confirma la presencia de edema de papila, se debe considerar un diagnóstico de hipertensión intracraneal benigna, y de ser necesario, se debe suspender el tratamiento con somatropina.

Actualmente, no se cuenta con suficiente evidencia para guiar la toma de decisiones clínicas en pacientes con hipertensión intracraneal resuelta.

En caso de que se vuelva a iniciar el tratamiento con somatropina, será necesario llevar un monitoreo estricto de síntomas de hipertensión intracraneal.

Los pacientes con deficiencia de hormona de crecimiento, secundaria a una lesión intracraneal, deben ser examinados frecuentemente por la progresión o recurrencia del proceso de la enfermedad subyacente.

Función tiroidea

Somatropina aumenta la conversión extratiroidea de T4 en T3, y por lo tanto puede desenmascarar hipotiroidismo incipiente.

Dado que el hipotiroidismo interfiere con la respuesta al tratamiento con somatropina, se debe monitorear con regularidad la función tiroidea del paciente, y cuando sea necesario, administrar un tratamiento sustitutivo con hormona tiroidea. Las pacientes con síndrome de Turner tienen un alto riesgo de desarrollar hipotiroidismo primario, asociado con anticuerpos antitiroideos.

Escoliosis

La escoliosis se puede producir en cualquier niño durante el crecimiento rápido y es muy frecuente en niños con síndrome de Prader-Willi, para el cual Norditropin® no está aprobado. Durante el tratamiento con somatropina, se debe vigilar detenidamente cualquier signo de escoliosis.

Sin embargo, no se ha demostrado que el tratamiento con somatropina aumente la incidencia o la gravedad de la escoliosis.

El desplazamiento epifisario de la cabeza femoral puede ocurrir con mayor frecuencia en pacientes con trastornos endocrinos.

La enfermedad de Legg-Calvé-Perthes es más frecuente en pacientes de baja estatura.

Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Metabolismo de carbohidratos

El tratamiento con somatropina puede reducir la sensibilidad a la insulina, particularmente en dosis altas en pacientes susceptibles, y por consiguiente, es posible que los sujetos con una capacidad inapropiada de secreción de insulina presenten hiperglucemia.

Como resultado, una baja tolerancia a la glucosa o una diabetes mellitus sintomática no diagnosticadas previamente pueden manifestarse durante el tratamiento con somatropina.

Por lo tanto, es necesario monitorear los niveles de glucosa de manera periódica en todos los pacientes tratados con somatropina, especialmente en aquellos con factores de riesgo para la diabetes mellitus, como la obesidad, el síndrome de Turner o antecedentes familiares de diabetes mellitus. Durante el tratamiento con somatropina, se debe vigilar detenidamente a los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 o 2 o baja tolerancia a la glucosa pre-existentes (consultar la sección Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción). Es posible que sea necesario ajustar las dosis de medicamentos antihiper glucémicos (como la insulina o los agentes orales) al iniciar el tratamiento con somatropina en estos pacientes.

IGF-I

Se recomienda medir el nivel de IGF-1 antes de iniciar el tratamiento y en adelante de manera regular.

Insuficiencia adrenal aguda

La introducción del tratamiento de somatropina puede resultar en la inhibición del 11 β HSD-1 y reducir las concentraciones del serum de cortisol. En pacientes tratados con somatropina, previamente con hipoadrenalismo central (secundario) sin diagnosticar, éste puede ser desenmascarado y puede ser necesario un reemplazo de glucocorticoides. Adicionalmente, pacientes tratados con una terapia de reemplazo de glucocorticoides para el hipoadrenalismo diagnosticado previamente, puede requerir un aumento en el mantenimiento o dosis de estrés, seguido de la iniciación del tratamiento con somatropina.

Uso con terapia oral de estrógenos

Si una mujer está usando somatropina e inicia una terapia estrogénica oral, la dosis de somatropina puede necesitar ser incrementada para mantener los niveles de IGF-1 en sangre dentro del rango apropiado normal. a la edad. Por el contrario, si una mujer tratada con somatropina descontinúa la terapia estrogénica oral, la dosis de somatropina puede necesitar ser reducida para evitar el exceso de hormona de crecimiento y/o eventos adversos.

Experiencia en estudios clínicos

Dos estudios clínicos controlados con placebo en pacientes en unidades de cuidados intensivos indicaron un aumento en la mortalidad de los pacientes con enfermedad aguda en situación crítica debido a complicaciones tras una intervención quirúrgica de corazón abierto, operación abdominal, traumatismo accidental múltiple o insuficiencia respiratoria aguda, quienes fueron tratados altas dosis de somatropina (5.3 - 8 mg/día). No se ha establecido la seguridad de continuar el tratamiento con somatropina en pacientes con dosis de sustitución para las indicaciones aprobadas,

Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



quienes usualmente desarrollan estas enfermedades. Por consiguiente, se debe valorar el potencial beneficio de continuar el tratamiento con somatropina en pacientes con enfermedad aguda en situación crítica frente al riesgo potencial.

Reacciones adversas:

Los pacientes con deficiencia de hormona de crecimiento se caracterizan por un déficit de volumen extracelular. Al iniciar el tratamiento con somatropina, se corrige este déficit. Puede presentarse retención de líquidos con edema periférico especialmente en adultos. También se puede presentar artralgia leve, dolor muscular y parestesia, pero usualmente son auto-limitados. A menudo, los síntomas son transitorios, dependientes de la dosis y pueden requerir una reducción transitoria de la dosis.

Las reacciones adversas en niños son poco frecuentes o raras.

Reacciones adversas en estudios clínicos.

<i>Sistema-Órgano-Clase</i>	Muy frecuente ≥1/10	Frecuente ≥1/100 a <1/10	Poco frecuente ≥1/1000 a <1/100	Raro ≥1/10,000 a <1/1000
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>			En adultos, diabetes mellitus tipo 2 (favor consultar la sección Experiencia posterior a la comercialización)	
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>		En adultos, cefalea y parestesia	En adultos, síndrome del túnel carpiano En niños, cefalea	
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>			En adultos, prurito	En niños, rash, NOS
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>		En adultos, artralgia, rigidez de articulaciones	En adultos, rigidez muscular	En niños, artralgia y mialgia
<i>Trastornos generales y afecciones en el sitio de aplicación</i>	En adultos, edema periférico (favor consultar la sección anterior)		En adultos y niños, dolor en el sitio de la inyección. En niños, reacciones en el sitio de la inyección NOS	En niños, edema periférico

Reacciones adversas de fuentes posteriores a la comercialización

Acta No. 03 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se han notificado casos raros (menos de 1 en 1000) de reacciones generalizadas de hipersensibilidad (p. ej. reacciones anafilácticas). Favor referirse a la sección Contraindicaciones. Además de las reacciones adversas al medicamento previamente mencionadas, las que se presentan a continuación se han notificado de manera espontánea y se consideran, a juicio general, como reacciones posiblemente relacionadas con la administración de Norditropin®.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Trastornos del sistema inmune

Hipersensibilidad, consultar sección Contraindicaciones.

En muy pocos casos se ha observado la formación de anticuerpos frente a somatropina durante el tratamiento con Norditropin®.

Los títulos y las capacidades de fijación de estos anticuerpos han sido muy bajos y no han interferido con la respuesta de crecimiento a la administración de Norditropin®.

Trastornos endocrinos

Hipotiroidismo. Disminución de los niveles de tiroxina en suero (T4), consultar la sección Advertencias y precauciones de uso.

Se han notificado muy pocos casos de disminución de los niveles de tiroxina en suero durante el tratamiento con Norditropin® (favor referirse a la sección Advertencias y precauciones de uso). Se puede observar un aumento en el nivel de fosfatasa alcalina en sangre durante el tratamiento con Norditropin®.

Trastornos metabólicos

Hiperglucemia, consultar la sección Advertencias y precauciones de uso.

Trastornos del sistema nervioso

Hipertensión intracraneal benigna, consultar la sección Advertencias y precauciones de uso.

Trastornos del oído

Otitis media, consultar la sección Advertencias y precauciones de uso.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo Desplazamiento epifisario de la cabeza femoral, consultar la sección Advertencias y precauciones de uso. Enfermedad de Legg-Calvé-Perthes, consultar sección Advertencias y precauciones de uso.

Investigaciones

Aumento del nivel de fosfatasa alcalina en sangre.

Otras poblaciones especiales

En niños con síndrome de Turner se han notificado casos de aumento en el crecimiento de las manos y pies durante el tratamiento con hormona de crecimiento.

Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En dos estudios clínicos, se observó una tendencia de una mayor incidencia de otitis media y otitis externa en pacientes con síndrome de Turner en tratamiento con altas dosis de Norditropin®. Sin embargo, el aumento en infecciones de oído no resultó en un mayor número de operaciones de oído/inserciones de tubo, en comparación con el grupo del estudio con dosis más bajas.

Interacciones:

El tratamiento concomitante con glucocorticoides inhibe los efectos estimuladores del crecimiento de los medicamentos que contienen somatropina. A los pacientes con deficiencia de ACTH se les debe ajustar cuidadosamente su tratamiento sustitutivo con glucocorticoides para evitar cualquier efecto inhibitorio sobre somatropina.

Los datos obtenidos de un estudio de interacción, realizado en adultos con deficiencia de hormona de crecimiento, indican que la administración de somatropina puede aumentar el aclaramiento de compuestos metabolizados por las isoenzimas del citocromo P450. El aclaramiento de compuestos metabolizados por el citocromo P450 3A4 (p. ej. Esteroides sexuales, corticosteroides, anticonvulsivantes y ciclosporina) puede aumentar de manera especial y reducir los niveles plasmáticos de estos compuestos. Se desconoce la relevancia clínica de este hallazgo.

Los pacientes bajo tratamiento con insulina pueden necesitar un ajuste de insulina luego de iniciar el tratamiento con somatropina

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Niños:

Deficiencia de hormona de crecimiento:

0.025-0.035 mg/kg/día o 0.7-1.0 mg/m²/día
Equivalente a: 0.07-0.1 UI/kg/día (2-3 UI/m²/día)

Si la DHC persiste tras la finalización del crecimiento, se debe continuar el tratamiento con hormona de crecimiento para alcanzar un desarrollo somático adulto completo, incluidas la masa corporal magra y la masa ósea (para directrices sobre la posología, consultar la sección Terapia de reemplazo en adultos).

Síndrome de Turner:

Hasta 0.067 mg/kg/día o 2.0 mg/m²/día
Equivalente a: 0.2 UI/kg/día (6 UI/m²/día)

Enfermedad renal crónica:

0.050 mg/kg/día o 1.4 mg/m²/día
Equivalente a: 0.14 UI/kg/día (4.3 UI/m²/día)

En niños de baja talla nacidos pequeños para su edad gestacional (PEG):

0.033-0.067 mg/kg/día o 1-2 mg/m²/día
Equivalente a: 0.1-0.2 UI/kg/día (3-6 UI/m²/día)

Acta No. 03 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Síndrome de Noonan

0.066 mg/kg/día es la dosis recomendada, sin embargo, en algunos casos 0.33 mg/kg/día puede ser suficiente. El tratamiento debe ser descontinuado al tiempo del cierre epifisario

Adultos:

Terapia de remplazo en adultos

Se debe ajustar la dosis de acuerdo a las necesidades del paciente.

En pacientes con DHC de inicio infantil, la dosis recomendada para volver a comenzar es 0.2-0.5 mg/día, con un posterior ajuste de dosis con base en la concentración de IGF-1.

En pacientes con DHC de inicio en la edad adulta, se recomienda empezar el tratamiento con una dosis baja: 0.1 mg/día-0.3 mg/día (0.3- 0.9 UI/día). Se recomienda aumentar la dosis de manera gradual en intervalos mensuales en función de la respuesta clínica y la incidencia de reacciones adversas. El factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 plasmático se puede utilizar como guía para el ajuste posológico. Las mujeres pueden requerir dosis superiores a las de los hombres, ya que los hombres presentan una mayor sensibilidad al IGF-1 con el tiempo. Esto quiere decir que existe un riesgo de que las mujeres, en especial aquellas bajo tratamiento con estrógenos orales, sean sub-tratadas y de que los hombres sean sobre-tratados.

La necesidad de la dosis disminuye con la edad. Las dosis de mantenimiento varían de manera considerable entre personas, pero rara vez superan el 1.0 mg/día (3 UI/día).

Condición de venta:

Venta con fórmula médica

Uso institucional

Norma farmacológica: 9.1.9.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto STF 2020, la información para prescribir CCDS v16 y el instructivo de uso STF 2020 allegados mediante radicado No. 20201144227.

En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 5.1 del producto NORDITROPIN NORDIFLEX se considera que:

- Los datos y documentación entregada por el titular dan respuesta a lo solicitado en el concepto previo emitido por el grupo de farmacovigilancia del Invima. De ser aprobada su comercialización, se solicita informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

Los reportes de eventos adversos se deben presentar a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos - Grupo de Farmacovigilancia mediante el mecanismo establecido por el Invima para tal fin y en los tiempos establecidos en la normatividad sanitaria vigente aplicable, así mismo el interesado deberá disponer de un informe periódico de seguridad actualizado para presentar a requerimiento del

Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Invima, por último, se debe informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

3.6.2 NORDITROPIN NORDIFLEX ® 10 mg/1,5 mL

Expediente : 19945475
Radicado : 20201144246 / 20211147562
Fecha : 28/07/2021
Interesado : Novo Nordisk A/S.

Composición:

Cada mL contiene 6.7mg de Somatropina. Un mg de somatropina corresponde a 3UI de somatropina

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Documento)

Niños:

El retraso en el crecimiento debido a la deficiencia de la hormona del crecimiento (DHC), retraso en el crecimiento en las niñas ocasionado por disgenesia gonadal (síndrome de Turner), el retraso en el crecimiento en niños prepuberales ocasionado por enfermedad renal crónica y niños de baja talla nacidos pequeños para su edad gestacional (PEG) que no logran recuperar el crecimiento hacia los 2 años de edad.

Retraso en el crecimiento en niños debido al síndrome de Noonan

Adultos:

Deficiencia de la hormona del crecimiento de inicio infantil:

Los pacientes con inicio infantil de DHC deben tener una re-evaluación de su capacidad para segregar la hormona del crecimiento después de alcanzar su crecimiento. No son necesarias pruebas para aquellos que presentan más de tres déficits de la hormona pituitaria, con DHC grave ocasionada por una causa genética definida, debido a trastornos estructurales hipotalámico-pituitarios, debido a tumores del sistema nervioso central o debido a una alta dosis de irradiación craneana, o con DHC secundaria a enfermedad o lesión pituitaria/hipotalámica, si la medición de IGF-I es <-2 SDS después de al menos cuatro semanas de tratamiento con hormona del crecimiento.

En todos los demás pacientes es necesaria una medición de IGF-I y se necesita una prueba de estimulación de la hormona del crecimiento.

Deficiencia de la hormona del crecimiento de inicio adulto:

Es conocida una DHC pronunciada en enfermedad hipotalámicapituitaria, irradiación craneana y lesión cerebral traumática. La DHC debe estar asociada a otro eje deficiente diferente a la prolactina. Se debe demostrar DHC mediante una prueba estimulante después de la institución de una terapia de reemplazo adecuada para cualquier otro eje deficiente.

En los adultos, la prueba de tolerancia de la insulina es la prueba estimulante a elegir. Cuando la prueba de tolerancia a la insulina esté contraindicada, se deben utilizar pruebas estimulantes alternativas. Se recomienda la prueba combinada de liberación de hormona de la hormona del crecimiento-arginina. También se puede considerar una prueba de

Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



arginina o glucagón; sin embargo, estas pruebas tienen menor valor diagnóstico establecido que la prueba de tolerancia a la insulina.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

No se debe utilizar somatropina cuando exista evidencia de actividad tumoral. Los tumores intracraneales deben estar inactivos y se debe terminar la terapia antitumoral antes de iniciar terapia con hormona del crecimiento. Se debe suspender el tratamiento en caso de que exista evidencia de crecimiento tumoral.

No se debe usar somatropina para la promoción del crecimiento longitudinal en niños con epífisis cerradas. Los pacientes con enfermedad aguda crítica que sufren complicaciones después de una cirugía de corazón abierto, cirugía abdominal, trauma múltiple accidental, insuficiencia respiratoria aguda o condiciones similares, no deben ser tratados con Norditropin® NordiLet®.

En niños con enfermedad renal crónica, se debe suspender el tratamiento con Norditropin® NordiLet® al momento del trasplante renal.

La somatropina está contraindicado en pacientes retinopatía diabética proliferativa activa o no proliferativa severa.

Precauciones y advertencias:

Los niños bajo tratamiento con somatropina deben ser evaluados regularmente por un especialista en crecimiento infantil. El tratamiento con somatropina se debe iniciar siempre bajo las recomendaciones de un médico con especial conocimiento sobre la deficiencia de hormona de crecimiento y su tratamiento. Esto aplica también para el manejo del síndrome de Turner, la enfermedad renal crónica, PEG, síndrome de Noonan. Los datos de la altura adulta final siguiendo el uso de Norditropin® es limitada para niños con síndrome de Noonan y no está disponible para niños con enfermedad renal crónica.

No se debe exceder la dosis diaria máxima recomendada (consultar sección *Posología*).

La estimulación del crecimiento longitudinal en niños se puede esperar únicamente antes del cierre epifisario.

La deficiencia de hormona de crecimiento en adultos es una enfermedad de toda la vida que requiere un tratamiento conforme a las necesidades. Sin embargo, la experiencia en pacientes mayores de 60 años y en pacientes con más de 10 años de tratamiento para la deficiencia de hormona de crecimiento en adultos es todavía limitada.

Síndrome de Turner

Se recomienda monitorear el crecimiento de manos y pies en la paciente con síndrome de Turner, y en caso de que se observe un mayor crecimiento, se debe considerar una reducción de la dosis a la más baja dentro del rango de la dosis.

Las niñas con síndrome de Turner usualmente presentan un alto riesgo de padecer otitis media, por lo que se recomienda realizar una evaluación otológica minuciosa.

Enfermedad renal crónica

Se debe establecer claramente el retraso en el crecimiento en niños con enfermedad renal crónica antes de iniciar el tratamiento con somatropina haciendo seguimiento bajo el

Acta No. 03 de 2022 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



tratamiento óptimo para la enfermedad renal durante un año. Se debe mantener el manejo prudente de uremia con medicamentos convencionales y, de ser necesario, se debe continuar con la diálisis durante el tratamiento con somatropina.

Los pacientes con enfermedad renal crónica usualmente experimentan un descenso en la función renal como parte del curso natural de su enfermedad. Sin embargo, como medida de precaución, durante el tratamiento con somatropina, se debe monitorear la función renal por si se observa un descenso excesivo o un aumento en la tasa de filtración glomerular (lo que significaría una hiperfiltración).

Neoplasias

No existe ninguna evidencia de un aumento del riesgo de presentar nuevos cánceres primarios en niños o adultos tratados con somatropina.

En pacientes que presentan una remisión completa de tumores o enfermedad maligna, el tratamiento con somatropina no se ha asociado con un aumento en la tasa de recaídas.

Se ha observado un ligero aumento general en neoplasias secundarias en personas que hayan padecido cáncer durante la infancia, tratados con hormona de crecimiento, siendo los tumores intracraneales los más frecuentes. El factor de riesgo predominante para las neoplasias secundarias parece ser una exposición anterior a la radiación.

Los pacientes que alcanzan una remisión completa de enfermedades malignas deben ser sometidos a un seguimiento estricto por si se producen recaídas luego de haber iniciado el tratamiento con somatropina.

El tratamiento con somatropina se debe interrumpir en caso de que se desarrolle o vuelva a aparecer una enfermedad maligna.

Hipertensión intracraneal benigna

Se han notificado muy pocos casos de hipertensión intracraneal benigna.

De ser necesario, se debe suspender el tratamiento con somatropina.

En caso de cefalea severa o recurrente, problemas visuales, náuseas o vómito, se recomienda realizar una fundoscopia para edema de papila. Si se confirma la presencia de edema de papila, se debe considerar un diagnóstico de hipertensión intracraneal benigna, y de ser necesario, se debe suspender el tratamiento con somatropina.

Actualmente, no se cuenta con suficiente evidencia para guiar la toma de decisiones clínicas en pacientes con hipertensión intracraneal resuelta. En caso de que se vuelva a iniciar el tratamiento con somatropina, será necesario llevar un monitoreo estricto de síntomas de hipertensión intracraneal.

Los pacientes con deficiencia de hormona de crecimiento, secundaria a una lesión intracraneal, deben ser examinados frecuentemente por la progresión o recurrencia del proceso de la enfermedad subyacente.

Función tiroidea

Somatropina aumenta la conversión extratiroidea de T4 en T3, y por lo tanto puede desenmascarar hipotiroidismo incipiente.

Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Dado que el hipotiroidismo interfiere con la respuesta al tratamiento con somatropina, se debe monitorear con regularidad la función tiroidea del paciente, y cuando sea necesario, administrar un tratamiento sustitutivo con hormona tiroidea.

Las pacientes con síndrome de Turner tienen un alto riesgo de desarrollar hipotiroidismo primario, asociado con anticuerpos antitiroideos.

Escoliosis

La escoliosis se puede producir en cualquier niño durante el crecimiento rápido y es muy frecuente en niños con síndrome de Prader-Willi, para el cual Norditropin® no está aprobado. Durante el tratamiento con somatropina, se debe vigilar detenidamente cualquier signo de escoliosis.

Sin embargo, no se ha demostrado que el tratamiento con somatropina aumente la incidencia o la gravedad de la escoliosis.

El desplazamiento epifisario de la cabeza femoral puede ocurrir con mayor frecuencia en pacientes con trastornos endocrinos.

La enfermedad de Legg-Calvé-Perthes es más frecuente en pacientes de baja estatura.

Metabolismo de carbohidratos

El tratamiento con somatropina puede reducir la sensibilidad a la insulina, particularmente en dosis altas en pacientes susceptibles, y por consiguiente, es posible que los sujetos con una capacidad inapropiada de secreción de insulina presenten hiperglucemia. Como resultado, una baja tolerancia a la glucosa o una diabetes mellitus sintomática no diagnosticadas previamente pueden manifestarse durante el tratamiento con somatropina.

Por lo tanto, es necesario monitorear los niveles de glucosa de manera periódica en todos los pacientes tratados con somatropina, especialmente en aquellos con factores de riesgo para la diabetes mellitus, como la obesidad, el síndrome de Turner o antecedentes familiares de diabetes mellitus. Durante el tratamiento con somatropina, se debe vigilar detenidamente a los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 o 2 o baja tolerancia a la glucosa pre-existentes (consultar la sección *Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción*). Es posible que sea necesario ajustar las dosis de medicamentos antihiper glucémicos (como la insulina o los agentes orales) al iniciar el tratamiento con somatropina en estos pacientes.

IGF-I

Se recomienda medir el nivel de IGF-1 antes de iniciar el tratamiento y en adelante de manera regular.

Insuficiencia adrenal aguda

La introducción del tratamiento de somatropina puede resultar en la inhibición del 11 β HSD-1 y reducir las concentraciones del serum de cortisol. En pacientes tratados con somatropina, previamente con hipoadrenalismo central (secundario) sin diagnosticar, éste puede ser desenmascarado y puede ser necesario un reemplazo de glucocorticoides. Adicionalmente, pacientes tratados con una terapia de reemplazo de glucocorticoides para el hipoadrenalismo diagnosticado previamente, puede requerir un aumento en el mantenimiento o dosis de estrés, seguido de la iniciación del tratamiento con somatropina.

Acta No. 03 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Uso con terapia oral de estrógenos

Si una mujer esta usando somatropina e inicia una terapia estrogénica oral, la dosis de somatropina puede necesitar ser incrementada para mantener los niveles de IGF-1 en sangre dentro del rango apropiado normal. a la edad. Por el contrario, si una mujer tratada con somatropina descontinua la terapia estrogénica oral, la dosis de somatropina puede necesitar ser reducida para evitar el exceso de hormona de crecimiento y/o eventos adversos.

Experiencia en estudios clínicos

Dos estudios clínicos controlados con placebo en pacientes en unidades de cuidados intensivos indicaron un aumento en la mortalidad de los pacientes con enfermedad aguda en situación crítica debido a complicaciones tras una intervención quirúrgica de corazón abierto, operación abdominal, traumatismo accidental múltiple o insuficiencia respiratoria aguda, quienes fueron tratados altas dosis de somatropina (5.3 - 8 mg/día). No se ha establecido la seguridad de continuar el tratamiento con somatropina en pacientes con dosis de sustitución para las indicaciones aprobadas, quienes usualmente desarrollan estas enfermedades. Por consiguiente, se debe valorar el potencial beneficio de continuar el tratamiento con somatropina en pacientes con enfermedad aguda en situación crítica frente al riesgo potencial.

Reacciones adversas:

Los pacientes con deficiencia de hormona de crecimiento se caracterizan por un déficit de volumen extracelular. Al iniciar el tratamiento con somatropina, se corrige este déficit. Puede presentarse retención de líquidos con edema periférico especialmente en adultos. También se puede presentar artralgia leve, dolor muscular y parestesia, pero usualmente son auto-limitados. A menudo, los síntomas son transitorios, dependientes de la dosis y pueden requerir una reducción transitoria de la dosis.

Las reacciones adversas en niños son poco frecuentes o raras.

Reacciones adversas en estudios clínicos

Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Sistema-Órgano-Clase	Muy frecuente ≥1/10	Frecuente ≥1/100 a <1/10	Poco frecuente ≥1/1000 a <1/100	Raro ≥1/10,000 a <1/1000
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>			En adultos, diabetes mellitus tipo 2 (favor consultar la sección Experiencia posterior a la comercialización)	
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>		En adultos, cefalea y parestesia	En adultos, síndrome del túnel carpiano En niños, cefalea	
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>			En adultos, prurito	En niños, rash, NOS
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>		En adultos, artralgia, rigidez de articulaciones	En adultos, rigidez muscular	En niños, artralgia y mialgia
<i>Trastornos generales y afecciones en el sitio de aplicación</i>	En adultos, edema periférico (favor consultar la sección anterior)		En adultos y niños, dolor en el sitio de la inyección. En niños, reacciones en el sitio de la inyección NOS	En niños, edema periférico

Reacciones adversas de fuentes posteriores a la comercialización

Se han notificado casos raros (menos de 1 en 1000) de reacciones generalizadas de hipersensibilidad (p. ej. reacciones anafilácticas). Favor referirse a la sección Contraindicaciones. Además de las reacciones adversas al medicamento previamente mencionadas, las que se presentan a continuación se han notificado de manera espontánea y se consideran, a juicio general, como reacciones posiblemente relacionadas con la administración de Norditropin®.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Trastornos del sistema inmune

Hipersensibilidad, consultar sección Contraindicaciones.

En muy pocos casos se ha observado la formación de anticuerpos frente a somatropina durante el tratamiento con Norditropin®.

Los títulos y las capacidades de fijación de estos anticuerpos han sido muy bajos y no han interferido con la respuesta de crecimiento a la administración de Norditropin®.

Trastornos endocrinos

Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Hipotiroidismo. Disminución de los niveles de tiroxina en suero (T4), consultar la sección Advertencias y precauciones de uso.

Se han notificado muy pocos casos de disminución de los niveles de tiroxina en suero durante el tratamiento con Norditropin® (favor referirse a la sección Advertencias y precauciones de uso). Se puede observar un aumento en el nivel de fosfatasa alcalina en sangre durante el tratamiento con Norditropin®.

Trastornos metabólicos

Hiperglucemia, consultar la sección Advertencias y precauciones de uso.

Trastornos del sistema nervioso

Hipertensión intracraneal benigna, consultar la sección Advertencias y precauciones de uso.

Trastornos del oído

Otitis media, consultar la sección Advertencias y precauciones de uso.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo Desplazamiento epifisario de la cabeza femoral, consultar la sección Advertencias y precauciones de uso.

Enfermedad de Legg-Calvé-Perthes, consultar sección Advertencias y precauciones de uso.

Investigaciones

Aumento del nivel de fosfatasa alcalina en sangre.

Otras poblaciones especiales

En niños con síndrome de Turner se han notificado casos de aumento en el crecimiento de las manos y pies durante el tratamiento con hormona de crecimiento.

En dos estudios clínicos, se observó una tendencia de una mayor incidencia de otitis media y otitis externa en pacientes con síndrome de Turner en tratamiento con altas dosis de Norditropin®. Sin embargo, el aumento en infecciones de oído no resultó en un mayor número de operaciones de oído/inserciones de tubo, en comparación con el grupo del estudio con dosis más bajas.

Interacciones:

El tratamiento concomitante con glucocorticoides inhibe los efectos estimuladores del crecimiento de los medicamentos que contienen somatropina. A los pacientes con deficiencia de ACTH se les debe ajustar cuidadosamente su tratamiento sustitutivo con glucocorticoides para evitar cualquier efecto inhibitorio sobre somatropina.

Los datos obtenidos de un estudio de interacción, realizado en adultos con deficiencia de hormona de crecimiento, indican que la administración de somatropina puede aumentar el aclaramiento de compuestos metabolizados por las isoenzimas del citocromo P450. El aclaramiento de compuestos metabolizados por el citocromo P450 3A4 (p. ej. Esteroides sexuales, corticosteroides, anticonvulsivantes y ciclosporina) puede aumentar de manera

Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



especial y reducir los niveles plasmáticos de estos compuestos. Se desconoce la relevancia clínica de este hallazgo.

Los pacientes bajo tratamiento con insulina pueden necesitar un ajuste de insulina luego de iniciar el tratamiento con somatropina

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación / Grupo etario:

Niños:

Deficiencia de hormona de crecimiento:

0.025-0.035 mg/kg/día o 0.7-1.0 mg/m²/día
Equivalente a: 0.07-0.1 UI/kg/día (2-3 UI/m²/día)

Si la DHC persiste tras la finalización del crecimiento, se debe continuar el tratamiento con hormona de crecimiento para alcanzar un desarrollo somático adulto completo, incluidas la masa corporal magra y la masa ósea (para directrices sobre la posología, consultar la sección Terapia de reemplazo en adultos).

Síndrome de Turner:

Hasta 0.067 mg/kg/día o 2.0 mg/m²/día
Equivalente a: 0.2 UI/kg/día (6 UI/m²/día)

Enfermedad renal crónica:

0.050 mg/kg/día o 1.4 mg/m²/día
Equivalente a: 0.14 UI/kg/día (4.3 UI/m²/día)

En niños de baja talla nacidos pequeños para su edad gestacional (PEG):

0.033-0.067 mg/kg/día o 1-2 mg/m²/día
Equivalente a: 0.1-0.2 UI/kg/día (3-6 UI/m²/día)

Síndrome de Noonan

0.066 mg/kg/día es la dosis recomendada, sin embargo, en algunos casos 0.33 mg/kg/día puede ser suficiente. El tratamiento debe ser discontinuado al tiempo del cierre epifisario

Adultos:

Terapia de reemplazo en adultos

Se debe ajustar la dosis de acuerdo a las necesidades del paciente.

En pacientes con DHC de inicio infantil, la dosis recomendada para volver a comenzar es 0.2-0.5 mg/día, con un posterior ajuste de dosis con base en la concentración de IGF-1.

En pacientes con DHC de inicio en la edad adulta, se recomienda empezar el tratamiento con una dosis baja: 0.1 mg/día-0.3 mg/día (0.3- 0.9 UI/día). I Se recomienda aumentar la dosis de manera gradual en intervalos mensuales en función de la respuesta clínica y la incidencia de reacciones adversas. El factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 plasmático se puede utilizar como guía para el ajuste posológico. Las mujeres pueden requerir dosis superiores a las de los hombres, ya que los hombres presentan una mayor sensibilidad al IGF-1 con el tiempo.



Esto quiere decir que existe un riesgo de que las mujeres, en especial aquellas bajo tratamiento con estrógenos orales, sean sub-tratadas y de que los hombres sean sobre-tratados.

La necesidad de la dosis disminuye con la edad. Las dosis de mantenimiento varían de manera considerable entre personas, pero rara vez superan el 1.0 mg/día (3 UI/día).

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. 2021005392 emitido mediante Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.6.3, 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 renovación de Registro Sanitario para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto STF 2020 allegado mediante radicado No. 20201144246
- Información para prescribir CCDS v16 allegado mediante radicado No. 20201144246
- Instructivo de uso STF 2020 allegado mediante radicado No. 20201144246

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 21 de 2020, numeral 3.6.3., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que la información permite concluir que no se han presentado cambios que modifiquen el balance riesgo / beneficio del producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición:

Cada mL contiene 6.7mg de Somatropina. Un mg de somatropina corresponde a 3UI de somatropina

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Documento)

Niños:

El retraso en el crecimiento debido a la deficiencia de la hormona del crecimiento (DHC), retraso en el crecimiento en las niñas ocasionado por disgenesia gonadal (síndrome de Turner), el retraso en el crecimiento en niños prepuberales ocasionado por enfermedad renal crónica y niños de baja talla nacidos pequeños para su edad gestacional (PEG) que no logran recuperar el crecimiento hacia los 2 años de edad.

Retraso en el crecimiento en niños debido al síndrome de Noonan

Adultos:

Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Deficiencia de la hormona del crecimiento de inicio infantil:

Los pacientes con inicio infantil de DHC deben tener una re-evaluación de su capacidad para segregar la hormona del crecimiento después de alcanzar su crecimiento. No son necesarias pruebas para aquellos que presentan más de tres déficits de la hormona pituitaria, con DHC grave ocasionada por una causa genética definida, debido a trastornos estructurales hipotalámico-pituitarios, debido a tumores del sistema nervioso central o debido a una alta dosis de irradiación craneana, o con DHC secundaria a enfermedad o lesión pituitaria/hipotalámica, si la medición de IGF-I es <-2 SDS después de al menos cuatro semanas de tratamiento con hormona del crecimiento.

En todos los demás pacientes es necesaria una medición de IGF-I y se necesita una prueba de estimulación de la hormona del crecimiento.

Deficiencia de la hormona del crecimiento de inicio adulto:

Es conocida una DHC pronunciada en enfermedad hipotalámicapituitaria, irradiación craneana y lesión cerebral traumática. La DHC debe estar asociada a otro eje deficiente diferente a la prolactina. Se debe demostrar DHC mediante una prueba estimulante después de la institución de una terapia de reemplazo adecuada para cualquier otro eje deficiente.

En los adultos, la prueba de tolerancia de la insulina es la prueba estimulante a elegir. Cuando la prueba de tolerancia a la insulina esté contraindicada, se deben utilizar pruebas estimulantes alternativas. Se recomienda la prueba combinada de liberación de hormona de la hormona del crecimiento-arginina. También se puede considerar una prueba de arginina o glucagón; sin embargo, estas pruebas tienen menor valor diagnóstico establecido que la prueba de tolerancia a la insulina.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

No se debe utilizar somatropina cuando exista evidencia de actividad tumoral. Los tumores intracraneales deben estar inactivos y se debe terminar la terapia antitumoral antes de iniciar terapia con hormona del crecimiento. Se debe suspender el tratamiento en caso de que exista evidencia de crecimiento tumoral.

No se debe usar somatropina para la promoción del crecimiento longitudinal en niños con epífisis cerradas. Los pacientes con enfermedad aguda crítica que sufren complicaciones después de una cirugía de corazón abierto, cirugía abdominal, trauma múltiple accidental, insuficiencia respiratoria aguda o condiciones similares, no deben ser tratados con Norditropin® NordiLet®.

En niños con enfermedad renal crónica, se debe suspender el tratamiento con Norditropin® NordiLet® al momento del trasplante renal.

La somatropina está contraindicado en pacientes retinopatía diabética proliferativa activa o no proliferativa severa.

Precauciones y advertencias:

Los niños bajo tratamiento con somatropina deben ser evaluados regularmente por un especialista en crecimiento infantil. El tratamiento con somatropina se debe iniciar siempre bajo las recomendaciones de un médico con especial conocimiento sobre la deficiencia de hormona de crecimiento y su tratamiento. Esto aplica también para el

Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



manejo del síndrome de Turner, la enfermedad renal crónica, PEG, síndrome de Noonan. Los datos de la altura adulta final siguiendo el uso de Norditropin® es limitada para niños con síndrome de Noonan y no está disponible para niños con enfermedad renal crónica.

No se debe exceder la dosis diaria máxima recomendada (consultar sección *Posología*).

La estimulación del crecimiento longitudinal en niños se puede esperar únicamente antes del cierre epifisario.

La deficiencia de hormona de crecimiento en adultos es una enfermedad de toda la vida que requiere un tratamiento conforme a las necesidades. Sin embargo, la experiencia en pacientes mayores de 60 años y en pacientes con más de 10 años de tratamiento para la deficiencia de hormona de crecimiento en adultos es todavía limitada.

Síndrome de Turner

Se recomienda monitorear el crecimiento de manos y pies en la paciente con síndrome de Turner, y en caso de que se observe un mayor crecimiento, se debe considerar una reducción de la dosis a la más baja dentro del rango de la dosis.

Las niñas con síndrome de Turner usualmente presentan un alto riesgo de padecer otitis media, por lo que se recomienda realizar una evaluación otológica minuciosa.

Enfermedad renal crónica

Se debe establecer claramente el retraso en el crecimiento en niños con enfermedad renal crónica antes de iniciar el tratamiento con somatropina haciendo seguimiento bajo el tratamiento óptimo para la enfermedad renal durante un año. Se debe mantener el manejo prudente de uremia con medicamentos convencionales y, de ser necesario, se debe continuar con la diálisis durante el tratamiento con somatropina.

Los pacientes con enfermedad renal crónica usualmente experimentan un descenso en la función renal como parte del curso natural de su enfermedad. Sin embargo, como medida de precaución, durante el tratamiento con somatropina, se debe monitorear la función renal por si se observa un descenso excesivo o un aumento en la tasa de filtración glomerular (lo que significaría una hiperfiltración).

Neoplasias

No existe ninguna evidencia de un aumento del riesgo de presentar nuevos cánceres primarios en niños o adultos tratados con somatropina.

En pacientes que presentan una remisión completa de tumores o enfermedad maligna, el tratamiento con somatropina no se ha asociado con un aumento en la tasa de recaídas.

Se ha observado un ligero aumento general en neoplasias secundarias en personas que hayan padecido cáncer durante la infancia, tratados con hormona de crecimiento, siendo los tumores intracraneales los más frecuentes. El factor de riesgo predominante para las neoplasias secundarias parece ser una exposición anterior a la radiación.

Acta No. 03 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los pacientes que alcanzan una remisión completa de enfermedades malignas deben ser sometidos a un seguimiento estricto por si se producen recaídas luego de haber iniciado el tratamiento con somatropina.

El tratamiento con somatropina se debe interrumpir en caso de que se desarrolle o vuelva a aparecer una enfermedad maligna.

Hipertensión intracraneal benigna

Se han notificado muy pocos casos de hipertensión intracraneal benigna.

De ser necesario, se debe suspender el tratamiento con somatropina.

En caso de cefalea severa o recurrente, problemas visuales, náuseas o vómito, se recomienda realizar una fundoscopia para edema de papila. Si se confirma la presencia de edema de papila, se debe considerar un diagnóstico de hipertensión intracraneal benigna, y de ser necesario, se debe suspender el tratamiento con somatropina.

Actualmente, no se cuenta con suficiente evidencia para guiar la toma de decisiones clínicas en pacientes con hipertensión intracraneal resuelta. En caso de que se vuelva a iniciar el tratamiento con somatropina, será necesario llevar un monitoreo estricto de síntomas de hipertensión intracraneal.

Los pacientes con deficiencia de hormona de crecimiento, secundaria a una lesión intracraneal, deben ser examinados frecuentemente por la progresión o recurrencia del proceso de la enfermedad subyacente.

Función tiroidea

Somatropina aumenta la conversión extratiroidea de T4 en T3, y por lo tanto puede desenmascarar hipotiroidismo incipiente.

Dado que el hipotiroidismo interfiere con la respuesta al tratamiento con somatropina, se debe monitorear con regularidad la función tiroidea del paciente, y cuando sea necesario, administrar un tratamiento sustitutivo con hormona tiroidea.

Las pacientes con síndrome de Turner tienen un alto riesgo de desarrollar hipotiroidismo primario, asociado con anticuerpos antitiroideos.

Escoliosis

La escoliosis se puede producir en cualquier niño durante el crecimiento rápido y es muy frecuente en niños con síndrome de Prader-Willi, para el cual Norditropin® no está aprobado. Durante el tratamiento con somatropina, se debe vigilar detenidamente cualquier signo de escoliosis.

Sin embargo, no se ha demostrado que el tratamiento con somatropina aumente la incidencia o la gravedad de la escoliosis.

El desplazamiento epifisario de la cabeza femoral puede ocurrir con mayor frecuencia en pacientes con trastornos endocrinos.

La enfermedad de Legg-Calvé-Perthes es más frecuente en pacientes de baja estatura.

Acta No. 03 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Metabolismo de carbohidratos

El tratamiento con somatropina puede reducir la sensibilidad a la insulina, particularmente en dosis altas en pacientes susceptibles, y por consiguiente, es posible que los sujetos con una capacidad inapropiada de secreción de insulina presenten hiperglucemia.

Como resultado, una baja tolerancia a la glucosa o una diabetes mellitus sintomática no diagnosticadas previamente pueden manifestarse durante el tratamiento con somatropina.

Por lo tanto, es necesario monitorear los niveles de glucosa de manera periódica en todos los pacientes tratados con somatropina, especialmente en aquellos con factores de riesgo para la diabetes mellitus, como la obesidad, el síndrome de Turner o antecedentes familiares de diabetes mellitus. Durante el tratamiento con somatropina, se debe vigilar detenidamente a los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 o 2 o baja tolerancia a la glucosa pre-existentes (consultar la sección *Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción*). Es posible que sea necesario ajustar las dosis de medicamentos antihiper glucémicos (como la insulina o los agentes orales) al iniciar el tratamiento con somatropina en estos pacientes.

IGF-I

Se recomienda medir el nivel de IGF-1 antes de iniciar el tratamiento y en adelante de manera regular.

Insuficiencia adrenal aguda

La introducción del tratamiento de somatropina puede resultar en la inhibición del 11 β HSD-1 y reducir las concentraciones del serum de cortisol. En pacientes tratados con somatropina, previamente con hipoadrenalismo central (secundario) sin diagnosticar, éste puede ser desenmascarado y puede ser necesario un reemplazo de glucocorticoides. Adicionalmente, pacientes tratados con una terapia de reemplazo de glucocorticoides para el hipoadrenalismo diagnosticado previamente, puede requerir un aumento en el mantenimiento o dosis de estrés, seguido de la iniciación del tratamiento con somatropina.

Uso con terapia oral de estrógenos

Si una mujer esta usando somatropina e inicia una terapia estrogénica oral, la dosis de somatropina puede necesitar ser incrementada para mantener los niveles de IGF-1 en sangre dentro del rango apropiado normal. a la edad. Por el contrario, si una mujer tratada con somatropina descontinúa la terapia estrogénica oral, la dosis de somatropina puede necesitar ser reducida para evitar el exceso de hormona de crecimiento y/o eventos adversos.

Experiencia en estudios clínicos

Dos estudios clínicos controlados con placebo en pacientes en unidades de cuidados intensivos indicaron un aumento en la mortalidad de los pacientes con enfermedad aguda en situación crítica debido a complicaciones tras una intervención quirúrgica de corazón abierto, operación abdominal, traumatismo accidental múltiple o insuficiencia respiratoria aguda, quienes fueron tratados altas dosis de somatropina (5.3 - 8 mg/día). No se ha establecido la seguridad de continuar el tratamiento con somatropina en pacientes con dosis de sustitución para las indicaciones aprobadas, quienes usualmente desarrollan estas enfermedades. Por consiguiente, se debe

Acta No. 03 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



valorar el potencial beneficio de continuar el tratamiento con somatropina en pacientes con enfermedad aguda en situación crítica frente al riesgo potencial.

Reacciones adversas:

Los pacientes con deficiencia de hormona de crecimiento se caracterizan por un déficit de volumen extracelular. Al iniciar el tratamiento con somatropina, se corrige este déficit. Puede presentarse retención de líquidos con edema periférico especialmente en adultos. También se puede presentar artralgia leve, dolor muscular y parestesia, pero usualmente son auto-limitados. A menudo, los síntomas son transitorios, dependientes de la dosis y pueden requerir una reducción transitoria de la dosis.

Las reacciones adversas en niños son poco frecuentes o raras.

Reacciones adversas en estudios clínicos

Sistema-Órgano-Clase	Muy frecuente ≥1/10	Frecuente ≥1/100 a <1/10	Poco frecuente ≥1/1000 a <1/100	Raro ≥1/10,000 a <1/1000
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>			En adultos, diabetes mellitus tipo 2 (favor consultar la sección Experiencia posterior a la comercialización)	
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>		En adultos, cefalea y parestesia	En adultos, síndrome del túnel carpiano En niños, cefalea	
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>			En adultos, prurito	En niños, rash, NOS
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>		En adultos, artralgia, rigidez de articulaciones	En adultos, rigidez muscular	En niños, artralgia y mialgia
<i>Trastornos generales y afecciones en el sitio de aplicación</i>	En adultos, edema periférico (favor consultar la sección anterior)		En adultos y niños, dolor en el sitio de la inyección. En niños, reacciones en el sitio de la inyección NOS	En niños, edema periférico

Reacciones adversas de fuentes posteriores a la comercialización

Acta No. 03 de 2022 SEMNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se han notificado casos raros (menos de 1 en 1000) de reacciones generalizadas de hipersensibilidad (p. ej. reacciones anafilácticas). Favor referirse a la sección Contraindicaciones. Además de las reacciones adversas al medicamento previamente mencionadas, las que se presentan a continuación se han notificado de manera espontánea y se consideran, a juicio general, como reacciones posiblemente relacionadas con la administración de Norditropin®.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Trastornos del sistema inmune

Hipersensibilidad, consultar sección Contraindicaciones.

En muy pocos casos se ha observado la formación de anticuerpos frente a somatropina durante el tratamiento con Norditropin®.

Los títulos y las capacidades de fijación de estos anticuerpos han sido muy bajos y no han interferido con la respuesta de crecimiento a la administración de Norditropin®.

Trastornos endocrinos

Hipotiroidismo. Disminución de los niveles de tiroxina en suero (T4), consultar la sección Advertencias y precauciones de uso.

Se han notificado muy pocos casos de disminución de los niveles de tiroxina en suero durante el tratamiento con Norditropin® (favor referirse a la sección Advertencias y precauciones de uso). Se puede observar un aumento en el nivel de fosfatasa alcalina en sangre durante el tratamiento con Norditropin®.

Trastornos metabólicos

Hiper glucemia, consultar la sección Advertencias y precauciones de uso.

Trastornos del sistema nervioso

Hipertensión intracraneal benigna, consultar la sección Advertencias y precauciones de uso.

Trastornos del oído

Otitis media, consultar la sección Advertencias y precauciones de uso.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo Desplazamiento epifisario de la cabeza femoral, consultar la sección Advertencias y precauciones de uso.

Enfermedad de Legg-Calvé-Perthes, consultar sección Advertencias y precauciones de uso.

Investigaciones

Aumento del nivel de fosfatasa alcalina en sangre.

Otras poblaciones especiales

En niños con síndrome de Turner se han notificado casos de aumento en el crecimiento de las manos y pies durante el tratamiento con hormona de crecimiento.

Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En dos estudios clínicos, se observó una tendencia de una mayor incidencia de otitis media y otitis externa en pacientes con síndrome de Turner en tratamiento con altas dosis de Norditropin®. Sin embargo, el aumento en infecciones de oído no resultó en un mayor número de operaciones de oído/inserciones de tubo, en comparación con el grupo del estudio con dosis más bajas.

Interacciones:

El tratamiento concomitante con glucocorticoides inhibe los efectos estimuladores del crecimiento de los medicamentos que contienen somatropina. A los pacientes con deficiencia de ACTH se les debe ajustar cuidadosamente su tratamiento sustitutivo con glucocorticoides para evitar cualquier efecto inhibitorio sobre somatropina.

Los datos obtenidos de un estudio de interacción, realizado en adultos con deficiencia de hormona de crecimiento, indican que la administración de somatropina puede aumentar el aclaramiento de compuestos metabolizados por las isoenzimas del citocromo P450. El aclaramiento de compuestos metabolizados por el citocromo P450 3A4 (p. ej. Esteroides sexuales, corticosteroides, anticonvulsivantes y ciclosporina) puede aumentar de manera especial y reducir los niveles plasmáticos de estos compuestos. Se desconoce la relevancia clínica de este hallazgo.

Los pacientes bajo tratamiento con insulina pueden necesitar un ajuste de insulina luego de iniciar el tratamiento con somatropina

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación / Grupo etario:

Niños:

Deficiencia de hormona de crecimiento:

0.025-0.035 mg/kg/día o 0.7-1.0 mg/m²/día
Equivalente a: 0.07-0.1 UI/kg/día (2-3 UI/m²/día)

Si la DHC persiste tras la finalización del crecimiento, se debe continuar el tratamiento con hormona de crecimiento para alcanzar un desarrollo somático adulto completo, incluidas la masa corporal magra y la masa ósea (para directrices sobre la posología, consultar la sección Terapia de reemplazo en adultos).

Síndrome de Turner:

Hasta 0.067 mg/kg/día o 2.0 mg/m²/día
Equivalente a: 0.2 UI/kg/día (6 UI/m²/día)

Enfermedad renal crónica:

0.050 mg/kg/día o 1.4 mg/m²/día
Equivalente a: 0.14 UI/kg/día (4.3 UI/m²/día)

En niños de baja talla nacidos pequeños para su edad gestacional (PEG):

0.033-0.067 mg/kg/día o 1-2 mg/m²/día
Equivalente a: 0.1-0.2 UI/kg/día (3-6 UI/m²/día)

Acta No. 03 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Síndrome de Noonan

0.066 mg/kg/día es la dosis recomendada, sin embargo, en algunos casos 0.33 mg/kg/día puede ser suficiente. El tratamiento debe ser descontinuado al tiempo del cierre epifisario

Adultos:

Terapia de remplazo en adultos

Se debe ajustar la dosis de acuerdo a las necesidades del paciente.

En pacientes con DHC de inicio infantil, la dosis recomendada para volver a comenzar es 0.2-0.5 mg/día, con un posterior ajuste de dosis con base en la concentración de IGF-1.

En pacientes con DHC de inicio en la edad adulta, se recomienda empezar el tratamiento con una dosis baja: 0.1 mg/día-0.3 mg/día (0.3- 0.9 UI/día). Se recomienda aumentar la dosis de manera gradual en intervalos mensuales en función de la respuesta clínica y la incidencia de reacciones adversas. El factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 plasmático se puede utilizar como guía para el ajuste posológico. Las mujeres pueden requerir dosis superiores a las de los hombres, ya que los hombres presentan una mayor sensibilidad al IGF-1 con el tiempo.

Esto quiere decir que existe un riesgo de que las mujeres, en especial aquellas bajo tratamiento con estrógenos orales, sean sub-tratadas y de que los hombres sean sobre-tratados.

La necesidad de la dosis disminuye con la edad. Las dosis de mantenimiento varían de manera considerable entre personas, pero rara vez superan el 1.0 mg/día (3 UI/día).

Condición de venta:

Venta con fórmula médica

Uso institucional

Norma farmacológica: 9.1.9.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto STF 2020, la información para prescribir CCDS v16 y el instructivo de uso STF 2020 allegados mediante radicado No. 20201144246.

En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 5.1 del producto NORDITROPIN NORDIFLEX se considera que:

- Los datos y documentación entregada por el titular dan respuesta a lo solicitado en el concepto previo emitido por el grupo de farmacovigilancia del Invima. De ser aprobada su comercialización, se solicita informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

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

Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.6.3 NORDITROPIN NORDIFLEX ® 15 mg/1,5 mL

Expediente : 20044386
Radicado : 20201144260 / 20211147608
Fecha : 28/07/2021
Interesado : Novo Nordisk A/S.

Composición:

Cada mL contiene 10mg de Somatropina. Un mg de somatropina corresponde a 3UI de somatropina

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Documento)

Niños:

El retraso en el crecimiento debido a la deficiencia de la hormona del crecimiento (DHC), retraso en el crecimiento en las niñas ocasionado por disgenesia gonadal (síndrome de Turner), el retraso en el crecimiento en niños prepuberales ocasionado por enfermedad renal crónica y niños de baja talla nacidos pequeños para su edad gestacional (PEG) que no logran recuperar el crecimiento hacia los 2 años de edad.

Retraso en el crecimiento en niños debido al síndrome de Noonan

Adultos:

Deficiencia de la hormona del crecimiento de inicio infantil:

Los pacientes con inicio infantil de DHC deben tener una re-evaluación de su capacidad para segregar la hormona del crecimiento después de alcanzar su crecimiento. No son necesarias pruebas para aquellos que presentan más de tres déficits de la hormona pituitaria, con DHC grave ocasionada por una causa genética definida, debido a trastornos estructurales hipotalámico-pituitarios, debido a tumores del sistema nervioso central o debido a una alta dosis de irradiación craneana, o con DHC secundaria a enfermedad o lesión pituitaria/hipotalámica, si la medición de IGF-I es <-2 SDS después de al menos cuatro semanas de tratamiento con hormona del crecimiento.

En todos los demás pacientes es necesaria una medición de IGF-I y se necesita una prueba de estimulación de la hormona del crecimiento.

Deficiencia de la hormona del crecimiento de inicio adulto:

Es conocida una DHC pronunciada en enfermedad hipotalámicapituitaria, irradiación craneana y lesión cerebral traumática. La DHC debe estar asociada a otro eje deficiente diferente a la prolactina. Se debe demostrar DHC mediante una prueba estimulante después de la institución de una terapia de reemplazo adecuada para cualquier otro eje deficiente.

En los adultos, la prueba de tolerancia de la insulina es la prueba estimulante a elegir. Cuando la prueba de tolerancia a la insulina esté contraindicada, se deben utilizar pruebas estimulantes alternativas. Se recomienda la prueba combinada de liberación de hormona de la hormona del crecimiento-arginina. También se puede considerar una prueba de arginina o glucagón; sin embargo, estas pruebas tienen menor valor diagnóstico establecido que la prueba de tolerancia a la insulina.

Acta No. 03 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

No se debe utilizar somatropina cuando exista evidencia de actividad tumoral. Los tumores intracraneales deben estar inactivos y se debe terminar la terapia antitumoral antes de iniciar terapia con hormona del crecimiento. Se debe suspender el tratamiento en caso de que exista evidencia de crecimiento tumoral.

No se debe usar somatropina para la promoción del crecimiento longitudinal en niños con epífisis cerradas. Los pacientes con enfermedad aguda crítica que sufren complicaciones después de una cirugía de corazón abierto, cirugía abdominal, trauma múltiple accidental, insuficiencia respiratoria aguda o condiciones similares, no deben ser tratados con Norditropin® NordiLet®.

En niños con enfermedad renal crónica, se debe suspender el tratamiento con Norditropin® NordiLet® al momento del trasplante renal.

La somatropina está contraindicado en pacientes retinopatía diabética proliferativa activa o no proliferativa severa.

Precauciones y advertencias:

Los niños bajo tratamiento con somatropina deben ser evaluados regularmente por un especialista en crecimiento infantil. El tratamiento con somatropina se debe iniciar siempre bajo las recomendaciones de un médico con especial conocimiento sobre la deficiencia de hormona de crecimiento y su tratamiento. Esto aplica también para el manejo del síndrome de Turner, la enfermedad renal crónica, PEG, síndrome de Noonan. Los datos de la altura adulta final siguiendo el uso de Norditropin® es limitada para niños con síndrome de Noonan y no está disponible para niños con enfermedad renal crónica.

No se debe exceder la dosis diaria máxima recomendada (consultar sección *Posología*).

La estimulación del crecimiento longitudinal en niños se puede esperar únicamente antes del cierre epifisario.

La deficiencia de hormona de crecimiento en adultos es una enfermedad de toda la vida que requiere un tratamiento conforme a las necesidades. Sin embargo, la experiencia en pacientes mayores de 60 años y en pacientes con más de 10 años de tratamiento para la deficiencia de hormona de crecimiento en adultos es todavía limitada.

Síndrome de Turner

Se recomienda monitorear el crecimiento de manos y pies en la paciente con síndrome de Turner, y en caso de que se observe un mayor crecimiento, se debe considerar una reducción de la dosis a la más baja dentro del rango de la dosis.

Las niñas con síndrome de Turner usualmente presentan un alto riesgo de padecer otitis media, por lo que se recomienda realizar una evaluación otológica minuciosa.

Enfermedad renal crónica

Se debe establecer claramente el retraso en el crecimiento en niños con enfermedad renal crónica antes de iniciar el tratamiento con somatropina haciendo seguimiento bajo el tratamiento óptimo para la enfermedad renal durante un año. Se debe mantener el manejo prudente de uremia con medicamentos convencionales y, de ser necesario, se debe continuar con la diálisis durante el tratamiento con somatropina.

Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los pacientes con enfermedad renal crónica usualmente experimentan un descenso en la función renal como parte del curso natural de su enfermedad. Sin embargo, como medida de precaución, durante el tratamiento con somatropina, se debe monitorear la función renal por si se observa un descenso excesivo o un aumento en la tasa de filtración glomerular (lo que significaría una hiperfiltración).

Neoplasias

No existe ninguna evidencia de un aumento del riesgo de presentar nuevos cánceres primarios en niños o adultos tratados con somatropina.

En pacientes que presentan una remisión completa de tumores o enfermedad maligna, el tratamiento con somatropina no se ha asociado con un aumento en la tasa de recaídas.

Se ha observado un ligero aumento general en neoplasias secundarias en personas que hayan padecido cáncer durante la infancia, tratados con hormona de crecimiento, siendo los tumores intracraneales los más frecuentes. El factor de riesgo predominante para las neoplasias secundarias parece ser una exposición anterior a la radiación.

Los pacientes que alcanzan una remisión completa de enfermedades malignas deben ser sometidos a un seguimiento estricto por si se producen recaídas luego de haber iniciado el tratamiento con somatropina.

El tratamiento con somatropina se debe interrumpir en caso de que se desarrolle o vuelva a aparecer una enfermedad maligna.

Hipertensión intracraneal benigna

Se han notificado muy pocos casos de hipertensión intracraneal benigna.

De ser necesario, se debe suspender el tratamiento con somatropina.

En caso de cefalea severa o recurrente, problemas visuales, náuseas o vómito, se recomienda realizar una fundoscopia para edema de papila. Si se confirma la presencia de edema de papila, se debe considerar un diagnóstico de hipertensión intracraneal benigna, y de ser necesario, se debe suspender el tratamiento con somatropina.

Actualmente, no se cuenta con suficiente evidencia para guiar la toma de decisiones clínicas en pacientes con hipertensión intracraneal resuelta. En caso de que se vuelva a iniciar el tratamiento con somatropina, será necesario llevar un monitoreo estricto de síntomas de hipertensión intracraneal.

Los pacientes con deficiencia de hormona de crecimiento, secundaria a una lesión intracraneal, deben ser examinados frecuentemente por la progresión o recurrencia del proceso de la enfermedad subyacente.

Función tiroidea

Somatropina aumenta la conversión extratiroidea de T4 en T3, y por lo tanto puede desenmascarar hipotiroidismo incipiente.

Dado que el hipotiroidismo interfiere con la respuesta al tratamiento con somatropina, se debe monitorear con regularidad la función tiroidea del paciente, y cuando sea necesario, administrar un tratamiento sustitutivo con hormona tiroidea.

Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las pacientes con síndrome de Turner tienen un alto riesgo de desarrollar hipotiroidismo primario, asociado con anticuerpos antitiroideos.

Escoliosis

La escoliosis se puede producir en cualquier niño durante el crecimiento rápido y es muy frecuente en niños con síndrome de Prader-Willi, para el cual Norditropin® no está aprobado. Durante el tratamiento con somatropina, se debe vigilar detenidamente cualquier signo de escoliosis.

Sin embargo, no se ha demostrado que el tratamiento con somatropina aumente la incidencia o la gravedad de la escoliosis.

El desplazamiento epifisario de la cabeza femoral puede ocurrir con mayor frecuencia en pacientes con trastornos endocrinos.

La enfermedad de Legg-Calvé-Perthes es más frecuente en pacientes de baja estatura.

Metabolismo de carbohidratos

El tratamiento con somatropina puede reducir la sensibilidad a la insulina, particularmente en dosis altas en pacientes susceptibles, y por consiguiente, es posible que los sujetos con una capacidad inapropiada de secreción de insulina presenten hiperglucemia.

Como resultado, una baja tolerancia a la glucosa o una diabetes mellitus sintomática no diagnosticadas previamente pueden manifestarse durante el tratamiento con somatropina.

Por lo tanto, es necesario monitorear los niveles de glucosa de manera periódica en todos los pacientes tratados con somatropina, especialmente en aquellos con factores de riesgo para la diabetes mellitus, como la obesidad, el síndrome de Turner o antecedentes familiares de diabetes mellitus. Durante el tratamiento con somatropina, se debe vigilar detenidamente a los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 o 2 o baja tolerancia a la glucosa pre-existentes (consultar la sección *Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción*). Es posible que sea necesario ajustar las dosis de medicamentos antihiper glucémicos (como la insulina o los agentes orales) al iniciar el tratamiento con somatropina en estos pacientes.

IGF-I

Se recomienda medir el nivel de IGF-1 antes de iniciar el tratamiento y en adelante de manera regular.

Insuficiencia adrenal aguda

La introducción del tratamiento de somatropina puede resultar en la inhibición del 11 β HSD-1 y reducir las concentraciones del serum de cortisol. En pacientes tratados con somatropina, previamente con hipoadrenalismo central (secundario) sin diagnosticar, éste puede ser desenmascarado y puede ser necesario un reemplazo de glucocorticoides. Adicionalmente, pacientes tratados con una terapia de reemplazo de glucocorticoides para el hipoadrenalismo diagnosticado previamente, puede requerir un aumento en el mantenimiento o dosis de estrés, seguido de la iniciación del tratamiento con somatropina.

Uso con terapia oral de estrógenos

Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Si una mujer está usando somatropina e inicia una terapia estrogénica oral, la dosis de somatropina puede necesitar ser incrementada para mantener los niveles de IGF-1 en sangre dentro del rango apropiado normal. a la edad. Por el contrario, si una mujer tratada con somatropina discontinúa la terapia estrogénica oral, la dosis de somatropina puede necesitar ser reducida para evitar el exceso de hormona de crecimiento y/o eventos adversos.

Experiencia en estudios clínicos

Dos estudios clínicos controlados con placebo en pacientes en unidades de cuidados intensivos indicaron un aumento en la mortalidad de los pacientes con enfermedad aguda en situación crítica debido a complicaciones tras una intervención quirúrgica de corazón abierto, operación abdominal, traumatismo accidental múltiple o insuficiencia respiratoria aguda, quienes fueron tratados altas dosis de somatropina (5.3 - 8 mg/día). No se ha establecido la seguridad de continuar el tratamiento con somatropina en pacientes con dosis de sustitución para las indicaciones aprobadas, quienes usualmente desarrollan estas enfermedades. Por consiguiente, se debe valorar el potencial beneficio de continuar el tratamiento con somatropina en pacientes con enfermedad aguda en situación crítica frente al riesgo potencial.

Reacciones adversas:

Los pacientes con deficiencia de hormona de crecimiento se caracterizan por un déficit de volumen extracelular. Al iniciar el tratamiento con somatropina, se corrige este déficit. Puede presentarse retención de líquidos con edema periférico especialmente en adultos. También se puede presentar artralgia leve, dolor muscular y parestesia, pero usualmente son auto-limitados. A menudo, los síntomas son transitorios, dependientes de la dosis y pueden requerir una reducción transitoria de la dosis.

Las reacciones adversas en niños son poco frecuentes o raras.

Reacciones adversas en estudios clínicos

Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Sistema-Órgano-Clase	Muy frecuente ≥1/10	Frecuente ≥1/100 a <1/10	Poco frecuente ≥1/1000 a <1/100	Raro ≥1/10,000 a <1/1000
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>			En adultos, diabetes mellitus tipo 2 (favor consultar la sección Experiencia posterior a la comercialización)	
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>		En adultos, cefalea y parestesia	En adultos, síndrome del túnel carpiano En niños, cefalea	
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>			En adultos, prurito	En niños, rash, NOS
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>		En adultos, artralgia, rigidez de articulaciones	En adultos, rigidez muscular	En niños, artralgia y mialgia
<i>Trastornos generales y afecciones en el sitio de aplicación</i>	En adultos, edema periférico (favor consultar la sección anterior)		En adultos y niños, dolor en el sitio de la inyección. En niños, reacciones en el sitio de la inyección NOS	En niños, edema periférico

Reacciones adversas de fuentes posteriores a la comercialización

Se han notificado casos raros (menos de 1 en 1000) de reacciones generalizadas de hipersensibilidad (p. ej. reacciones anafilácticas). Favor referirse a la sección Contraindicaciones. Además de las reacciones adversas al medicamento previamente mencionadas, las que se presentan a continuación se han notificado de manera espontánea y se consideran, a juicio general, como reacciones posiblemente relacionadas con la administración de Norditropin®.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Trastornos del sistema inmune

Hipersensibilidad, consultar sección Contraindicaciones.

En muy pocos casos se ha observado la formación de anticuerpos frente a somatropina durante el tratamiento con Norditropin®.

Los títulos y las capacidades de fijación de estos anticuerpos han sido muy bajos y no han interferido con la respuesta de crecimiento a la administración de Norditropin®.

Trastornos endocrinos

Acta No. 03 de 2022 SEMNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Hipotiroidismo. Disminución de los niveles de tiroxina en suero (T4), consultar la sección Advertencias y precauciones de uso.

Se han notificado muy pocos casos de disminución de los niveles de tiroxina en suero durante el tratamiento con Norditropin® (favor referirse a la sección Advertencias y precauciones de uso). Se puede observar un aumento en el nivel de fosfatasa alcalina en sangre durante el tratamiento con Norditropin®.

Trastornos metabólicos

Hiperglucemia, consultar la sección Advertencias y precauciones de uso.

Trastornos del sistema nervioso

Hipertensión intracraneal benigna, consultar la sección Advertencias y precauciones de uso.

Trastornos del oído

Otitis media, consultar la sección Advertencias y precauciones de uso.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo Desplazamiento epifisario de la cabeza femoral, consultar la sección Advertencias y precauciones de uso.

Enfermedad de Legg-Calvé-Perthes, consultar sección Advertencias y precauciones de uso.

Investigaciones

Aumento del nivel de fosfatasa alcalina en sangre.

Otras poblaciones especiales

En niños con síndrome de Turner se han notificado casos de aumento en el crecimiento de las manos y pies durante el tratamiento con hormona de crecimiento.

En dos estudios clínicos, se observó una tendencia de una mayor incidencia de otitis media y otitis externa en pacientes con síndrome de Turner en tratamiento con altas dosis de Norditropin®. Sin embargo, el aumento en infecciones de oído no resultó en un mayor número de operaciones de oído/inserciones de tubo, en comparación con el grupo del estudio con dosis más bajas.

Interacciones:

El tratamiento concomitante con glucocorticoides inhibe los efectos estimuladores del crecimiento de los medicamentos que contienen somatropina. A los pacientes con deficiencia de ACTH se les debe ajustar cuidadosamente su tratamiento sustitutivo con glucocorticoides para evitar cualquier efecto inhibitorio sobre somatropina.

Los datos obtenidos de un estudio de interacción, realizado en adultos con deficiencia de hormona de crecimiento, indican que la administración de somatropina puede aumentar el aclaramiento de compuestos metabolizados por las isoenzimas del citocromo P450. El aclaramiento de compuestos metabolizados por el citocromo P450 3A4 (p. ej. Esteroides sexuales, corticosteroides, anticonvulsivantes y ciclosporina) puede aumentar de manera

Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



especial y reducir los niveles plasmáticos de estos compuestos. Se desconoce la relevancia clínica de este hallazgo.

Los pacientes bajo tratamiento con insulina pueden necesitar un ajuste de insulina luego de iniciar el tratamiento con somatropina

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación / Grupo etario:

Niños:

Deficiencia de hormona de crecimiento:

0.025-0.035 mg/kg/día o 0.7-1.0 mg/m²/día
Equivalente a: 0.07-0.1 UI/kg/día (2-3 UI/m²/día)

Si la DHC persiste tras la finalización del crecimiento, se debe continuar el tratamiento con hormona de crecimiento para alcanzar un desarrollo somático adulto completo, incluidas la masa corporal magra y la masa ósea (para directrices sobre la posología, consultar la sección Terapia de reemplazo en adultos).

Síndrome de Turner:

Hasta 0.067 mg/kg/día o 2.0 mg/m²/día
Equivalente a: 0.2 UI/kg/día (6 UI/m²/día)

Enfermedad renal crónica:

0.050 mg/kg/día o 1.4 mg/m²/día
Equivalente a: 0.14 UI/kg/día (4.3 UI/m²/día)

En niños de baja talla nacidos pequeños para su edad gestacional (PEG):

0.033-0.067 mg/kg/día o 1-2 mg/m²/día
Equivalente a: 0.1-0.2 UI/kg/día (3-6 UI/m²/día)

Síndrome de Noonan

0.066 mg/kg/día es la dosis recomendada, sin embargo, en algunos casos 0.33 mg/kg/día puede ser suficiente. El tratamiento debe ser discontinuado al tiempo del cierre epifisario

Adultos:

Terapia de reemplazo en adultos

Se debe ajustar la dosis de acuerdo a las necesidades del paciente.

En pacientes con DHC de inicio infantil, la dosis recomendada para volver a comenzar es 0.2-0.5 mg/día, con un posterior ajuste de dosis con base en la concentración de IGF-1.

En pacientes con DHC de inicio en la edad adulta, se recomienda empezar el tratamiento con una dosis baja: 0.1 mg/día-0.3 mg/día (0.3- 0.9 UI/día). Se recomienda aumentar la dosis de manera gradual en intervalos mensuales en función de la respuesta clínica y la incidencia de reacciones adversas. El factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 plasmático se puede utilizar como guía para el ajuste posológico. Las mujeres pueden



requerir dosis superiores a las de los hombres, ya que los hombres presentan una mayor sensibilidad al IGF-1 con el tiempo.

Esto quiere decir que existe un riesgo de que las mujeres, en especial aquellas bajo tratamiento con estrógenos orales, sean sub-tratadas y de que los hombres sean sobre-tratados.

La necesidad de la dosis disminuye con la edad. Las dosis de mantenimiento varían de manera considerable entre personas, pero rara vez superan el 1.0 mg/día (3 UI/día).

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. 2021005393 emitido mediante Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.6.4, 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 renovación de Registro Sanitario para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto STF 2020 allegado mediante radicado No. 20201144260
- Información para prescribir CCDS v16 allegado mediante radicado No. 20201144260
- Instructivo de uso STF 2020 allegado mediante radicado No. 20201144260

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 21 de 2020, numeral 3.6.4., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que la información permite concluir que no se han presentado cambios que modifiquen el balance riesgo / beneficio del producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición:

Cada mL contiene 10mg de Somatropina. Un mg de somatropina corresponde a 3UI de somatropina

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Documento)

Niños:

El retraso en el crecimiento debido a la deficiencia de la hormona del crecimiento (DHC), retraso en el crecimiento en las niñas ocasionado por disgenesia gonadal (síndrome de Turner), el retraso en el crecimiento en niños prepúberales ocasionado por enfermedad renal crónica y niños de baja talla nacidos pequeños para su edad gestacional (PEG) que no logran recuperar el crecimiento hacia los 2 años de edad.

Retraso en el crecimiento en niños debido al síndrome de Noonan

Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Adultos:

Deficiencia de la hormona del crecimiento de inicio infantil:

Los pacientes con inicio infantil de DHC deben tener una re-evaluación de su capacidad para segregar la hormona del crecimiento después de alcanzar su crecimiento. No son necesarias pruebas para aquellos que presentan más de tres déficits de la hormona pituitaria, con DHC grave ocasionada por una causa genética definida, debido a trastornos estructurales hipotalámico-pituitarios, debido a tumores del sistema nervioso central o debido a una alta dosis de irradiación craneana, o con DHC secundaria a enfermedad o lesión pituitaria/hipotalámica, si la medición de IGF-I es <-2 SDS después de al menos cuatro semanas de tratamiento con hormona del crecimiento.

En todos los demás pacientes es necesaria una medición de IGF-I y se necesita una prueba de estimulación de la hormona del crecimiento.

Deficiencia de la hormona del crecimiento de inicio adulto:

Es conocida una DHC pronunciada en enfermedad hipotalámicapituitaria, irradiación craneana y lesión cerebral traumática. La DHC debe estar asociada a otro eje deficiente diferente a la prolactina. Se debe demostrar DHC mediante una prueba estimulante después de la institución de una terapia de reemplazo adecuada para cualquier otro eje deficiente.

En los adultos, la prueba de tolerancia de la insulina es la prueba estimulante a elegir. Cuando la prueba de tolerancia a la insulina esté contraindicada, se deben utilizar pruebas estimulantes alternativas. Se recomienda la prueba combinada de liberación de hormona de la hormona del crecimiento-arginina. También se puede considerar una prueba de arginina o glucagón; sin embargo, estas pruebas tienen menor valor diagnóstico establecido que la prueba de tolerancia a la insulina.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

No se debe utilizar somatropina cuando exista evidencia de actividad tumoral. Los tumores intracraneales deben estar inactivos y se debe terminar la terapia antitumoral antes de iniciar terapia con hormona del crecimiento. Se debe suspender el tratamiento en caso de que exista evidencia de crecimiento tumoral.

No se debe usar somatropina para la promoción del crecimiento longitudinal en niños con epífisis cerradas. Los pacientes con enfermedad aguda crítica que sufren complicaciones después de una cirugía de corazón abierto, cirugía abdominal, trauma múltiple accidental, insuficiencia respiratoria aguda o condiciones similares, no deben ser tratados con Norditropin® NordiLet®.

En niños con enfermedad renal crónica, se debe suspender el tratamiento con Norditropin® NordiLet® al momento del trasplante renal.

La somatropina está contraindicado en pacientes retinopatía diabética proliferativa activa o no proliferativa severa.

Precauciones y advertencias:

Los niños bajo tratamiento con somatropina deben ser evaluados regularmente por un especialista en crecimiento infantil. El tratamiento con somatropina se debe iniciar

Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



siempre bajo las recomendaciones de un médico con especial conocimiento sobre la deficiencia de hormona de crecimiento y su tratamiento. Esto aplica también para el manejo del síndrome de Turner, la enfermedad renal crónica, PEG, síndrome de Noonan. Los datos de la altura adulta final siguiendo el uso de Norditropin® es limitada para niños con síndrome de Noonan y no está disponible para niños con enfermedad renal crónica.

No se debe exceder la dosis diaria máxima recomendada (consultar sección *Posología*).

La estimulación del crecimiento longitudinal en niños se puede esperar únicamente antes del cierre epifisario.

La deficiencia de hormona de crecimiento en adultos es una enfermedad de toda la vida que requiere un tratamiento conforme a las necesidades. Sin embargo, la experiencia en pacientes mayores de 60 años y en pacientes con más de 10 años de tratamiento para la deficiencia de hormona de crecimiento en adultos es todavía limitada.

Síndrome de Turner

Se recomienda monitorear el crecimiento de manos y pies en la paciente con síndrome de Turner, y en caso de que se observe un mayor crecimiento, se debe considerar una reducción de la dosis a la más baja dentro del rango de la dosis. Las niñas con síndrome de Turner usualmente presentan un alto riesgo de padecer otitis media, por lo que se recomienda realizar una evaluación otológica minuciosa.

Enfermedad renal crónica

Se debe establecer claramente el retraso en el crecimiento en niños con enfermedad renal crónica antes de iniciar el tratamiento con somatropina haciendo seguimiento bajo el tratamiento óptimo para la enfermedad renal durante un año. Se debe mantener el manejo prudente de uremia con medicamentos convencionales y, de ser necesario, se debe continuar con la diálisis durante el tratamiento con somatropina.

Los pacientes con enfermedad renal crónica usualmente experimentan un descenso en la función renal como parte del curso natural de su enfermedad. Sin embargo, como medida de precaución, durante el tratamiento con somatropina, se debe monitorear la función renal por si se observa un descenso excesivo o un aumento en la tasa de filtración glomerular (lo que significaría una hiperfiltración).

Neoplasias

No existe ninguna evidencia de un aumento del riesgo de presentar nuevos cánceres primarios en niños o adultos tratados con somatropina. En pacientes que presentan una remisión completa de tumores o enfermedad maligna, el tratamiento con somatropina no se ha asociado con un aumento en la tasa de recaídas.

Se ha observado un ligero aumento general en neoplasias secundarias en personas que hayan padecido cáncer durante la infancia, tratados con hormona de crecimiento, siendo los tumores intracraneales los más frecuentes. El factor de riesgo predominante para las neoplasias secundarias parece ser una exposición anterior a la radiación.

Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los pacientes que alcanzan una remisión completa de enfermedades malignas deben ser sometidos a un seguimiento estricto por si se producen recaídas luego de haber iniciado el tratamiento con somatropina.

El tratamiento con somatropina se debe interrumpir en caso de que se desarrolle o vuelva a aparecer una enfermedad maligna.

Hipertensión intracraneal benigna

Se han notificado muy pocos casos de hipertensión intracraneal benigna.

De ser necesario, se debe suspender el tratamiento con somatropina.

En caso de cefalea severa o recurrente, problemas visuales, náuseas o vómito, se recomienda realizar una fundoscopia para edema de papila. Si se confirma la presencia de edema de papila, se debe considerar un diagnóstico de hipertensión intracraneal benigna, y de ser necesario, se debe suspender el tratamiento con somatropina.

Actualmente, no se cuenta con suficiente evidencia para guiar la toma de decisiones clínicas en pacientes con hipertensión intracraneal resuelta. En caso de que se vuelva a iniciar el tratamiento con somatropina, será necesario llevar un monitoreo estricto de síntomas de hipertensión intracraneal.

Los pacientes con deficiencia de hormona de crecimiento, secundaria a una lesión intracraneal, deben ser examinados frecuentemente por la progresión o recurrencia del proceso de la enfermedad subyacente.

Función tiroidea

Somatropina aumenta la conversión extratiroidea de T4 en T3, y por lo tanto puede desenmascarar hipotiroidismo incipiente.

Dado que el hipotiroidismo interfiere con la respuesta al tratamiento con somatropina, se debe monitorear con regularidad la función tiroidea del paciente, y cuando sea necesario, administrar un tratamiento sustitutivo con hormona tiroidea.

Las pacientes con síndrome de Turner tienen un alto riesgo de desarrollar hipotiroidismo primario, asociado con anticuerpos antitiroideos.

Escoliosis

La escoliosis se puede producir en cualquier niño durante el crecimiento rápido y es muy frecuente en niños con síndrome de Prader-Willi, para el cual Norditropin® no está aprobado. Durante el tratamiento con somatropina, se debe vigilar detenidamente cualquier signo de escoliosis.

Sin embargo, no se ha demostrado que el tratamiento con somatropina aumente la incidencia o la gravedad de la escoliosis.

El desplazamiento epifisario de la cabeza femoral puede ocurrir con mayor frecuencia en pacientes con trastornos endocrinos.

La enfermedad de Legg-Calvé-Perthes es más frecuente en pacientes de baja estatura.

Acta No. 03 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Metabolismo de carbohidratos

El tratamiento con somatropina puede reducir la sensibilidad a la insulina, particularmente en dosis altas en pacientes susceptibles, y por consiguiente, es posible que los sujetos con una capacidad inapropiada de secreción de insulina presenten hiperglucemia.

Como resultado, una baja tolerancia a la glucosa o una diabetes mellitus sintomática no diagnosticadas previamente pueden manifestarse durante el tratamiento con somatropina.

Por lo tanto, es necesario monitorear los niveles de glucosa de manera periódica en todos los pacientes tratados con somatropina, especialmente en aquellos con factores de riesgo para la diabetes mellitus, como la obesidad, el síndrome de Turner o antecedentes familiares de diabetes mellitus. Durante el tratamiento con somatropina, se debe vigilar detenidamente a los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 o 2 o baja tolerancia a la glucosa pre-existentes (consultar la sección *Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción*). Es posible que sea necesario ajustar las dosis de medicamentos antihyperglucémicos (como la insulina o los agentes orales) al iniciar el tratamiento con somatropina en estos pacientes.

IGF-I

Se recomienda medir el nivel de IGF-1 antes de iniciar el tratamiento y en adelante de manera regular.

Insuficiencia adrenal aguda

La introducción del tratamiento de somatropina puede resultar en la inhibición del 11β HSD-1 y reducir las concentraciones del serum de cortisol. En pacientes tratados con somatropina, previamente con hipoadrenalismo central (secundario) sin diagnosticar, éste puede ser desenmascarado y puede ser necesario un reemplazo de glucocorticoides. Adicionalmente, pacientes tratados con una terapia de reemplazo de glucocorticoides para el hipoadrenalismo diagnosticado previamente, puede requerir un aumento en el mantenimiento o dosis de estrés, seguido de la iniciación del tratamiento con somatropina.

Uso con terapia oral de estrógenos

Si una mujer está usando somatropina e inicia una terapia estrogénica oral, la dosis de somatropina puede necesitar ser incrementada para mantener los niveles de IGF-1 en sangre dentro del rango apropiado normal. a la edad. Por el contrario, si una mujer tratada con somatropina descontinúa la terapia estrogénica oral, la dosis de somatropina puede necesitar ser reducida para evitar el exceso de hormona de crecimiento y/o eventos adversos.

Experiencia en estudios clínicos

Dos estudios clínicos controlados con placebo en pacientes en unidades de cuidados intensivos indicaron un aumento en la mortalidad de los pacientes con enfermedad aguda en situación crítica debido a complicaciones tras una intervención quirúrgica de corazón abierto, operación abdominal, traumatismo accidental múltiple o insuficiencia respiratoria aguda, quienes fueron tratados altas dosis de somatropina (5.3 - 8 mg/día). No se ha establecido la seguridad de continuar el tratamiento con somatropina en pacientes con dosis de sustitución para las indicaciones aprobadas,

Acta No. 03 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



quienes usualmente desarrollan estas enfermedades. Por consiguiente, se debe valorar el potencial beneficio de continuar el tratamiento con somatropina en pacientes con enfermedad aguda en situación crítica frente al riesgo potencial.

Reacciones adversas:

Los pacientes con deficiencia de hormona de crecimiento se caracterizan por un déficit de volumen extracelular. Al iniciar el tratamiento con somatropina, se corrige este déficit. Puede presentarse retención de líquidos con edema periférico especialmente en adultos. También se puede presentar artralgia leve, dolor muscular y parestesia, pero usualmente son auto-limitados. A menudo, los síntomas son transitorios, dependientes de la dosis y pueden requerir una reducción transitoria de la dosis.

Las reacciones adversas en niños son poco frecuentes o raras.

Reacciones adversas en estudios clínicos

Sistema-Órgano-Clase	Muy frecuente ≥1/10	Frecuente ≥1/100 a <1/10	Poco frecuente ≥1/1000 a <1/100	Raro ≥1/10,000 a <1/1000
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>			En adultos, diabetes mellitus tipo 2 (favor consultar la sección Experiencia posterior a la comercialización)	
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>		En adultos, cefalea y parestesia	En adultos, síndrome del túnel carpiano En niños, cefalea	
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>			En adultos, prurito	En niños, rash, NOS
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>		En adultos, artralgia, rigidez de articulaciones	En adultos, rigidez muscular	En niños, artralgia y mialgia
<i>Trastornos generales y afecciones en el sitio de aplicación</i>	En adultos, edema periférico (favor consultar la sección anterior)		En adultos y niños, dolor en el sitio de la inyección. En niños, reacciones en el sitio de la inyección NOS	En niños, edema periférico

Reacciones adversas de fuentes posteriores a la comercialización

Acta No. 03 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se han notificado casos raros (menos de 1 en 1000) de reacciones generalizadas de hipersensibilidad (p. ej. reacciones anafilácticas). Favor referirse a la sección Contraindicaciones. Además de las reacciones adversas al medicamento previamente mencionadas, las que se presentan a continuación se han notificado de manera espontánea y se consideran, a juicio general, como reacciones posiblemente relacionadas con la administración de Norditropin®.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Trastornos del sistema inmune

Hipersensibilidad, consultar sección Contraindicaciones.

En muy pocos casos se ha observado la formación de anticuerpos frente a somatropina durante el tratamiento con Norditropin®.

Los títulos y las capacidades de fijación de estos anticuerpos han sido muy bajos y no han interferido con la respuesta de crecimiento a la administración de Norditropin®.

Trastornos endocrinos

Hipotiroidismo. Disminución de los niveles de tiroxina en suero (T4), consultar la sección Advertencias y precauciones de uso.

Se han notificado muy pocos casos de disminución de los niveles de tiroxina en suero durante el tratamiento con Norditropin® (favor referirse a la sección Advertencias y precauciones de uso). Se puede observar un aumento en el nivel de fosfatasa alcalina en sangre durante el tratamiento con Norditropin®.

Trastornos metabólicos

Hiperglucemia, consultar la sección Advertencias y precauciones de uso.

Trastornos del sistema nervioso

Hipertensión intracraneal benigna, consultar la sección Advertencias y precauciones de uso.

Trastornos del oído

Otitis media, consultar la sección Advertencias y precauciones de uso.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo Desplazamiento epifisario de la cabeza femoral, consultar la sección Advertencias y precauciones de uso.

Enfermedad de Legg-Calvé-Perthes, consultar sección Advertencias y precauciones de uso.

Investigaciones

Aumento del nivel de fosfatasa alcalina en sangre.

Otras poblaciones especiales

En niños con síndrome de Turner se han notificado casos de aumento en el crecimiento de las manos y pies durante el tratamiento con hormona de crecimiento.

Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En dos estudios clínicos, se observó una tendencia de una mayor incidencia de otitis media y otitis externa en pacientes con síndrome de Turner en tratamiento con altas dosis de Norditropin®. Sin embargo, el aumento en infecciones de oído no resultó en un mayor número de operaciones de oído/inserciones de tubo, en comparación con el grupo del estudio con dosis más bajas.

Interacciones:

El tratamiento concomitante con glucocorticoides inhibe los efectos estimuladores del crecimiento de los medicamentos que contienen somatropina. A los pacientes con deficiencia de ACTH se les debe ajustar cuidadosamente su tratamiento sustitutivo con glucocorticoides para evitar cualquier efecto inhibitorio sobre somatropina.

Los datos obtenidos de un estudio de interacción, realizado en adultos con deficiencia de hormona de crecimiento, indican que la administración de somatropina puede aumentar el aclaramiento de compuestos metabolizados por las isoenzimas del citocromo P450. El aclaramiento de compuestos metabolizados por el citocromo P450 3A4 (p. ej. Esteroides sexuales, corticosteroides, anticonvulsivantes y ciclosporina) puede aumentar de manera especial y reducir los niveles plasmáticos de estos compuestos. Se desconoce la relevancia clínica de este hallazgo.

Los pacientes bajo tratamiento con insulina pueden necesitar un ajuste de insulina luego de iniciar el tratamiento con somatropina

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación / Grupo etario:

Niños:

Deficiencia de hormona de crecimiento:

0.025-0.035 mg/kg/día o 0.7-1.0 mg/m²/día
Equivalente a: 0.07-0.1 UI/kg/día (2-3 UI/m²/día)

Si la DHC persiste tras la finalización del crecimiento, se debe continuar el tratamiento con hormona de crecimiento para alcanzar un desarrollo somático adulto completo, incluidas la masa corporal magra y la masa ósea (para directrices sobre la posología, consultar la sección Terapia de reemplazo en adultos).

Síndrome de Turner:

Hasta 0.067 mg/kg/día o 2.0 mg/m²/día
Equivalente a: 0.2 UI/kg/día (6 UI/m²/día)

Enfermedad renal crónica:

0.050 mg/kg/día o 1.4 mg/m²/día
Equivalente a: 0.14 UI/kg/día (4.3 UI/m²/día)

En niños de baja talla nacidos pequeños para su edad gestacional (PEG):

0.033-0.067 mg/kg/día o 1-2 mg/m²/día
Equivalente a: 0.1-0.2 UI/kg/día (3-6 UI/m²/día)

Acta No. 03 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Síndrome de Noonan

0.066 mg/kg/día es la dosis recomendada, sin embargo, en algunos casos 0.33 mg/kg/día puede ser suficiente. El tratamiento debe ser descontinuado al tiempo del cierre epifisario

Adultos:

Terapia de remplazo en adultos

Se debe ajustar la dosis de acuerdo a las necesidades del paciente.

En pacientes con DHC de inicio infantil, la dosis recomendada para volver a comenzar es 0.2-0.5 mg/día, con un posterior ajuste de dosis con base en la concentración de IGF-1.

En pacientes con DHC de inicio en la edad adulta, se recomienda empezar el tratamiento con una dosis baja: 0.1 mg/día-0.3 mg/día (0.3- 0.9 UI/día). Se recomienda aumentar la dosis de manera gradual en intervalos mensuales en función de la respuesta clínica y la incidencia de reacciones adversas. El factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 plasmático se puede utilizar como guía para el ajuste posológico. Las mujeres pueden requerir dosis superiores a las de los hombres, ya que los hombres presentan una mayor sensibilidad al IGF-1 con el tiempo.

Esto quiere decir que existe un riesgo de que las mujeres, en especial aquellas bajo tratamiento con estrógenos orales, sean sub-tratadas y de que los hombres sean sobre-tratados.

La necesidad de la dosis disminuye con la edad. Las dosis de mantenimiento varían de manera considerable entre personas, pero rara vez superan el 1.0 mg/día (3 UI/día).

Condición de venta:

Venta con fórmula médica

Uso institucional

Norma farmacológica: 9.1.9.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto STF 2020, la información para prescribir CCDS v16 y el instructivo de uso STF 2020 allegados mediante radicado No. 20201144260.

En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 5.1 del producto NORDITROPIN NORDIFLEX se considera que:

- Los datos y documentación entregada por el titular dan respuesta a lo solicitado en el concepto previo emitido por el grupo de farmacovigilancia del Invima. De ser aprobada su comercialización, se solicita informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

Los reportes de eventos adversos se deben presentar a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos - Grupo de Farmacovigilancia mediante el mecanismo establecido por el Invima para tal fin y en los tiempos establecidos en la normatividad sanitaria vigente aplicable, así mismo el interesado deberá disponer de

Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



un informe periódico de seguridad actualizado para presentar a requerimiento del Invima, por último, se debe informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

3.6.4 KOGENATE® FS 250 UI FACTOR ANTIHEMOFILICO RECOMBINANTE FORMULADO CON SUCROSA

Expediente : 19947691
Radicado : 20201149541 / 20211148307
Fecha : 28/07/2021
Interesado : Bayer S.A.

Composición:

Cada vial contiene 250 UI de Factor Antihemofílico VIII recombinante (formulado con sucrosa)

Forma farmacéutica:

Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: (Del Documento)

Tratamiento de la hemofilia a y profilaxis del sangrado.

Tratamiento profiláctico de rutina para prevenir o reducir la frecuencia de episodios de sangrado en adultos con hemofilia A.

Tratamiento profiláctico de pacientes pediátricos para reducir la frecuencia de episodios de sangrado espontáneos en la hemofilia a y disminuir considerablemente el riesgo de daño articular en comparación con el tratamiento episódico.

Kogenate® no contiene factor de von willebrand y no está indicado para tratar la enfermedad de von willebrand.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto y específicamente a las proteínas de ratón o hámster. Úsese bajo estricta vigilancia médica.

Precauciones y advertencias:

Hipersensibilidad conocida a la proteína de ratón o hámster.

Los pacientes deberán ser informados que la posible aparición de opresión en el pecho, mareo, hipotensión leve y náuseas durante la infusión pueden ser signos iniciales de hipersensibilidad y reacción anafiláctica. De ser necesario, se deberá iniciar el tratamiento para la hipersensibilidad, incluyendo un tratamiento sintomático. Si se produjera una reacción alérgica o anafiláctica, se deberá interrumpir inmediatamente la inyección o infusión. En caso de shock, se seguirán las pautas médicas habituales para tratar el mismo. La formación de anticuerpos neutralizantes en circulación del factor VIII puede ocurrir durante el tratamiento de pacientes con Hemofilia A. La formación de inhibidores es especialmente común en niños pequeños con hemofilia severa durante los primeros años de tratamiento o en pacientes de cualquier edad que han recibido poco tratamiento previo con FVIII. No obstante, la formación de inhibidores puede ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento de un paciente con Hemofilia A. Los pacientes tratados con cualquier preparación de Factor Antihemofílico, incluyendo rFVIII, deberán ser monitoreados cuidadosamente.

Acta No. 03 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



osa mente mediante la apropiada observación clínica y pruebas de laboratorio para determinar la presencia de inhibidores del Factor Antihemofílico (Recombinante), de acuerdo a las recomendaciones del centro de tratamiento de hemofilia del paciente. Los pacientes hemofílicos con factores de riesgo cardiovascular, pueden tener el mismo riesgo de desarrollar eventos cardiovasculares que los pacientes no hemofílicos, una vez que la coagulación ha sido normalizada con el tratamiento con FVIII.

Pueden llegar a observarse infecciones relacionadas con el catéter si la administración de Kogenate® FS Factor Antihemofílico (Recombinante) se realiza mediante dispositivos de acceso venoso central (central venous acces devices, CVAD). Estas infecciones no han sido asociadas con el producto en sí.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas al medicamento se presentan dentro de cada agrupación por frecuencia y clases de órganos o sistemas. Los eventos que aparecen en cursivas se relacionan con la experiencia posterior a la comercialización del producto.

Muy Frecuentes: $\geq 10\%$

Frecuentes: $\geq 1\%$ a $< 10\%$ ($>1/100$ a $<1/10$)

Poco frecuentes: $\geq 0.1\%$ a $< 1\%$ ($>1/1,000$ a $<1/100$)

Infrecuentes: $\geq 0.01\%$ a $< 0.1\%$ ($>1/10,000$ a $<1/1,000$)

Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Muy Frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	In-frecuentes	Desconocida
Trastornos de la sangre y el sistema linfático				
Desarrollo de Inhibidores al FVIII en PUPs/MTPs		Formación de inhibidores del factor VIII <i>(en estudios de pacientes tratados previamente (previously treated patients, PTPs))</i>		
Trastornos generales y condiciones del lugar de la administración				
	Reacción en el lugar de infusión			
				Reacción febril relacionada con la infusión
Trastornos del sistema inmunológico				
	Reacciones por hipersensibilidad relacionadas con la piel			
				Reacciones por hipersensibilidad sistémicas (incluso anafilácticas)
Trastornos del sistema nervioso				
				Disgeusia

Descripción de reacciones adversas selectas

En estudios clínicos, Kogenate Bayer se ha usado para el tratamiento de episodios de sangrado en 60 PUPs y MTPs pediátricos (estos últimos se definen como pacientes con 4 o menos días de exposición). Nueve de los 60 PUPs/MTPs (15%) tratados con Kogenate Bayer formaron inhibidores: En total, seis de los 60 (10%) tuvieron un título de más de 10 UB, y 3 de los 60 (5%) tuvieron un título inferior a 10 UB. La media de los días de exposición en el momento de detección del inhibidor en estos pacientes fue de 9 días (intervalo de 3 a 18 días). Para el tratamiento de pacientes que formaron inhibidores, consulte la Sección Dosis y método de administración.

Cuatro de los cinco pacientes que no habían llegado a 20 días de exposición al final del estudio, alcanzaron finalmente más de 20 días de exposición durante un seguimiento posterior al estudio y uno de ellos presentó un inhibidor de título bajo. El quinto paciente no pudo ser localizado para el seguimiento.

En estudios clínicos con 73 PTPs (definidos como pacientes con más de 100 días de exposición), a los que se dio seguimiento durante cuatro años, no se observó nueva formación de inhibidores.

Acta No. 03 de 2022 SEMNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En estudios extensos con Kogenate Bayer posteriores al registro y en los cuales participaron más de 1000 pacientes, se observó lo siguiente: En los subgrupos de PUPs/MTPs (definidos como pacientes con menos de 20 días de exposición), menos de 11% tuvieron nueva formación de inhibidores. Menos de 0.2% de los PTPs tuvieron nueva formación de inhibidores.

Los registros disponibles, han reportado tasas de inhibidores en PUPs con Hemofilia A grave en un rango de 28 a 38% para los productos de FVIII.

Interacciones:

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se conocen interacciones con otros medicamentos.

Interacciones farmacológicas

Aparte de las interacciones conocidas del FVIII con otras proteínas coagulantes, no se ha establecido ninguna otra interacción farmacológica.

Interacciones entre medicamento y alimentos

No se han establecido interacciones con alimentos.

Interacciones entre medicamentos y otros productos a base de hierbas

No se han establecido interacciones con preparaciones herbales.

Interacciones entre medicamento y procedimientos de laboratorio

No se conocen interacciones con pruebas de laboratorio.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

La dosificación y duración de la terapia de sustitución para lograr la hemostasia se deben personalizar en función de las necesidades del paciente (peso, gravedad del trastorno de la función hemostática, lugar y magnitud/gravedad del sangrado, título de inhibidores y nivel de factor VIII que se desea).

El efecto clínico de rFVIII es el elemento más importante en la evaluación de la eficacia del tratamiento. Quizás deba administrarse más Kogenate Bayer de lo que se calcule para lograr resultados clínicos satisfactorios. Si la dosis calculada no permite alcanzar las concentraciones de factor VIII esperadas o no es posible controlar el sangrado después de administrar la dosis calculada, debe sospecharse la presencia de un inhibidor circulante en el paciente. Es necesario corroborar la presencia de este y cuantificar la concentración del inhibidor mediante un análisis de laboratorio apropiado. Cuando está presente un inhibidor, el requisito posológico de Kogenate Bayer es sumamente variable y la respuesta clínica es la única manera de determinar la dosis adecuada.

El aumento porcentual in vivo de la concentración de factor VIII se puede estimar multiplicando por 2% la dosis de Kogenate Bayer por kilogramo de peso corporal (UI/kg).

Cálculo 1:

Acta No. 03 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Dosis Requerida (UI) = peso corporal (kg) x incremento deseado de factor VIII (% de lo normal) x 0,5 (UI/kg)

Cálculo 2:

Incremento esperado de factor VIII (% de lo normal) = (2%/UI/kg x UI administradas) / peso corporal (kg)

La dosis única usual es de 10-30 UI/kg de peso corporal.

La dosis necesaria para alcanzar la hemostasia depende del tipo y severidad del episodio de sangrado.

Dosis Necesaria para Alcanzar la Hemostasia

Evento Hemorrágico	Nivel de Actividad del Factor VIII en plasma terapéuticamente necesario	Dosis Necesaria para Mantener en Nivel Terapéutico en plasma
Hemorragias Menores (superficiales, sangrados iniciales, sangrados en las articulaciones)	20-40%	10-20 UI por kg Repetir la dosis si persisten las evidencias de sangrado.
Hemorragia Moderada a mayores (sangrados musculares, en la cavidad oral, hemartrosis definidas, traumatismos conocidos)	30-60%	15-30 UI por kg Repetir una dosis en 12 a 24 horas si es necesario.
Cirugía (Procedimientos quirúrgicos menores)		
Hemorragia mayor o posiblemente mortal (hemorragias intracraneales, intraabdominales o intratorácicas, sangrado gastrointestinal, sangrado del sistema nervioso central, sangrado de los espacios retrofaríngeo o retroperitoneales o en la vaina del músculo psoasiliaco)	80-100%	Dosis inicial 40-50 UI por kg Repetir la dosis de 20-25 UI por kg cada 8 a 12 horas
Fracturas		
Traumatismo en la Cabeza		

Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cirugía (procedimientos quirúrgicos mayores)	~ 100%	a) Por infusión en bolo Dosis preoperatoria 50 UI/kg. Verificar actividad ~100% antes de la cirugía. Repetir si es necesario luego de 6 a 12 horas
		iniciamente y por 10 a 14 días hasta completar la cicatrización. b) Por infusión continua Aumentar la actividad de factor VIII antes de la cirugía con una infusión en bolo inicial y seguir con una infusión continua (en UI/h/kg), ajustando la dosis de acuerdo a la eliminación o depuración) diaria del paciente y al nivel deseado de factor VIII por lo menos 7 días.

Velocidad de administración

Según los datos de estudios clínicos con pacientes en edades de 0 a 68 años, la dosis completa se administra en un tiempo medio de 5 minutos. Se debe adaptar la velocidad de administración a la respuesta de cada paciente de modo individual.

El producto se debe administrar en menos de 3 horas después de la reconstitución.

Información adicional sobre poblaciones especiales

Pacientes pediátricos

El uso de Kogenate Bayer es apropiado para pacientes pediátricos. Se han realizado estudios de seguridad y eficacia en pacientes pediátricos menores de 4 años, no tratados previamente y mínimamente tratados.

Pacientes geriátricos

Los estudios clínicos con Kogenate Bayer no han incluido cantidades suficientes de pacientes de 65 años o más, como para poder determinar si estos responden de modo distinto al de los pacientes más jóvenes. No obstante, en la experiencia clínica con Kogenate Bayer y otros productos de factor VIII no se han identificado diferencias entre los pacientes jóvenes y de edad avanzada. Al igual que cualquier otro paciente que reciba rFVIII, la selección de la dosis para un paciente de edad avanzada se debe personalizar.

Condición de venta:

Acta No. 03 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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. 2021005394 emitido mediante Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.6.6, 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 renovación de Registro Sanitario para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto V8 allegado mediante radicado No. 20201149541
- Información para prescribir V8 allegado mediante radicado No. 20201149541

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 21 de 2020, numeral 3.6.6., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que la información permite concluir que no se han presentado cambios que modifiquen el balance riesgo / beneficio del producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición:

Cada vial contiene 250 UI de Factor Antihemofílico VIII recombinante (formulado con sucrosa)

Forma farmacéutica:

Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: (Del Documento)

Tratamiento de la hemofilia a y profilaxis del sangrado.

Tratamiento profiláctico de rutina para prevenir o reducir la frecuencia de episodios de sangrado en adultos con hemofilia A.

Tratamiento profiláctico de pacientes pediátricos para reducir la frecuencia de episodios de sangrado espontáneos en la hemofilia a y disminuir considerablemente el riesgo de daño articular en comparación con el tratamiento episódico.

Kogenate® no contiene factor de von willebrand y no está indicado para tratar la enfermedad de von willebrand.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto y específicamente a las proteínas de ratón o hámster. Úsese bajo estricta vigilancia médica.

Precauciones y advertencias:

Hipersensibilidad conocida a la proteína de ratón o hámster.

Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los pacientes deberán ser informados que la posible aparición de opresión en el pecho, mareo, hipotensión leve y náuseas durante la infusión pueden ser signos iniciales de hipersensibilidad y reacción anafiláctica. De ser necesario, se deberá iniciar el tratamiento para la hipersensibilidad, incluyendo un tratamiento sintomático. Si se produjera una reacción alérgica o anafiláctica, se deberá interrumpir inmediatamente la inyección o infusión. En caso de shock, se seguirán las pautas médicas habituales para tratar el mismo.

La formación de anticuerpos neutralizantes en circulación del factor VIII puede ocurrir durante el tratamiento de pacientes con Hemofilia A. La formación de inhibidores es especialmente común en niños pequeños con hemofilia severa durante los primeros años de tratamiento o en pacientes de cualquier edad que han recibido poco tratamiento previo con FVIII. No obstante, la formación de inhibidores puede ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento de un paciente con Hemofilia A. Los pacientes tratados con cualquier preparación de Factor Antihemofílico, incluyendo rFVIII, deberán ser monitoreados cuidadosamente mediante la apropiada observación clínica y pruebas de laboratorio para determinar la presencia de inhibidores del Factor Antihemofílico (Recombinante), de acuerdo a las recomendaciones del centro de tratamiento de hemofilia del paciente. Los pacientes hemofílicos con factores de riesgo cardiovascular, pueden tener el mismo riesgo de desarrollar eventos cardiovasculares que los pacientes no hemofílicos, una vez que la coagulación ha sido normalizada con el tratamiento con FVIII.

Pueden llegar a observarse infecciones relacionadas con el catéter si la administración de Kogenate® FS Factor Antihemofílico (Recombinante) se realiza mediante dispositivos de acceso venoso central (central venous acces devices, CVAD). Estas infecciones no han sido asociadas con el producto en sí.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas al medicamento se presentan dentro de cada agrupación por frecuencia y clases de órganos o sistemas. Los eventos que aparecen en cursivas se relacionan con la experiencia posterior a la comercialización del producto.

Muy Frecuentes: $\geq 10\%$

Frecuentes: $\geq 1\%$ a $< 10\%$ ($>1/100$ a $<1/10$)

Poco frecuentes: $\geq 0.1\%$ a $< 1\%$ ($>1/1,000$ a $<1/100$)

Infrecuentes: $\geq 0.01\%$ a $< 0.1\%$ ($>1/10,000$ a $<1/1,000$)

Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Muy Frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	In-frecuentes	Desconocida
Trastornos de la sangre y el sistema linfático				
Desarrollo de Inhibidores al FVIII en PUPs/MTPs		Formación de inhibidores del factor VIII <i>(en estudios de pacientes tratados previamente (previously treated patients, PTPs))</i>		
Trastornos generales y condiciones del lugar de la administración				
	Reacción en el lugar de infusión			
				Reacción febril relacionada con la infusión
Trastornos del sistema inmunológico				
	Reacciones por hipersensibilidad relacionadas con la piel			
				Reacciones por hipersensibilidad sistémicas (incluso anafilácticas)
Trastornos del sistema nervioso				
				Disgeusia

Descripción de reacciones adversas selectas

En estudios clínicos, Kogenate Bayer se ha usado para el tratamiento de episodios de sangrado en 60 PUPs y MTPs pediátricos (estos últimos se definen como pacientes con 4 o menos días de exposición). Nueve de los 60 PUPs/MTPs (15%) tratados con Kogenate Bayer formaron inhibidores: En total, seis de los 60 (10%) tuvieron un título de más de 10 UB, y 3 de los 60 (5%) tuvieron un título inferior a 10 UB. La media de los días de exposición en el momento de detección del inhibidor en estos pacientes fue de 9 días (intervalo de 3 a 18 días). Para el tratamiento de pacientes que formaron inhibidores, consulte la Sección Dosis y método de administración.

Cuatro de los cinco pacientes que no habían llegado a 20 días de exposición al final del estudio, alcanzaron finalmente más de 20 días de exposición durante un seguimiento posterior al estudio y uno de ellos presentó un inhibidor de título bajo. El quinto paciente no pudo ser localizado para el seguimiento.

En estudios clínicos con 73 PTPs (definidos como pacientes con más de 100 días de exposición), a los que se dio seguimiento durante cuatro años, no se observó nueva formación de inhibidores.

Acta No. 03 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En estudios extensos con Kogenate Bayer posteriores al registro y en los cuales participaron más de 1000 pacientes, se observó lo siguiente: En los subgrupos de PUPs/MTPs (definidos como pacientes con menos de 20 días de exposición), menos de 11% tuvieron nueva formación de inhibidores. Menos de 0.2% de los PTPs tuvieron nueva formación de inhibidores.

Los registros disponibles, han reportado tasas de inhibidores en PUPs con Hemofilia A grave en un rango de 28 a 38% para los productos de FVIII.

Interacciones:

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se conocen interacciones con otros medicamentos.

Interacciones farmacológicas

Aparte de las interacciones conocidas del FVIII con otras proteínas coagulantes, no se ha establecido ninguna otra interacción farmacológica.

Interacciones entre medicamento y alimentos

No se han establecido interacciones con alimentos.

Interacciones entre medicamentos y otros productos a base de hierbas

No se han establecido interacciones con preparaciones herbales.

Interacciones entre medicamento y procedimientos de laboratorio

No se conocen interacciones con pruebas de laboratorio.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

La dosificación y duración de la terapia de sustitución para lograr la hemostasia se deben personalizar en función de las necesidades del paciente (peso, gravedad del trastorno de la función hemostática, lugar y magnitud/gravedad del sangrado, título de inhibidores y nivel de factor VIII que se desea).

El efecto clínico de rFVIII es el elemento más importante en la evaluación de la eficacia del tratamiento. Quizás deba administrarse más Kogenate Bayer de lo que se calcule para lograr resultados clínicos satisfactorios. Si la dosis calculada no permite alcanzar las concentraciones de factor VIII esperadas o no es posible controlar el sangrado después de administrar la dosis calculada, debe sospecharse la presencia de un inhibidor circulante en el paciente. Es necesario corroborar la presencia de este y cuantificar la concentración del inhibidor mediante un análisis de laboratorio apropiado. Cuando está presente un inhibidor, el requisito posológico de Kogenate Bayer es sumamente variable y la respuesta clínica es la única manera de determinar la dosis adecuada.

El aumento porcentual in vivo de la concentración de factor VIII se puede estimar multiplicando por 2% la dosis de Kogenate Bayer por kilogramo de peso corporal (UI/kg).

Acta No. 03 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cálculo 1:

Dosis Requerida (UI) = peso corporal (kg) x incremento deseado de factor VIII (% de lo normal) x 0,5 (UI/kg)

Cálculo 2:

Incremento esperado de factor VIII (% de lo normal) = (2%/UI/kg x UI administradas) / peso corporal (kg)

La dosis única usual es de 10-30 UI/kg de peso corporal.

La dosis necesaria para alcanzar la hemostasia depende del tipo y severidad del episodio de sangrado.

Dosis Necesaria para Alcanzar la Hemostasia

Evento Hemorrágico	Nivel de Actividad del Factor VIII en plasma terapéuticamente necesario	Dosis Necesaria para Mantener en Nivel Terapéutico en plasma
Hemorragias Menores (superficiales, sangrados iniciales, sangrados en las articulaciones)	20-40%	10-20 UI por kg Repetir la dosis si persisten las evidencias de sangrado.
Hemorragia Moderada a mayores (sangrados musculares, en la cavidad oral, hemartrosis definidas, traumatismos conocidos)	30-60%	15-30 UI por kg Repetir una dosis en 12 a 24 horas si es necesario.
Cirugía (Procedimientos quirúrgicos menores)		
Hemorragia mayor o posiblemente mortal (hemorragias intracraneales, intraabdominales o intratorácicas, sangrado gastro-intestinal, sangrado del sistema nervioso central, sangrado de los espacios retrofaringeo o retroperitoneales o en la vaina del músculo psoasiliaco)	80-100%	Dosis inicial 40-50 UI por kg Repetir la dosis de 20-25 UI por kg cada 8 a 12 horas
Fracturas		
Traumatismo en la Cabeza		

Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cirugía (procedimientos quirúrgicos mayores)	~100%	a) Por infusión en bolo Dosis preoperatoria 50 UI/kg. Verificar actividad ~100% antes de la cirugía. Repetir si es necesario luego de 6 a 12 horas
		iniciamente y por 10 a 14 días hasta completar la cicatrización. b) Por infusión continua Aumentar la actividad de factor VIII antes de la cirugía con una infusión en bolo inicial y seguir con una infusión continua (en UI/h/kg), ajustando la dosis de acuerdo a la eliminación o depuración) diaria del paciente y al nivel deseado de factor VIII por lo menos 7 días.

Velocidad de administración

Según los datos de estudios clínicos con pacientes en edades de 0 a 68 años, la dosis completa se administra en un tiempo medio de 5 minutos. Se debe adaptar la velocidad de administración a la respuesta de cada paciente de modo individual.

El producto se debe administrar en menos de 3 horas después de la reconstitución.

Información adicional sobre poblaciones especiales

Pacientes pediátricos

El uso de Kogenate Bayer es apropiado para pacientes pediátricos. Se han realizado estudios de seguridad y eficacia en pacientes pediátricos menores de 4 años, no tratados previamente y mínimamente tratados.

Pacientes geriátricos

Los estudios clínicos con Kogenate Bayer no han incluido cantidades suficientes de pacientes de 65 años o más, como para poder determinar si estos responden de modo distinto al de los pacientes más jóvenes. No obstante, en la experiencia clínica con Kogenate Bayer y otros productos de factor VIII no se han identificado diferencias entre los pacientes jóvenes y de edad avanzada. Al igual que cualquier otro paciente que reciba rFVIII, la selección de la dosis para un paciente de edad avanzada se debe personalizar.

Condición de venta:

Acta No. 03 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**Venta con fórmula médica
Uso institucional**

Norma farmacológica: 17.5.0.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto V8 y la información para prescribir V8 allegados mediante radicado No. 20201149541.

En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 4.0 se considera que:

- **Los datos y documentación entregada por el titular dan respuesta a lo solicitado en el concepto previo emitido por el grupo de farmacovigilancia del Invima. De ser aprobada su comercialización, se solicita informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.**

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

3.6.5 KOGENATE® FS 500 UI FACTOR ANTIHEMOFILICO RECOMBINANTE FORMULADO CON SUCROSA

Expediente : 19947689
Radicado : 20201151474 / 20201153263 / 20211158163
Fecha : 09/08/2021
Interesado : Bayer S.A.

Composición:

Cada vial contiene 500 UI de Factor Antihemofílico Recombinante (formulado con sucrosa)

Forma farmacéutica:

Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: (Del Documento)

Tratamiento de la hemofilia a y profilaxis del sangrado.
Tratamiento profiláctico de rutina para prevenir o reducir la frecuencia de episodios de sangrado en adultos con hemofilia A.

Tratamiento profiláctico de pacientes pediátricos para reducir la frecuencia de episodios de sangrado espontáneos en la hemofilia a y disminuir considerablemente el riesgo de daño articular en comparación con el tratamiento episódico.

Kogenate® no contiene factor de von willebrand y no está indicado para tratar la enfermedad de von willebrand.

Acta No. 03 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto y específicamente a las proteínas de ratón o hámster. Úsese bajo estricta vigilancia médica.

Precauciones y advertencias:

Hipersensibilidad conocida a la proteína de ratón o hámster.

Los pacientes deberán ser informados que la posible aparición de opresión en el pecho, mareo, hipotensión leve y náuseas durante la infusión pueden ser signos iniciales de hipersensibilidad y reacción anafiláctica. De ser necesario, se deberá iniciar el tratamiento para la hipersensibilidad, incluyendo un tratamiento sintomático. Si se produjera una reacción alérgica o anafiláctica, se deberá interrumpir inmediatamente la inyección o infusión. En caso de shock, se seguirán las pautas médicas habituales para tratar el mismo. La formación de anticuerpos neutralizantes en circulación del factor VIII puede ocurrir durante el tratamiento de pacientes con Hemofilia A. La formación de inhibidores es especialmente común en niños pequeños con hemofilia severa durante los primeros años de tratamiento o en pacientes de cualquier edad que han recibido poco tratamiento previo con FVIII. No obstante, la formación de inhibidores puede ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento de un paciente con Hemofilia A. Los pacientes tratados con cualquier preparación de Factor Antihemofílico, incluyendo rFVIII, deberán ser monitoreados cuidadosamente mediante la apropiada observación clínica y pruebas de laboratorio para determinar la presencia de inhibidores del Factor Antihemofílico (Recombinante), de acuerdo a las recomendaciones del centro de tratamiento de hemofilia del paciente. Los pacientes hemofílicos con factores de riesgo cardiovascular, pueden tener el mismo riesgo de desarrollar eventos cardiovasculares que los pacientes no hemofílicos, una vez que la coagulación ha sido normalizada con el tratamiento con FVIII.

Pueden llegar a observarse infecciones relacionadas con el catéter si la administración de Kogenate® FS Factor Antihemofílico (Recombinante) se realiza mediante dispositivos de acceso venoso central (central venous acces devices, CVAD). Estas infecciones no han sido asociadas con el producto en sí.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas al medicamento se presentan dentro de cada agrupación por frecuencia y clases de órganos o sistemas. Los eventos que aparecen en cursivas se relacionan con la experiencia posterior a la comercialización del producto.

Muy Frecuentes: $\geq 10\%$

Frecuentes: $\geq 1\%$ a $< 10\%$ ($>1/100$ a $<1/10$)

Poco frecuentes: $\geq 0.1\%$ a $< 1\%$ ($>1/1,000$ a $<1/100$)

Infrecuentes: $\geq 0.01\%$ a $< 0.1\%$ ($>1/10,000$ a $<1/1,000$)

Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Muy Frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	In-frecuentes	Desconocida
Trastornos de la sangre y el sistema linfático				
Desarrollo de Inhibidores al FVIII en PUPs/MTPs		Formación de inhibidores del factor VIII <i>(en estudios de pacientes tratados previamente (previously treated patients, PTPs))</i>		
Trastornos generales y condiciones del lugar de la administración				
	Reacción en el lugar de infusión			
				Reacción febril relacionada con la infusión
Trastornos del sistema inmunológico				
	Reacciones por hipersensibilidad relacionadas con la piel			
				Reacciones por hipersensibilidad sistémicas (incluso anafilácticas)
Trastornos del sistema nervioso				
				Disgeusia

Descripción de reacciones adversas selectas

En estudios clínicos, Kogenate Bayer se ha usado para el tratamiento de episodios de sangrado en 60 PUPs y MTPs pediátricos (estos últimos se definen como pacientes con 4 o menos días de exposición). Nueve de los 60 PUPs/MTPs (15%) tratados con Kogenate Bayer formaron inhibidores: En total, seis de los 60 (10%) tuvieron un título de más de 10 UB, y 3 de los 60 (5%) tuvieron un título inferior a 10 UB. La media de los días de exposición en el momento de detección del inhibidor en estos pacientes fue de 9 días (intervalo de 3 a 18 días). Para el tratamiento de pacientes que formaron inhibidores, consulte la Sección Dosis y método de administración.

Cuatro de los cinco pacientes que no habían llegado a 20 días de exposición al final del estudio, alcanzaron finalmente más de 20 días de exposición durante un seguimiento posterior al estudio y uno de ellos presentó un inhibidor de título bajo. El quinto paciente no pudo ser localizado para el seguimiento.

En estudios clínicos con 73 PTPs (definidos como pacientes con más de 100 días de exposición), a los que se dio seguimiento durante cuatro años, no se observó nueva formación de inhibidores.

Acta No. 03 de 2022 SEMNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En estudios extensos con Kogenate Bayer posteriores al registro y en los cuales participaron más de 1000 pacientes, se observó lo siguiente: En los subgrupos de PUPs/MTPs (definidos como pacientes con menos de 20 días de exposición), menos de 11% tuvieron nueva formación de inhibidores. Menos de 0.2% de los PTPs tuvieron nueva formación de inhibidores.

Los registros disponibles, han reportado tasas de inhibidores en PUPs con Hemofilia A grave en un rango de 28 a 38% para los productos de FVIII.

Interacciones:

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se conocen interacciones con otros medicamentos.

Interacciones farmacológicas

Aparte de las interacciones conocidas del FVIII con otras proteínas coagulantes, no se ha establecido ninguna otra interacción farmacológica.

Interacciones entre medicamento y alimentos

No se han establecido interacciones con alimentos.

Interacciones entre medicamentos y otros productos a base de hierbas

No se han establecido interacciones con preparaciones herbales.

Interacciones entre medicamento y procedimientos de laboratorio

No se conocen interacciones con pruebas de laboratorio.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

La dosificación y duración de la terapia de sustitución para lograr la hemostasia se deben personalizar en función de las necesidades del paciente (peso, gravedad del trastorno de la función hemostática, lugar y magnitud/gravedad del sangrado, título de inhibidores y nivel de factor VIII que se desea).

El efecto clínico de rFVIII es el elemento más importante en la evaluación de la eficacia del tratamiento. Quizás deba administrarse más Kogenate Bayer de lo que se calcule para lograr resultados clínicos satisfactorios. Si la dosis calculada no permite alcanzar las concentraciones de factor VIII esperadas o no es posible controlar el sangrado después de administrar la dosis calculada, debe sospecharse la presencia de un inhibidor circulante en el paciente. Es necesario corroborar la presencia de este y cuantificar la concentración del inhibidor mediante un análisis de laboratorio apropiado. Cuando está presente un inhibidor, el requisito posológico de Kogenate Bayer es sumamente variable y la respuesta clínica es la única manera de determinar la dosis adecuada.

El aumento porcentual in vivo de la concentración de factor VIII se puede estimar multiplicando por 2% la dosis de Kogenate Bayer por kilogramo de peso corporal (UI/kg).

Cálculo 1:

Acta No. 03 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Dosis Requerida (UI) = peso corporal (kg) x incremento deseado de factor VIII (% de lo normal) x 0,5 (UI/kg)

Cálculo 2:

Incremento esperado de factor VIII (% de lo normal) = (2%/UI/kg x UI administradas) / peso corporal (kg)

La dosis única usual es de 10-30 UI/kg de peso corporal.

La dosis necesaria para alcanzar la hemostasia depende del tipo y severidad del episodio de sangrado.

Dosis Necesaria para Alcanzar la Hemostasia

Evento Hemorrágico	Nivel de Actividad del Factor VIII en plasma terapéuticamente necesario	Dosis Necesaria para Mantener en Nivel Terapéutico en plasma
Hemorragias Menores (superficiales, sangrados iniciales, sangrados en las articulaciones)	20-40%	10-20 UI por kg Repetir la dosis si persisten las evidencias de sangrado.
Hemorragia Moderada a mayores (sangrados musculares, en la cavidad oral, hemartrosis definidas, traumatismos conocidos)	30-60%	15-30 UI por kg Repetir una dosis en 12 a 24 horas si es necesario.
Cirugía (Procedimientos quirúrgicos menores)		
Hemorragia mayor o posiblemente mortal (hemorragias intracraneales, intraabdominales o intratorácicas, sangrado gastro-intestinal, sangrado del sistema nervioso central, sangrado de los espacios retrofaringeo o retroperitoneales o en la vaina del músculo psoasiliaco)	80-100%	Dosis inicial 40-50 UI por kg Repetir la dosis de 20-25 UI por kg cada 8 a 12 horas
Fracturas		
Traumatismo en la Cabeza		

Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cirugía (procedimientos quirúrgicos mayores)	~100%	a) Por infusión en bolo Dosis preoperatoria 50 UI/kg. Verificar actividad ~100% antes de la cirugía. Repetir si es necesario luego de 6 a 12 horas
		iniciamente y por 10 a 14 días hasta completar la cicatrización. b) Por infusión continua Aumentar la actividad de factor VIII antes de la cirugía con una infusión en bolo inicial y seguir con una infusión continua (en UI/h/kg), ajustando la dosis de acuerdo a la eliminación o depuración) diaria del paciente y al nivel deseado de factor VIII por lo menos 7 días.

Velocidad de administración

Según los datos de estudios clínicos con pacientes en edades de 0 a 68 años, la dosis completa se administra en un tiempo medio de 5 minutos. Se debe adaptar la velocidad de administración a la respuesta de cada paciente de modo individual.

El producto se debe administrar en menos de 3 horas después de la reconstitución.

Información adicional sobre poblaciones especiales

Pacientes pediátricos

El uso de Kogenate Bayer es apropiado para pacientes pediátricos. Se han realizado estudios de seguridad y eficacia en pacientes pediátricos menores de 4 años, no tratados previamente y mínimamente tratados.

Pacientes geriátricos

Los estudios clínicos con Kogenate Bayer no han incluido cantidades suficientes de pacientes de 65 años o más, como para poder determinar si estos responden de modo distinto al de los pacientes más jóvenes. No obstante, en la experiencia clínica con Kogenate Bayer y otros productos de factor VIII no se han identificado diferencias entre los pacientes jóvenes y de edad avanzada. Al igual que cualquier otro paciente que reciba rFVIII, la selección de la dosis para un paciente de edad avanzada se debe personalizar.

Condición de venta:

Acta No. 03 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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. 2021008327 emitido mediante Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.6.3, 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 renovación de Registro Sanitario para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto V8 allegado mediante radicado No. 20201151474
- Información para prescribir V8 allegado mediante radicado No. 20201151474

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 24 de 2020, numeral 3.6.3., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que la información permite concluir que no se han presentado cambios que modifiquen el balance riesgo / beneficio del producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición:

Cada vial contiene 500 UI de Factor Antihemofílico Recombinante (formulado con sucrosa)

Forma farmacéutica:

Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: (Del Documento)

Tratamiento de la hemofilia a y profilaxis del sangrado.

Tratamiento profiláctico de rutina para prevenir o reducir la frecuencia de episodios de sangrado en adultos con hemofilia A.

Tratamiento profiláctico de pacientes pediátricos para reducir la frecuencia de episodios de sangrado espontáneos en la hemofilia a y disminuir considerablemente el riesgo de daño articular en comparación con el tratamiento episódico.

Kogenate® no contiene factor de von willebrand y no está indicado para tratar la enfermedad de von willebrand.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto y específicamente a las proteínas de ratón o hámster. Úsese bajo estricta vigilancia médica.

Precauciones y advertencias:

Hipersensibilidad conocida a la proteína de ratón o hámster.

Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los pacientes deberán ser informados que la posible aparición de opresión en el pecho, mareo, hipotensión leve y náuseas durante la infusión pueden ser signos iniciales de hipersensibilidad y reacción anafiláctica. De ser necesario, se deberá iniciar el tratamiento para la hipersensibilidad, incluyendo un tratamiento sintomático. Si se produjera una reacción alérgica o anafiláctica, se deberá interrumpir inmediatamente la inyección o infusión. En caso de shock, se seguirán las pautas médicas habituales para tratar el mismo.

La formación de anticuerpos neutralizantes en circulación del factor VIII puede ocurrir durante el tratamiento de pacientes con Hemofilia A. La formación de inhibidores es especialmente común en niños pequeños con hemofilia severa durante los primeros años de tratamiento o en pacientes de cualquier edad que han recibido poco tratamiento previo con FVIII. No obstante, la formación de inhibidores puede ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento de un paciente con Hemofilia A. Los pacientes tratados con cualquier preparación de Factor Antihemofílico, incluyendo rFVIII, deberán ser monitoreados con cuidado y atención mediante la apropiada observación clínica y pruebas de laboratorio para determinar la presencia de inhibidores del Factor Antihemofílico (Recombinante), de acuerdo a las recomendaciones del centro de tratamiento de hemofilia del paciente. Los pacientes hemofílicos con factores de riesgo cardiovascular pueden tener el mismo riesgo de desarrollar eventos cardiovasculares que los pacientes no hemofílicos, una vez que la coagulación ha sido normalizada con el tratamiento con FVIII.

Pueden llegar a observarse infecciones relacionadas con el catéter si la administración de Kogenate® FS Factor Antihemofílico (Recombinante) se realiza mediante dispositivos de acceso venoso central (central venous access devices, CVAD). Estas infecciones no han sido asociadas con el producto en sí.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas al medicamento se presentan dentro de cada agrupación por frecuencia y clases de órganos o sistemas. Los eventos que aparecen en cursivas se relacionan con la experiencia posterior a la comercialización del producto.

Muy Frecuentes: $\geq 10\%$

Frecuentes: $\geq 1\%$ a $< 10\%$ ($>1/100$ a $<1/10$)

Poco frecuentes: $\geq 0.1\%$ a $< 1\%$ ($>1/1,000$ a $<1/100$)

Infrecuentes: $\geq 0.01\%$ a $< 0.1\%$ ($>1/10,000$ a $<1/1,000$)

Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Muy Frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	In-frecuentes	Desconocida
Trastornos de la sangre y el sistema linfático				
Desarrollo de Inhibidores al FVIII en PUPs/MTPs		Formación de inhibidores del factor VIII <i>(en estudios de pacientes tratados previamente (previously treated patients, PTPs))</i>		
Trastornos generales y condiciones del lugar de la administración				
	Reacción en el lugar de infusión			
				Reacción febril relacionada con la infusión
Trastornos del sistema inmunológico				
	Reacciones por hipersensibilidad relacionadas con la piel			
				Reacciones por hipersensibilidad sistémicas (incluso anafilácticas)
Trastornos del sistema nervioso				
				Disgeusia

Descripción de reacciones adversas selectas

En estudios clínicos, Kogenate Bayer se ha usado para el tratamiento de episodios de sangrado en 60 PUPs y MTPs pediátricos (estos últimos se definen como pacientes con 4 o menos días de exposición). Nueve de los 60 PUPs/MTPs (15%) tratados con Kogenate Bayer formaron inhibidores: En total, seis de los 60 (10%) tuvieron un título de más de 10 UB, y 3 de los 60 (5%) tuvieron un título inferior a 10 UB. La media de los días de exposición en el momento de detección del inhibidor en estos pacientes fue de 9 días (intervalo de 3 a 18 días). Para el tratamiento de pacientes que formaron inhibidores, consulte la Sección Dosis y método de administración.

Cuatro de los cinco pacientes que no habían llegado a 20 días de exposición al final del estudio, alcanzaron finalmente más de 20 días de exposición durante un seguimiento posterior al estudio y uno de ellos presentó un inhibidor de título bajo. El quinto paciente no pudo ser localizado para el seguimiento.

En estudios clínicos con 73 PTPs (definidos como pacientes con más de 100 días de exposición), a los que se dio seguimiento durante cuatro años, no se observó nueva formación de inhibidores.

Acta No. 03 de 2022 SEMNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En estudios extensos con Kogenate Bayer posteriores al registro y en los cuales participaron más de 1000 pacientes, se observó lo siguiente: En los subgrupos de PUPs/MTPs (definidos como pacientes con menos de 20 días de exposición), menos de 11% tuvieron nueva formación de inhibidores. Menos de 0.2% de los PTPs tuvieron nueva formación de inhibidores.

Los registros disponibles, han reportado tasas de inhibidores en PUPs con Hemofilia A grave en un rango de 28 a 38% para los productos de FVIII.

Interacciones:

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se conocen interacciones con otros medicamentos.

Interacciones farmacológicas

Aparte de las interacciones conocidas del FVIII con otras proteínas coagulantes, no se ha establecido ninguna otra interacción farmacológica.

Interacciones entre medicamento y alimentos

No se han establecido interacciones con alimentos.

Interacciones entre medicamentos y otros productos a base de hierbas

No se han establecido interacciones con preparaciones herbales.

Interacciones entre medicamento y procedimientos de laboratorio

No se conocen interacciones con pruebas de laboratorio.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

La dosificación y duración de la terapia de sustitución para lograr la hemostasia se deben personalizar en función de las necesidades del paciente (peso, gravedad del trastorno de la función hemostática, lugar y magnitud/gravedad del sangrado, título de inhibidores y nivel de factor VIII que se desea).

El efecto clínico de rFVIII es el elemento más importante en la evaluación de la eficacia del tratamiento. Quizás deba administrarse más Kogenate Bayer de lo que se calcule para lograr resultados clínicos satisfactorios. Si la dosis calculada no permite alcanzar las concentraciones de factor VIII esperadas o no es posible controlar el sangrado después de administrar la dosis calculada, debe sospecharse la presencia de un inhibidor circulante en el paciente. Es necesario corroborar la presencia de este y cuantificar la concentración del inhibidor mediante un análisis de laboratorio apropiado. Cuando está presente un inhibidor, el requisito posológico de Kogenate Bayer es sumamente variable y la respuesta clínica es la única manera de determinar la dosis adecuada.

El aumento porcentual in vivo de la concentración de factor VIII se puede estimar multiplicando por 2% la dosis de Kogenate Bayer por kilogramo de peso corporal (UI/kg).

Acta No. 03 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cálculo 1:

Dosis Requerida (UI) = peso corporal (kg) x incremento deseado de factor VIII (% de lo normal) x 0,5 (UI/kg)

Cálculo 2:

Incremento esperado de factor VIII (% de lo normal) = (2%/UI/kg x UI administradas) / peso corporal (kg)

La dosis única usual es de 10-30 UI/kg de peso corporal.

La dosis necesaria para alcanzar la hemostasia depende del tipo y severidad del episodio de sangrado.

Dosis Necesaria para Alcanzar la Hemostasia

Evento Hemorrágico	Nivel de Actividad del Factor VIII en plasma terapéuticamente necesario	Dosis Necesaria para Mantener en Nivel Terapéutico en plasma
Hemorragias Menores (superficiales, sangrados iniciales, sangrados en las articulaciones)	20-40%	10-20 UI por kg Repetir la dosis si persisten las evidencias de sangrado.
Hemorragia Moderada a mayores (sangrados musculares, en la cavidad oral, hemartrosis definidas, traumatismos conocidos)	30-60%	15-30 UI por kg Repetir una dosis en 12 a 24 horas si es necesario.
Cirugía (Procedimientos quirúrgicos menores)		
Hemorragia mayor o posiblemente mortal (hemorragias intracraneales, intraabdominales o intratorácicas, sangrado gastro-intestinal, sangrado del sistema nervioso central, sangrado de los espacios retrofaringeo o retroperitoneales o en la vaina del músculo psoasiliaco)	80-100%	Dosis inicial 40-50 UI por kg Repetir la dosis de 20-25 UI por kg cada 8 a 12 horas
Fracturas		
Traumatismo en la Cabeza		

Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cirugía (procedimientos quirúrgicos mayores)	~100%	a) Por infusión en bolo Dosis preoperatoria 50 UI/kg. Verificar actividad ~100% antes de la cirugía. Repetir si es necesario luego de 6 a 12 horas
		inicialmente y por 10 a 14 días hasta completar la cicatrización. b) Por infusión continua Aumentar la actividad de factor VIII antes de la cirugía con una infusión en bolo inicial y seguir con una infusión continua (en UI/h/kg), ajustando la dosis de acuerdo a la eliminación o depuración) diaria del paciente y al nivel deseado de factor VIII por lo menos 7 días.

Velocidad de administración

Según los datos de estudios clínicos con pacientes en edades de 0 a 68 años, la dosis completa se administra en un tiempo medio de 5 minutos. Se debe adaptar la velocidad de administración a la respuesta de cada paciente de modo individual.

El producto se debe administrar en menos de 3 horas después de la reconstitución.

Información adicional sobre poblaciones especiales

Pacientes pediátricos

El uso de Kogenate Bayer es apropiado para pacientes pediátricos. Se han realizado estudios de seguridad y eficacia en pacientes pediátricos menores de 4 años, no tratados previamente y mínimamente tratados.

Pacientes geriátricos

Los estudios clínicos con Kogenate Bayer no han incluido cantidades suficientes de pacientes de 65 años o más, como para poder determinar si estos responden de modo distinto al de los pacientes más jóvenes. No obstante, en la experiencia clínica con Kogenate Bayer y otros productos de factor VIII no se han identificado diferencias entre los pacientes jóvenes y de edad avanzada. Al igual que cualquier otro paciente que reciba rFVIII, la selección de la dosis para un paciente de edad avanzada se debe personalizar.

Condición de venta:

Acta No. 03 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**Venta con fórmula médica
Uso institucional**

Norma farmacológica: 17.5.0.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto V8 y la información para prescribir V8 allegados mediante radicado No. 20201151474.

En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 4.0 se considera que:

- **Los datos y documentación entregada por el titular dan respuesta a lo solicitado en el concepto previo emitido por el grupo de farmacovigilancia del Invima. De ser aprobada su comercialización, se solicita informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.**

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

3.6.6 KOGENATE® FS 1000 UI FACTOR ANTIHEMOFILICO RECOMBINANTE FORMULADO CON SUCROSA

Expediente : 19947690
Radicado : 20201149824 / 20201153259 / 20211147321
Fecha : 27/07/2021
Interesado : Bayer S.A.

Composición:

Cada vial contiene 1000 UI de Factor Antihemofílico Recombinante (formulado con sucrosa)

Forma farmacéutica:

Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: (Del Documento)

Tratamiento de la hemofilia a y profilaxis del sangrado.

Tratamiento profiláctico de rutina para prevenir o reducir la frecuencia de episodios de sangrado en adultos con hemofilia A.

Tratamiento profiláctico de pacientes pediátricos para reducir la frecuencia de episodios de sangrado espontáneos en la hemofilia a y disminuir considerablemente el riesgo de daño articular en comparación con el tratamiento episódico.

Kogenate® no contiene factor de von willebrand y no está indicado para tratar la enfermedad de von willebrand.

Acta No. 03 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto y específicamente a las proteínas de ratón o hámster. Úsese bajo estricta vigilancia médica.

Precauciones y advertencias:

Hipersensibilidad conocida a la proteína de ratón o hámster.

Los pacientes deberán ser informados que la posible aparición de opresión en el pecho, mareo, hipotensión leve y náuseas durante la infusión pueden ser signos iniciales de hipersensibilidad y reacción anafiláctica. De ser necesario, se deberá iniciar el tratamiento para la hipersensibilidad, incluyendo un tratamiento sintomático. Si se produjera una reacción alérgica o anafiláctica, se deberá interrumpir inmediatamente la inyección o infusión. En caso de shock, se seguirán las pautas médicas habituales para tratar el mismo. La formación de anticuerpos neutralizantes en circulación del factor VIII puede ocurrir durante el tratamiento de pacientes con Hemofilia A. La formación de inhibidores es especialmente común en niños pequeños con hemofilia severa durante los primeros años de tratamiento o en pacientes de cualquier edad que han recibido poco tratamiento previo con FVIII. No obstante, la formación de inhibidores puede ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento de un paciente con Hemofilia A. Los pacientes tratados con cualquier preparación de Factor Antihemofílico, incluyendo rFVIII, deberán ser monitoreados cuidadosamente mediante la apropiada observación clínica y pruebas de laboratorio para determinar la presencia de inhibidores del Factor Antihemofílico (Recombinante), de acuerdo a las recomendaciones del centro de tratamiento de hemofilia del paciente. Los pacientes hemofílicos con factores de riesgo cardiovascular, pueden tener el mismo riesgo de desarrollar eventos cardiovasculares que los pacientes no hemofílicos, una vez que la coagulación ha sido normalizada con el tratamiento con FVIII.

Pueden llegar a observarse infecciones relacionadas con el catéter si la administración de Kogenate® FS Factor Antihemofílico (Recombinante) se realiza mediante dispositivos de acceso venoso central (central venous acces devices, CVAD). Estas infecciones no han sido asociadas con el producto en sí.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas al medicamento se presentan dentro de cada agrupación por frecuencia y clases de órganos o sistemas. Los eventos que aparecen en cursivas se relacionan con la experiencia posterior a la comercialización del producto.

Muy Frecuentes: $\geq 10\%$

Frecuentes: $\geq 1\%$ a $< 10\%$ ($>1/100$ a $<1/10$)

Poco frecuentes: $\geq 0.1\%$ a $< 1\%$ ($>1/1,000$ a $<1/100$)

Infrecuentes: $\geq 0.01\%$ a $< 0.1\%$ ($>1/10,000$ a $<1/1,000$)

Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Muy Frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	In-frecuentes	Desconocida
Trastornos de la sangre y el sistema linfático				
Desarrollo de Inhibidores al FVIII en PUPs/MTPs		Formación de inhibidores del factor VIII <i>(en estudios de pacientes tratados previamente (previously treated patients, PTPs))</i>		
Trastornos generales y condiciones del lugar de la administración				
	Reacción en el lugar de infusión			
				Reacción febril relacionada con la infusión
Trastornos del sistema inmunológico				
	Reacciones por hipersensibilidad relacionadas con la piel			
				Reacciones por hipersensibilidad sistémicas (incluso anafilácticas)
Trastornos del sistema nervioso				
				Disgeusia

Descripción de reacciones adversas selectas

En estudios clínicos, Kogenate Bayer se ha usado para el tratamiento de episodios de sangrado en 60 PUPs y MTPs pediátricos (estos últimos se definen como pacientes con 4 o menos días de exposición). Nueve de los 60 PUPs/MTPs (15%) tratados con Kogenate Bayer formaron inhibidores: En total, seis de los 60 (10%) tuvieron un título de más de 10 UB, y 3 de los 60 (5%) tuvieron un título inferior a 10 UB. La media de los días de exposición en el momento de detección del inhibidor en estos pacientes fue de 9 días (intervalo de 3 a 18 días). Para el tratamiento de pacientes que formaron inhibidores, consulte la Sección Dosis y método de administración.

Cuatro de los cinco pacientes que no habían llegado a 20 días de exposición al final del estudio, alcanzaron finalmente más de 20 días de exposición durante un seguimiento posterior al estudio y uno de ellos presentó un inhibidor de título bajo. El quinto paciente no pudo ser localizado para el seguimiento.

En estudios clínicos con 73 PTPs (definidos como pacientes con más de 100 días de exposición), a los que se dio seguimiento durante cuatro años, no se observó nueva formación de inhibidores.

Acta No. 03 de 2022 SEMNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En estudios extensos con Kogenate Bayer posteriores al registro y en los cuales participaron más de 1000 pacientes, se observó lo siguiente: En los subgrupos de PUPs/MTPs (definidos como pacientes con menos de 20 días de exposición), menos de 11% tuvieron nueva formación de inhibidores. Menos de 0.2% de los PTPs tuvieron nueva formación de inhibidores.

Los registros disponibles, han reportado tasas de inhibidores en PUPs con Hemofilia A grave en un rango de 28 a 38% para los productos de FVIII.

Interacciones:

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se conocen interacciones con otros medicamentos.

Interacciones farmacológicas

Aparte de las interacciones conocidas del FVIII con otras proteínas coagulantes, no se ha establecido ninguna otra interacción farmacológica.

Interacciones entre medicamento y alimentos

No se han establecido interacciones con alimentos.

Interacciones entre medicamentos y otros productos a base de hierbas

No se han establecido interacciones con preparaciones herbales.

Interacciones entre medicamento y procedimientos de laboratorio

No se conocen interacciones con pruebas de laboratorio.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

La dosificación y duración de la terapia de sustitución para lograr la hemostasia se deben personalizar en función de las necesidades del paciente (peso, gravedad del trastorno de la función hemostática, lugar y magnitud/gravedad del sangrado, título de inhibidores y nivel de factor VIII que se desea).

El efecto clínico de rFVIII es el elemento más importante en la evaluación de la eficacia del tratamiento. Quizás deba administrarse más Kogenate Bayer de lo que se calcule para lograr resultados clínicos satisfactorios. Si la dosis calculada no permite alcanzar las concentraciones de factor VIII esperadas o no es posible controlar el sangrado después de administrar la dosis calculada, debe sospecharse la presencia de un inhibidor circulante en el paciente. Es necesario corroborar la presencia de este y cuantificar la concentración del inhibidor mediante un análisis de laboratorio apropiado. Cuando está presente un inhibidor, el requisito posológico de Kogenate Bayer es sumamente variable y la respuesta clínica es la única manera de determinar la dosis adecuada.

El aumento porcentual in vivo de la concentración de factor VIII se puede estimar multiplicando por 2% la dosis de Kogenate Bayer por kilogramo de peso corporal (UI/kg).

Cálculo 1:

Acta No. 03 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Dosis Requerida (UI) = peso corporal (kg) x incremento deseado de factor VIII (% de lo normal) x 0,5 (UI/kg)

Cálculo 2:

Incremento esperado de factor VIII (% de lo normal) = (2%/UI/kg x UI administradas) / peso corporal (kg)

La dosis única usual es de 10-30 UI/kg de peso corporal.

La dosis necesaria para alcanzar la hemostasia depende del tipo y severidad del episodio de sangrado.

Dosis Necesaria para Alcanzar la Hemostasia

Evento Hemorrágico	Nivel de Actividad del Factor VIII en plasma terapéuticamente necesario	Dosis Necesaria para Mantener en Nivel Terapéutico en plasma
Hemorragias Menores (superficiales, sangrados iniciales, sangrados en las articulaciones)	20-40%	10-20 UI por kg Repetir la dosis si persisten las evidencias de sangrado.
Hemorragia Moderada a mayores (sangrados musculares, en la cavidad oral, hemartrosis definidas, traumatismos conocidos)	30-60%	15-30 UI por kg Repetir una dosis en 12 a 24 horas si es necesario.
Cirugía (Procedimientos quirúrgicos menores)		
Hemorragia mayor o posiblemente mortal (hemorragias intracraneales, intraabdominales o intratorácicas, sangrado gastro-intestinal, sangrado del sistema nervioso central, sangrado de los espacios retrofaringeo o retroperitoneales o en la vaina del músculo psoasiliaco)	80-100%	Dosis inicial 40-50 UI por kg Repetir la dosis de 20-25 UI por kg cada 8 a 12 horas
Fracturas		
Traumatismo en la Cabeza		

Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cirugía (procedimientos quirúrgicos mayores)	~ 100%	a) Por infusión en bolo Dosis preoperatoria 50 UI/kg. Verificar actividad ~100% antes de la cirugía. Repetir si es necesario luego de 6 a 12 horas
		iniciamente y por 10 a 14 días hasta completar la cicatrización. b) Por infusión continua Aumentar la actividad de factor VIII antes de la cirugía con una infusión en bolo inicial y seguir con una infusión continua (en UI/h/kg), ajustando la dosis de acuerdo a la eliminación o depuración) diaria del paciente y al nivel deseado de factor VIII por lo menos 7 días.

Velocidad de administración

Según los datos de estudios clínicos con pacientes en edades de 0 a 68 años, la dosis completa se administra en un tiempo medio de 5 minutos. Se debe adaptar la velocidad de administración a la respuesta de cada paciente de modo individual.

El producto se debe administrar en menos de 3 horas después de la reconstitución.

Información adicional sobre poblaciones especiales

Pacientes pediátricos

El uso de Kogenate Bayer es apropiado para pacientes pediátricos. Se han realizado estudios de seguridad y eficacia en pacientes pediátricos menores de 4 años, no tratados previamente y mínimamente tratados.

Pacientes geriátricos

Los estudios clínicos con Kogenate Bayer no han incluido cantidades suficientes de pacientes de 65 años o más, como para poder determinar si estos responden de modo distinto al de los pacientes más jóvenes. No obstante, en la experiencia clínica con Kogenate Bayer y otros productos de factor VIII no se han identificado diferencias entre los pacientes jóvenes y de edad avanzada. Al igual que cualquier otro paciente que reciba rFVIII, la selección de la dosis para un paciente de edad avanzada se debe personalizar.

Condición de venta:

Acta No. 03 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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. 2021005396 emitido mediante Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.6.7, 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 renovación de Registro Sanitario para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto V8 allegado mediante radicado No. 20201149824
- Información para prescribir V8 allegado mediante radicado No. 20201149824

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 24 de 2020, numeral 3.6.7., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que la información permite concluir que no se han presentado cambios que modifiquen el balance riesgo / beneficio del producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición:

Cada vial contiene 1000 UI de Factor Antihemofílico Recombinante (formulado con sucrosa)

Forma farmacéutica:

Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: (Del Documento)

Tratamiento de la hemofilia a y profilaxis del sangrado.

Tratamiento profiláctico de rutina para prevenir o reducir la frecuencia de episodios de sangrado en adultos con hemofilia A.

Tratamiento profiláctico de pacientes pediátricos para reducir la frecuencia de episodios de sangrado espontáneos en la hemofilia a y disminuir considerablemente el riesgo de daño articular en comparación con el tratamiento episódico.

Kogenate® no contiene factor de von willebrand y no está indicado para tratar la enfermedad de von willebrand.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto y específicamente a las proteínas de ratón o hámster. Úsese bajo estricta vigilancia médica.

Precauciones y advertencias:

Hipersensibilidad conocida a la proteína de ratón o hámster.

Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los pacientes deberán ser informados que la posible aparición de opresión en el pecho, mareo, hipotensión leve y náuseas durante la infusión pueden ser signos iniciales de hipersensibilidad y reacción anafiláctica. De ser necesario, se deberá iniciar el tratamiento para la hipersensibilidad, incluyendo un tratamiento sintomático. Si se produjera una reacción alérgica o anafiláctica, se deberá interrumpir inmediatamente la inyección o infusión. En caso de shock, se seguirán las pautas médicas habituales para tratar el mismo.

La formación de anticuerpos neutralizantes en circulación del factor VIII puede ocurrir durante el tratamiento de pacientes con Hemofilia A. La formación de inhibidores es especialmente común en niños pequeños con hemofilia severa durante los primeros años de tratamiento o en pacientes de cualquier edad que han recibido poco tratamiento previo con FVIII. No obstante, la formación de inhibidores puede ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento de un paciente con Hemofilia A. Los pacientes tratados con cualquier preparación de Factor Antihemofílico, incluyendo rFVIII, deberán ser monitoreados cuidadosamente mediante la apropiada observación clínica y pruebas de laboratorio para determinar la presencia de inhibidores del Factor Antihemofílico (Recombinante), de acuerdo a las recomendaciones del centro de tratamiento de hemofilia del paciente. Los pacientes hemofílicos con factores de riesgo cardiovascular pueden tener el mismo riesgo de desarrollar eventos cardiovasculares que los pacientes no hemofílicos, una vez que la coagulación ha sido normalizada con el tratamiento con FVIII.

Pueden llegar a observarse infecciones relacionadas con el catéter si la administración de Kogenate® FS Factor Antihemofílico (Recombinante) se realiza mediante dispositivos de acceso venoso central (central venous acces devices, CVAD). Estas infecciones no han sido asociadas con el producto en sí.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas al medicamento se presentan dentro de cada agrupación por frecuencia y clases de órganos o sistemas. Los eventos que aparecen en cursivas se relacionan con la experiencia posterior a la comercialización del producto.

Muy Frecuentes: $\geq 10\%$

Frecuentes: $\geq 1\%$ a $< 10\%$ ($>1/100$ a $<1/10$)

Poco frecuentes: $\geq 0.1\%$ a $< 1\%$ ($>1/1,000$ a $<1/100$)

Infrecuentes: $\geq 0.01\%$ a $< 0.1\%$ ($>1/10,000$ a $<1/1,000$)

Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Muy Frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	In-frecuentes	Desconocida
Trastornos de la sangre y el sistema linfático				
Desarrollo de Inhibidores al FVIII en PUPs/MTPs		Formación de inhibidores del factor VIII <i>(en estudios de pacientes tratados previamente (previously treated patients, PTPs))</i>		
Trastornos generales y condiciones del lugar de la administración				
	Reacción en el lugar de infusión			
				Reacción febril relacionada con la infusión
Trastornos del sistema inmunológico				
	Reacciones por hipersensibilidad relacionadas con la piel			
				Reacciones por hipersensibilidad sistémicas (incluso anafilácticas)
Trastornos del sistema nervioso				
				Disgeusia

Descripción de reacciones adversas selectas

En estudios clínicos, Kogenate Bayer se ha usado para el tratamiento de episodios de sangrado en 60 PUPs y MTPs pediátricos (estos últimos se definen como pacientes con 4 o menos días de exposición). Nueve de los 60 PUPs/MTPs (15%) tratados con Kogenate Bayer formaron inhibidores: En total, seis de los 60 (10%) tuvieron un título de más de 10 UB, y 3 de los 60 (5%) tuvieron un título inferior a 10 UB. La media de los días de exposición en el momento de detección del inhibidor en estos pacientes fue de 9 días (intervalo de 3 a 18 días). Para el tratamiento de pacientes que formaron inhibidores, consulte la Sección Dosis y método de administración.

Cuatro de los cinco pacientes que no habían llegado a 20 días de exposición al final del estudio, alcanzaron finalmente más de 20 días de exposición durante un seguimiento posterior al estudio y uno de ellos presentó un inhibidor de título bajo. El quinto paciente no pudo ser localizado para el seguimiento.

En estudios clínicos con 73 PTPs (definidos como pacientes con más de 100 días de exposición), a los que se dio seguimiento durante cuatro años, no se observó nueva formación de inhibidores.

Acta No. 03 de 2022 SEMNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En estudios extensos con Kogenate Bayer posteriores al registro y en los cuales participaron más de 1000 pacientes, se observó lo siguiente: En los subgrupos de PUPs/MTPs (definidos como pacientes con menos de 20 días de exposición), menos de 11% tuvieron nueva formación de inhibidores. Menos de 0.2% de los PTPs tuvieron nueva formación de inhibidores.

Los registros disponibles, han reportado tasas de inhibidores en PUPs con Hemofilia A grave en un rango de 28 a 38% para los productos de FVIII.

Interacciones:

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se conocen interacciones con otros medicamentos.

Interacciones farmacológicas

Aparte de las interacciones conocidas del FVIII con otras proteínas coagulantes, no se ha establecido ninguna otra interacción farmacológica.

Interacciones entre medicamento y alimentos

No se han establecido interacciones con alimentos.

Interacciones entre medicamentos y otros productos a base de hierbas

No se han establecido interacciones con preparaciones herbales.

Interacciones entre medicamento y procedimientos de laboratorio

No se conocen interacciones con pruebas de laboratorio.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

La dosificación y duración de la terapia de sustitución para lograr la hemostasia se deben personalizar en función de las necesidades del paciente (peso, gravedad del trastorno de la función hemostática, lugar y magnitud/gravedad del sangrado, título de inhibidores y nivel de factor VIII que se desea).

El efecto clínico de rFVIII es el elemento más importante en la evaluación de la eficacia del tratamiento. Quizás deba administrarse más Kogenate Bayer de lo que se calcule para lograr resultados clínicos satisfactorios. Si la dosis calculada no permite alcanzar las concentraciones de factor VIII esperadas o no es posible controlar el sangrado después de administrar la dosis calculada, debe sospecharse la presencia de un inhibidor circulante en el paciente. Es necesario corroborar la presencia de este y cuantificar la concentración del inhibidor mediante un análisis de laboratorio apropiado. Cuando está presente un inhibidor, el requisito posológico de Kogenate Bayer es sumamente variable y la respuesta clínica es la única manera de determinar la dosis adecuada.

El aumento porcentual in vivo de la concentración de factor VIII se puede estimar multiplicando por 2% la dosis de Kogenate Bayer por kilogramo de peso corporal (UI/kg).

Acta No. 03 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cálculo 1:

Dosis Requerida (UI) = peso corporal (kg) x incremento deseado de factor VIII (% de lo normal) x 0,5 (UI/kg)

Cálculo 2:

Incremento esperado de factor VIII (% de lo normal) = (2%/UI/kg x UI administradas) / peso corporal (kg)

La dosis única usual es de 10-30 UI/kg de peso corporal.

La dosis necesaria para alcanzar la hemostasia depende del tipo y severidad del episodio de sangrado.

Dosis Necesaria para Alcanzar la Hemostasia

Evento Hemorrágico	Nivel de Actividad del Factor VIII en plasma terapéuticamente necesario	Dosis Necesaria para Mantener en Nivel Terapéutico en plasma
Hemorragias Menores (superficiales, sangrados iniciales, sangrados en las articulaciones)	20-40%	10-20 UI por kg Repetir la dosis si persisten las evidencias de sangrado.
Hemorragia Moderada a mayores (sangrados musculares, en la cavidad oral, hemartrosis definidas, traumatismos conocidos)	30-60%	15-30 UI por kg Repetir una dosis en 12 a 24 horas si es necesario.
Cirugía (Procedimientos quirúrgicos menores)		
Hemorragia mayor o posiblemente mortal (hemorragias intracraneales, intraabdominales o intratorácicas, sangrado gastro-intestinal, sangrado del sistema nervioso central, sangrado de los espacios retrofaringeo o retroperitoneales o en la vaina del músculo psoasiliaco)	80-100%	Dosis inicial 40-50 UI por kg Repetir la dosis de 20-25 UI por kg cada 8 a 12 horas
Fracturas		
Traumatismo en la Cabeza		

Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cirugía (procedimientos quirúrgicos mayores)	~100%	a) Por infusión en bolo Dosis preoperatoria 50 UI/kg. Verificar actividad ~100% antes de la cirugía. Repetir si es necesario luego de 6 a 12 horas
		iniciamente y por 10 a 14 días hasta completar la cicatrización. b) Por infusión continua Aumentar la actividad de factor VIII antes de la cirugía con una infusión en bolo inicial y seguir con una infusión continua (en UI/h/kg), ajustando la dosis de acuerdo a la eliminación o depuración) diaria del paciente y al nivel deseado de factor VIII por lo menos 7 días.

Velocidad de administración

Según los datos de estudios clínicos con pacientes en edades de 0 a 68 años, la dosis completa se administra en un tiempo medio de 5 minutos. Se debe adaptar la velocidad de administración a la respuesta de cada paciente de modo individual.

El producto se debe administrar en menos de 3 horas después de la reconstitución.

Información adicional sobre poblaciones especiales

Pacientes pediátricos

El uso de Kogenate Bayer es apropiado para pacientes pediátricos. Se han realizado estudios de seguridad y eficacia en pacientes pediátricos menores de 4 años, no tratados previamente y mínimamente tratados.

Pacientes geriátricos

Los estudios clínicos con Kogenate Bayer no han incluido cantidades suficientes de pacientes de 65 años o más, como para poder determinar si estos responden de modo distinto al de los pacientes más jóvenes. No obstante, en la experiencia clínica con Kogenate Bayer y otros productos de factor VIII no se han identificado diferencias entre los pacientes jóvenes y de edad avanzada. Al igual que cualquier otro paciente que reciba rFVIII, la selección de la dosis para un paciente de edad avanzada se debe personalizar.

Condición de venta:

Acta No. 03 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**Venta con fórmula médica
Uso institucional**

Norma farmacológica: 17.5.0.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto V8 y la información para prescribir V8 allegados mediante radicado No. 20201149824.

En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 4.0 se considera que:

- **Los datos y documentación entregada por el titular dan respuesta a lo solicitado en el concepto previo emitido por el grupo de farmacovigilancia del Invima. De ser aprobada su comercialización, se solicita informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.**

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

3.6.7 SIMPONI® IV

Expediente : 20069677
Radicado : 20201150378 / 20211150668
Fecha : 30/07/2021
Interesado : Janssen Cilag S.A.

Composición:

Cada vial de un solo uso contiene 50 mg de Golimumab por 4 mL (o 12.5 mg de Golimumab por mL).

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

- Artritis reumatoide (AR)

Simponi® mediante administración subcutánea (SC), en combinación con metotrexato (MTX), está indicado para el tratamiento de artritis reumatoide activa, en pacientes adultos cuando la respuesta a los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMES), incluido el MTX, ha sido inadecuada.

Simponi® IV, mediante administración intravenosa (IV), en combinación con metotrexato (MTX), está indicado para el tratamiento de artritis reumatoide activa, en pacientes adultos cuando la respuesta a los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMES), incluido el MTX, ha sido inadecuada.

- Artritis psoriásica (APs)

Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Simponi® mediante administración subcutánea, en combinación con MTX, está indicado para el tratamiento de artritis psoriásica activa, en pacientes adultos cuando la respuesta al tratamiento previo con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMES), no ha sido adecuada.

Simponi® IV, mediante administración intravenosa, en combinación con MTX, está indicado para el tratamiento de artritis psoriásica activa, en pacientes adultos cuando la respuesta al tratamiento previo con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMES), no ha sido adecuada.

- Espondilitis anquilosante (EA)

Simponi® mediante administración subcutánea, está indicado para el tratamiento de la espondilitis anquilosante activa, en pacientes adultos que han respondido de forma inadecuada al tratamiento convencional.

Simponi® IV, mediante administración intravenosa, está indicado para el tratamiento de la espondilitis anquilosante activa, en pacientes adultos que han respondido de forma inadecuada al tratamiento convencional.

- Espondiloartritis axial no radiográfica (NR AXIAL SPA)

Simponi® mediante administración subcutánea, está indicado en pacientes adultos con espondiloartritis axial activa no radiográfica severa con signos objetivos de inflamación, como se indica por la evidencia de proteína c-reactiva (PCR) elevada y/o resonancia magnética (MRI), que han tenido una respuesta inadecuada a, o son intolerantes a, medicamentos antiinflamatorios no esteroides (AINES).

- Colitis ulcerativa (CU)

Simponi® mediante administración subcutánea, está indicado para el tratamiento de colitis ulcerativa activa, de moderada a severa, en pacientes adultos que han respondido en forma inadecuada al tratamiento convencional.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Tuberculosis (TB) activa u otras infecciones graves como sepsis, e infecciones oportunistas.

Insuficiencia cardíaca moderada o grave (clase III/IV según la clasificación NYHA).

Niños menores de 18 años.

Precauciones y advertencias:

Infecciones

Se han notificado infecciones bacterianas (incluidas sepsis y neumonía), por micobacterias (tuberculosis), fúngicas invasivas y oportunistas, incluyendo casos fatales, en pacientes que recibían bloqueadores del TNF, incluyendo SIMPONI®. En los pacientes se ha presentado con frecuencia enfermedad diseminada en lugar de localizada. Algunas de estas infecciones graves se han producido en pacientes con terapia inmunosupresora concomitante que, junto con su enfermedad subyacente, podía predisponerlos a las infecciones.

Se deben considerar cuidadosamente los beneficios y los riesgos del tratamiento con SIMPONI® antes de iniciar o continuar dicho tratamiento en pacientes que hayan residido

Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



o viajado a regiones donde las infecciones fúngicas invasivas como histoplasmosis, coccidioidomicosis o blastomicosis son endémicas. En pacientes de riesgo tratados con SIMPONI® se debe sospechar una enfermedad fúngica invasiva si desarrollan una enfermedad sistémica grave. Pruebas de antígeno y anticuerpo pueden dar resultados negativos en algunos pacientes con infección activa. Se debe considerar un tratamiento antifúngico empírico adecuado mientras se realiza un estudio diagnóstico. Si es factible, la decisión de administrar un tratamiento antifúngico empírico se debe realizar consultando con un médico experto en el diagnóstico y el tratamiento de infecciones fúngicas invasivas y se debe tomar en consideración los riesgos de una infección fúngica grave y los riesgos de un tratamiento antifúngico.

SIMPONI® no debe administrarse en pacientes con infección activa clínicamente importante. Se debe tomar precaución cuando se considera el uso de SIMPONI® en pacientes con infección crónica o con antecedentes de infección recurrente. Se debe aconsejar a los pacientes que tomen las medidas adecuadas para evitar exponerse a factores potenciales de riesgo de infección.

Tuberculosis

Se deben evaluar en los pacientes los factores de riesgo de tuberculosis (incluyendo contacto cercano con alguna persona con tuberculosis activa) y determinar la existencia de infección tuberculosa latente antes del tratamiento con SIMPONI®. Se debe iniciar el tratamiento de la infección tuberculosa latente previo al tratamiento con SIMPONI®.

Se debe considerar el tratamiento antituberculoso antes de iniciar el tratamiento con SIMPONI® en pacientes con antecedentes de tuberculosis activa o latente, y en quienes no se pueda confirmar que hayan recibido un tratamiento adecuado.

Las pruebas para tuberculosis latente pueden dar resultados falso negativo, especialmente en pacientes inmunocomprometidos o gravemente enfermos. Antes de iniciar el tratamiento con SIMPONI®, se debe considerar el tratamiento para tuberculosis latente en pacientes que presentan factores de riesgo significativos de tuberculosis a pesar de los resultados negativos en las pruebas de tuberculosis latente. La decisión para iniciar el tratamiento antituberculoso en estos pacientes sólo se debe realizar después de consultar con un médico experto en el tratamiento de la tuberculosis y considerando el riesgo de infección tuberculosa latente y los riesgos del tratamiento antituberculoso.

En pacientes que reciben SIMPONI®, la tuberculosis se ha presentado frecuentemente como enfermedad diseminada o extrapulmonar. Ocurrieron casos de tuberculosis activa en pacientes tratados con SIMPONI® durante y después del tratamiento de tuberculosis latente. Se debe monitorear estrechamente los signos y síntomas de tuberculosis activa en los pacientes que reciben SIMPONI®, incluyendo pacientes que han dado resultado negativo en las pruebas de tuberculosis latente, pacientes con tratamiento de tuberculosis latente o pacientes tratados previamente de infección tuberculosa.

Neoplasias malignas

Se desconoce el papel potencial de la terapia con bloqueadores del TNF en el desarrollo de neoplasias malignas. Se debe tener precaución cuando se considera el tratamiento con bloqueadores del TNF en pacientes con antecedentes de neoplasias malignas, o cuando se considera continuar el tratamiento en los pacientes que desarrollan neoplasias malignas.

Neoplasias malignas pediátricas

Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se han reportado casos posteriores a la comercialización, algunos fatales, de neoplasias malignas en niños, adolescentes y adultos jóvenes (hasta 22 años de edad) que recibían agentes bloqueadores del TNF (inicio del tratamiento \leq 18 años de edad) para el tratamiento de Artritis Juvenil Idiopática (JIA), Enfermedad de Crohn u otras condiciones. Aproximadamente la mitad de los reportes fueron linfomas. Los otros casos representaban diversos tipos de neoplasias malignas, incluyendo neoplasias malignas que no son usualmente observados en niños y adolescentes. La mayoría de los pacientes recibían de forma concomitante inmunosupresores como metotrexato, azatioprina o 6-mercaptopurina. El papel de los bloqueadores del TNF en el desarrollo de neoplasias malignas en niños y adolescentes aún no es claro.

Linfoma

En el periodo controlado de los estudios clínicos de todos los agentes bloqueadores del TNF, incluyendo SIMPONI®, se han observado más casos de linfoma en los pacientes que recibieron tratamiento anti-TNF en comparación con los pacientes del grupo control. Durante la fase 2 y 3 de los estudios clínicos en AR, APs y EA con SIMPONI®, la incidencia de linfoma en los pacientes tratados con SIMPONI® fue mayor que la esperada en la población general. Los pacientes con artritis reumatoide y otras enfermedades inflamatorias crónicas, particularmente pacientes con enfermedad muy activa y/o con exposición crónica a tratamientos inmunosupresores, pueden tener mayor riesgo (varias veces mayor) que la población general de desarrollar linfoma, incluso en ausencia de tratamiento con bloqueadores del TNF.

Se han reportado casos raros de linfoma de células T hepatoesplénico (HSTCL) en pacientes tratados con otros agentes bloqueadores del TNF (ver sección Reacciones adversas). Este tipo raro de linfoma de células T tiene un curso de la enfermedad muy agresivo y es usualmente fatal. Casi todos estos casos han ocurrido en pacientes con Enfermedad de Crohn o con colitis ulcerativa. La mayoría fueron en varones adolescentes y adultos jóvenes. Casi todos estos pacientes habían recibido tratamiento con azatioprina (AZA) o 6-mercaptopurina (6-MP) concomitantemente con un bloqueador del TNF en o previo al diagnóstico. El riesgo potencial de la combinación de AZA o 6-MP y SIMPONI®, debe ser considerado cuidadosamente. No se puede excluir el riesgo del desarrollo de linfoma de células T hepatoesplénico en pacientes tratados con bloqueadores del TNF.

Leucemia

Se han reportado casos de leucemia aguda y crónica con el uso de bloqueadores del TNF, incluyendo SIMPONI®, en artritis reumatoide y otras indicaciones. Incluso en la ausencia del tratamiento con bloqueadores del TNF, los pacientes con artritis reumatoide pueden tener mayor riesgo (aproximadamente el doble) que la población general de desarrollar leucemia.

Neoplasias malignas distintas al linfoma

En el periodo controlado de los estudios clínicos de fase 2 y fase 3 en AR, APs, EA y CU con SIMPONI®, la incidencia de neoplasias malignas distintas al linfoma (excluyendo el cáncer de piel no melanoma) fue similar entre los grupos con SIMPONI® y el control.

En un ensayo clínico exploratorio donde se evaluó el uso de SIMPONI® en pacientes con asma persistente severo, más pacientes tratados con SIMPONI® reportaron neoplasias malignas comparado con los pacientes del grupo control (ver sección Reacciones Adversas). Se desconoce la significancia de estos hallazgos.

Displasia/Carcinoma de colon

Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se desconoce si el tratamiento con SIMPONI® tiene influencia sobre el riesgo de desarrollar displasia o cáncer de colon. Todos los pacientes con colitis ulcerativa que presentan un mayor riesgo de displasia o carcinoma de colon (por ejemplo, pacientes con colitis ulcerativa de larga evolución o colangitis esclerosante primaria), o quienes tuvieron un antecedente de displasia o carcinoma de colon deben someterse a una revisión a intervalos regulares para el diagnóstico de displasia antes de recibir el tratamiento, y a lo largo del curso de su enfermedad. Esta evaluación debe incluir colonoscopia y biopsia según recomendaciones locales. En pacientes con displasia de nuevo diagnóstico, tratados con SIMPONI®, se debe revisar cuidadosamente los riesgos y los beneficios para los pacientes y se debe considerar la continuación del tratamiento.

Cánceres de piel

Se ha reportado melanoma y carcinoma de células de Merkel en pacientes tratados con agentes bloqueadores del TNF, incluyendo SIMPONI® (ver sección Reacciones Adversas). Se recomienda exámenes periódicos de la piel para todos los pacientes, especialmente para aquellos con factores de riesgo para cáncer de piel.

Reactivación del virus de la hepatitis B

Tal y como ocurre con otros medicamentos inmunosupresores, el uso de los agentes bloqueadores del TNF, incluyendo SIMPONI® se ha relacionado con la reactivación del virus de la hepatitis B (HBV) en pacientes portadores crónicos del virus (es decir, positivos para el antígeno de superficie). Los pacientes deben hacerse la prueba de infección por HBV antes de iniciar el tratamiento con los inmunosupresores, incluyendo SIMPONI®. Para aquellos pacientes que dan resultado positivo para el antígeno de superficie de la hepatitis B, se recomienda consultar con un médico experto en el tratamiento de la hepatitis B. Se debe evaluar y monitorear adecuadamente a los portadores crónicos de la hepatitis B antes de iniciar el tratamiento, durante el tratamiento y durante varios meses después de la discontinuación del tratamiento con SIMPONI®.

Insuficiencia cardiaca congestiva (ICC)

Se han reportado casos de empeoramiento de la insuficiencia cardiaca congestiva (ICC) y casos de nueva aparición de ICC con bloqueadores del TNF, incluyendo SIMPONI®. Algunos casos tuvieron un desenlace mortal. No se ha estudiado SIMPONI® en pacientes con ICC. SIMPONI® debe ser usado con precaución en pacientes con insuficiencia cardiaca. Si se decide administrar SIMPONI® a pacientes con insuficiencia cardiaca, estos deben ser estrechamente monitoreados durante el tratamiento, y se debe discontinuar el tratamiento con SIMPONI® si aparecen síntomas nuevos o se observa el empeoramiento de los síntomas de la insuficiencia cardiaca.

Trastornos desmielinizantes

El uso de agentes bloqueadores del TNF se ha relacionado con casos de nueva aparición o exacerbación de los síntomas clínicos y/o evidencia radiográfica de trastornos desmielinizantes del sistema nervioso central, incluyendo esclerosis múltiple (EM) y trastornos desmielinizantes periféricos, incluyendo síndrome de Guillain-Barré. Los prescriptores deben tener precaución al considerar el uso de los bloqueadores del TNF, incluyendo SIMPONI®, en pacientes con trastornos desmielinizantes del sistema nervioso central o periférico. Se debe considerar la discontinuación del tratamiento con SIMPONI® si se presentan estos trastornos.

Inmunosupresión

Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Existe la posibilidad de que los agentes bloqueadores del TNF, incluido el golimumab, afecten las defensas del huésped contra las infecciones y los tumores malignos, ya que el TNF media la inflamación y modula las respuestas inmunes celulares.

Cirugía

La experiencia sobre la seguridad del tratamiento con golimumab en pacientes sometidos a intervenciones quirúrgicas, incluida la artroplastia, es limitada. Si se planea una intervención quirúrgica se debe tener en cuenta la larga semivida de este medicamento. En un paciente que requiera cirugía durante el tratamiento con golimumab se debe controlar estrechamente la aparición de infecciones, y adoptar las medidas adecuadas.

Procesos autoinmunes

El tratamiento con bloqueadores del TNF, incluyendo SIMPONI®, puede resultar en la formación de anticuerpos antinucleares (ANA) y, raramente, en el desarrollo de un síndrome tipo lupus (ver sección Reacciones Adversas). Si un paciente desarrolla síntomas indicativos de un síndrome tipo lupus después del tratamiento con SIMPONI® se debe discontinuar el tratamiento.

Administración concomitante de SIMPONI® con anakinra

En estudios clínicos con el uso concomitante de anakinra y otro agente bloqueador del TNF, etanercept, se han observado infecciones graves y neutropenia, sin beneficio clínico añadido. Debido a la naturaleza de las reacciones adversas observadas con este tratamiento combinado, la aparición de toxicidades similares puede resultar también de la combinación de anakinra con otros agentes bloqueadores del TNF. Por lo tanto, no se recomienda combinar SIMPONI® con anakinra.

Administración concomitante de SIMPONI® con abatacept

En estudios clínicos, la administración concomitante de agentes bloqueadores del TNF y abatacept se ha relacionado con un mayor riesgo de infecciones incluyendo infecciones graves en comparación con la administración sola de los agentes bloqueadores del TNF, sin beneficio clínico añadido. Debido a la naturaleza de las reacciones adversas observadas con el tratamiento combinado de agentes bloqueadores del TNF y abatacept, no se recomienda la combinación de SIMPONI® con abatacept.

Administración concomitante con otras terapias biológicas

No hay información suficiente relativa al uso concomitante de SIMPONI® con otras terapias biológicas utilizadas para tratar las mismas afecciones que SIMPONI®. No se recomienda el uso concomitante de SIMPONI® con estos medicamentos biológicos debido a la posibilidad de un incremento del riesgo de infección.

Cambio entre terapias biológicas

Cuando se cambia de una terapia biológica a otra, se debe continuar monitoreando a los pacientes, ya que la superposición de la actividad biológica podría incrementar el riesgo de infección.

Reacciones hematológicas

Se han reportado casos de pancitopenia, leucopenia, neutropenia, agranulocitosis y trombocitopenia en pacientes que recibían bloqueadores del TNF, incluyendo SIMPONI®. Se debe tener precaución en los pacientes tratados con SIMPONI® que tengan citopenias

Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



significativas o hayan tenido antecedentes de citopenias significativas. Se debe indicar a todos los pacientes que si desarrollan signos y síntomas indicativos de discrasias sanguíneas (por ejemplo, fiebre persistente, sangrado, cardenales, palidez) deben acudir inmediatamente en busca de asistencia médica. Se debe considerar interrumpir la administración de golimumab en pacientes en los cuales se confirmen alteraciones hematológicas significativas.

Vacunas de microorganismos vivos / Agentes infecciosos terapéuticos

Los pacientes tratados con SIMPONI® pueden recibir vacunas concomitantemente, a excepción de las vacunas de microorganismos vivos. En pacientes que están recibiendo terapia anti-TNF, los datos disponibles sobre la respuesta a la vacunación con vacunas de microorganismos vivos o sobre la transmisión secundaria de la infección por vacunas de microorganismos vivos es limitada. El uso de vacunas de microorganismos vivos puede causar infecciones clínicas, incluyendo infecciones diseminadas.

Otros usos de los agentes infecciosos terapéuticos tales como bacterias vivas atenuadas (por ejemplo, la instilación BCG en la vejiga para el tratamiento de cáncer) podrían causar infecciones clínicas, incluyendo infecciones diseminadas. Se recomienda que no se administren los agentes infecciosos terapéuticos de forma concomitante con SIMPONI®.

Vacunas no-vivas

Los pacientes con artritis psoriásica tratados con SIMPONI® en un estudio de fase 3 en APs consiguieron desarrollar una respuesta inmune efectiva de las células B frente a la vacuna antineumocócica polisacárida. Un número similar de pacientes con artritis psoriásica que recibieron SIMPONI® y los que no recibieron SIMPONI® tuvieron por lo menos un incremento de 2 veces la valoración de los anticuerpos. La proporción de pacientes con respuesta a la vacuna neumocócica fue menor en los pacientes tratados con SIMPONI® y en los pacientes control que recibieron MTX en comparación con los pacientes que no recibieron MTX. En general, los datos indican que SIMPONI® no suprime la respuesta inmune humoral a esta vacuna.

Reacciones alérgicas

Sensibilidad al látex

La funda de la aguja de la jeringa precargada que viene en la pluma autoinyectable/precargada contiene goma seca natural (un derivado del látex), el cual puede causar reacciones alérgicas a las personas sensibles al látex.

Reacciones de hipersensibilidad

Durante la experiencia posterior a la comercialización, se han reportado reacciones graves de hipersensibilidad sistémica (incluida reacción anafiláctica), después de la administración de SIMPONI®. Algunas de estas reacciones ocurrieron después de la primera administración de SIMPONI®. Si ocurre una reacción anafiláctica u otra reacción grave, se debe interrumpir inmediatamente la administración de SIMPONI® y se debe iniciar un tratamiento adecuado.

Poblaciones especiales

Uso geriátrico

Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En estudios de fase 3 por vía subcutánea en AR, APs y EA y en estudios de fase 3 por vía intravenosa en AR, no se observaron diferencias generales referentes a las reacciones adversas, reacciones adversas graves e infecciones graves en pacientes de 65 años o mayores que recibieron SIMPONI® en comparación con los pacientes más jóvenes. En estudios de fase 3 por vía intravenosa en APs y EA hubo un número de pacientes de 65 años o mayores para determinar si respondían de manera diferente que los pacientes de 18 y 65 años de edad.

En CU, hubo un número insuficiente de pacientes de 65 años o mayores para determinar si ellos responden de forma diferente que los pacientes de 18 a 65 años. Debido a que la incidencia de infecciones es mayor en la población de edad avanzada en general, se debe tener precaución al momento de tratar a los ancianos. No hubo pacientes de 65 años o mayores en el estudio de nr Axial SpA.

Reacciones adversas:

A través de esta sección, se presentan las reacciones adversas. Las reacciones adversas son eventos adversos que fueron considerados estar razonablemente relacionados con el uso de golimumab en base a la evaluación exhaustiva de la información disponible de los eventos adversos. No se puede establecer una relación causal con golimumab de forma segura en casos individuales. Además, debido a que los estudios clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variables, las tasas de las reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un medicamento no pueden compararse directamente con las tasas de los estudios clínicos de otro medicamento y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

Están disponibles datos de seguridad, provenientes de estudios clínicos de fase 2 y 3, de 6161 pacientes tratados con golimumab, incluyendo 3090 pacientes con artritis reumatoide, 634 con artritis psoriásica, 768 con espondilitis anquilosante, 1245 con colitis ulcerativa, 231 con asma severo persistente y 193 con espondiloartritis axial no radiográfica activa (nr Axial SpA).

En general, el perfil de seguridad general fue similar en pacientes que recibieron golimumab por las vías de administración subcutánea o intravenosa.

Tabla de reacciones adversas

En la Tabla 1 se enumeran las reacciones adversas observadas en los estudios clínicos y las notificadas de la experiencia post-comercialización a nivel mundial con el uso de golimumab. Dentro de la clasificación por órganos y sistemas, las reacciones adversas se enumeran según su frecuencia de acuerdo con la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10000$); 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 1: Tabla de las reacciones adversas

Acta No. 03 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Infecciones e infestaciones	
Muy frecuentes:	Infección del tracto respiratorio superior (nasofaringitis, faringitis, laringitis y rinitis)
Frecuentes:	Infecciones bacterianas (como celulitis), infección del tracto respiratorio inferior (como neumonía), infecciones víricas (como influenza y herpes), bronquitis, sinusitis, infecciones fúngicas superficiales, abscesos.
Poco frecuentes:	Sepsis, incluyendo shock séptico, pielonefritis
Raras:	Tuberculosis, infecciones oportunistas (como infecciones fúngicas invasivas [[histoplasmosis, coccidioidomicosis y neumocistiasis], bacterianas, infección micobacteriana atípica y protozoaria), reactivación de hepatitis B, artritis bacteriana, bursitis infecciosa
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas	
Poco frecuentes:	Neoplasias (como cáncer de piel, carcinoma de células escamosas, nevo melanocítico)
Raras:	Linfoma, leucemia, melanoma, carcinoma de células de Merkel
Frecuencia no conocida:	Linfoma hepatoesplénico de células T*
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Frecuentes:	Leucopenia (incluyendo neutropenia), anemia.
Poco frecuentes:	Trombocitopenia, pancitopenia
Raras:	Anemia aplásica, agranulocytosis
Trastornos del sistema inmunológico	
Frecuentes:	Reacciones alérgicas (broncoespasmo, hipersensibilidad, urticaria), autoanticuerpo positivo
Raras:	Reacciones graves de hipersensibilidad sistémica (incluyendo reacción anafiláctica), vasculitis (sistémica), sarcoidosis
Trastornos endocrinos	
Poco frecuentes:	Trastorno de tiroides (como hipotiroidismo, hipertiroidismo y bocio)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Poco frecuentes:	Glucosa en sangre elevada, lípidos elevados.
Trastornos psiquiátricos	
Frecuentes:	Depresión, insomnio
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes:	Mareo, cefalea, parestesia
Poco frecuentes:	Trastornos del equilibrio
Raras:	Trastornos desmielinizantes (central y periférico), disgeusia
Trastornos oculares	
Poco frecuentes:	Trastornos visuales (como visión borrosa y disminución de la agudeza visual), conjuntivitis, alergia ocular (como prurito e irritación)
Trastornos cardíacos	
Poco frecuentes:	Arritmia, trastorno isquémico de la arteria coronaria
Raras:	Insuficiencia cardíaca congestiva (nueva aparición o empeoramiento)
Trastornos vasculares	
Frecuentes:	Hipertensión
Poco frecuentes:	Trombosis (como venosa profunda y aórtica), rubefacción
Raras:	Fenómeno de Raynaud
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Frecuentes:	Asma y síntomas relacionados (como sibilancias e hiperactividad bronquial)
Poco frecuentes:	Enfermedad pulmonar intersticial
Trastornos gastrointestinales	
Frecuentes:	Dispepsia, dolor abdominal y gastrointestinal, náuseas, trastornos gastrointestinales inflamatorias (como gastritis y colitis), estomatitis
Poco frecuentes:	Estreñimiento, enfermedad por reflujo gastroesofágico.

Acta No. 03 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos hepatobiliares	
Frecuentes:	Alanina aminotransferasa elevada, aspartato aminotransferasa elevada
Poco frecuentes	Colelitiasis, trastornos hepáticos
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuentes:	Prurito, erupción, alopecia, dermatitis
Poco frecuentes:	Reacción cutánea ampollosa, psoriasis (por nueva aparición o empeoramiento de psoriasis pre-existente, palmar/plantar y pustular), urticaria, Reacciones liquenoides, exfoliación de la piel, vasculitis (cutánea)
Raras	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	
Raras	Síndrome tipo lupus
Trastornos renales y urinarios	
Raras:	Trastornos vesicales, trastornos renales
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	
Poco frecuentes:	Trastornos de la mama, trastornos del ciclo menstrual
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Frecuentes:	Pirexia, astenia, reacción en la zona de inyección (como eritema, urticaria, induración, dolor, hematoma, prurito, irritación y parestesia en la zona de inyección), malestar torácico
Raras:	Alteración de la cicatrización
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	
Frecuentes:	Fracturas óseas

*: Observado con otros antagonistas del TNF.

Los datos descritos a continuación refleja las reacciones adversas en estudios clínicos de fase 2 y fase 3 por la vía subcutánea, excepto para reacciones de la administración y elevaciones de las enzimas hepáticas, las cuales incluyen datos de la vía subcutánea e intravenosa. A lo largo de esta sección, la mediana del tiempo de duración del seguimiento (aproximadamente 4 años) es generalmente presentada para todos los usos de golimumab. Donde el uso de golimumab se describe por dosis, la mediana del tiempo de duración del seguimiento varía (aproximadamente 2 años para la dosis de 50 mg y aproximadamente de 3 años para la dosis de 100 mg) ya que los pacientes pudieron cambiar entre las dosis.

Infecciones (ver sección Advertencias y precauciones)

En el periodo controlado de los estudios pivotaes, la infección del tracto respiratorio superior fue la reacción adversa más frecuentemente reportada en 12.6% de los pacientes en el grupo tratado con golimumab (incidencia por paciente-año: 0.61; IC del 95%: 0.55, 0.67) en comparación con el 11.0% de los pacientes control (incidencia por paciente-año: 0.55; IC del 95%: 0.46, 0.64). En el periodo controlado y no controlado de los estudios, con una mediana del tiempo de seguimiento de aproximadamente 4 años, la incidencia por paciente-año de las infecciones del tracto respiratorio superior fue de 0.35 casos (IC del 95%: 0.34, 0.36) para los pacientes tratados con golimumab.

En el periodo controlado de los estudios pivotaes, se observaron infecciones en el 23.0% de los pacientes tratados con golimumab (incidencia por paciente-año: 1.32; IC del 95%: 1.23, 1.41) en comparación con el 20.2% de los pacientes control (incidencia por paciente-año: 1.22; IC del 95%: 1.09, 1.36). En el periodo controlado y no controlada de los estudios, con una mediana del tiempo de seguimiento de aproximadamente 4 años, la incidencia por pacienteaño de las infecciones fue de 0.81 casos (IC del 95%: 0.79, 0.83) para los pacientes tratados con golimumab.

Se observaron infecciones graves en pacientes tratados con golimumab incluyendo sepsis, neumonía, celulitis, abscesos, infecciones oportunistas y tuberculosis. En el período controlado de los estudios en AR, APs, colitis ulcerativa, EA y nr Axial SpA se observaron infecciones graves en el 1.2% de los pacientes tratados con golimumab y en el 1.2% de los

Acta No. 03 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



pacientes control. La incidencia de infecciones graves por paciente-año de seguimiento en el periodo controlado de los estudios en RA, APs, EA, nr Axial SpA fue 0.07; IC del 95%: 0.05, 0.11 para el grupo tratado con 100 mg de golimumab, 0.03; IC del 95%: 0.01, 0.06 para el grupo tratado con 50 mg de golimumab y 0.04; IC del 95%: 0.02, 0.07 para el grupo placebo. En el período controlado de los estudios en CU con inducción de golimumab, se observaron infecciones graves en el 0.8% de los pacientes tratados con golimumab en comparación con el 1.5% de los pacientes tratados con el control. En el periodo controlado y no controlado de los estudios pivotaes con una mediana de seguimiento de hasta 3 años, hubo una mayor incidencia de infecciones graves, incluyendo infecciones oportunistas y tuberculosis, en los pacientes que recibieron 100 mg de golimumab en comparación con los pacientes que recibieron 50 mg de golimumab. La incidencia por paciente-año de todas las infecciones graves fue de 0.04; IC del 95%: 0.04, 0.05 en los pacientes que recibieron 100 mg de golimumab y 0.03; IC del 95%: 0.02, 0.03 en pacientes que recibieron 50 mg de golimumab. Estos resultados pueden malinterpretarse por el diseño de los estudios pivotaes y la diferente duración del seguimiento entre los grupos tratados.

Neoplasias malignas (ver sección Advertencias y precauciones)

Linfoma: La incidencia de linfoma en los pacientes tratados con golimumab durante los estudios pivotaes, fue mayor que la esperada en la población general. En el periodo controlado y no controlado de estos estudios, con una mediana de seguimiento de hasta 3 años, se observó una mayor incidencia de linfoma en los pacientes que recibieron 100 mg de golimumab en comparación con los pacientes que recibieron 50 mg de golimumab. Estos resultados pueden malinterpretarse por del número pequeño de casos, el diseño de los estudios en fase 3 y la diferente duración del seguimiento entre los grupos tratados. La mayoría de linfomas ocurrieron en el Estudio 2 en AR, que incluyó pacientes previamente expuestos a agentes anti-TNF siendo su enfermedad de mayor duración y más refractaria.

Neoplasias malignas distintas al linfoma: En los periodos controlados de los estudios pivotaes, la incidencia de neoplasias malignas distintas al linfoma (excluyendo cáncer de piel no melanoma) fue similar entre los grupos tratados con golimumab y con el control. Durante aproximadamente 4 años de seguimiento, la incidencia de neoplasias malignas distintas al linfoma (excluyendo cáncer de piel no melanoma) fue similar al de la población en general. En un ensayo clínico exploratorio donde se incluyó a pacientes con asma severa persistente, más pacientes tratados con golimumab presentaron neoplasias malignas en comparación con los pacientes control. Se desconoce la significancia de estos hallazgos en la población con asma.

Se desconoce el rol potencial del tratamiento con bloqueadores del TNF en el desarrollo de las neoplasias malignas.

Trastornos desmielinizantes (ver sección Advertencias y precauciones)

En los periodos controlados y no controlados de los estudios pivotaes, con una mediana de seguimiento de hasta 3 años, se observó una mayor incidencia de desmielinización en los pacientes que recibieron 100 mg de golimumab en comparación con los pacientes que recibieron 50 mg de golimumab. Estos resultados pueden malinterpretarse por el número pequeño de casos, el diseño de los estudios pivotaes y la diferente duración del seguimiento entre los grupos tratados.

Incremento de las enzimas hepáticas

En los periodos controlados de los estudios pivotaes en AR y APs se produjo un leve incremento de la ALT [>1 y <3 x límite superior de la normalidad (LSN)] en una proporción

Acta No. 03 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



similar en los pacientes tratados con golimumab y en los pacientes control (22.1% al 27.4% de los pacientes); en los estudios en EA y nr Axial SpA, más pacientes tratados con golimumab (26.9%) que los pacientes control (10.6%) presentaron leve incremento de la ALT. En los periodos controlados y no controlados de los estudios pivotaes en AR y APs, con una mediana de seguimiento de aproximadamente 5 años, la incidencia del leve incremento de la ALT fue similar en los pacientes tratados con golimumab y en los pacientes control.

En el periodo controlado de los estudios pivotaes en CU con inducción de golimumab, se produjo leve incremento de la ALT (>1 y <3 x LSN) en similar proporción en los pacientes tratados con golimumab y en los pacientes control (7.8% a 6.9%, respectivamente). En los periodos controlados y no controlados de los estudios pivotaes en CU con una mediana de seguimiento de aproximadamente 2 años, la proporción de pacientes con leve incremento de la ALT fue 24.7% en los pacientes que recibieron golimumab.

En el periodo controlado de los estudios pivotaes en AR y EA, los incrementos de la ALT ≥ 5 x LSN fueron poco frecuentes y se observaron más en pacientes tratados con golimumab (0.4% al 0.9%) que en los pacientes control (0.0%). Esta tendencia no fue observada en la población con APs. En los periodos controlados y no controlados de los estudios pivotaes en AR, APs y EA, con una mediana de seguimiento de hasta 5 años, la incidencia del incremento de la ALT ≥ 5 x LSN fue similar en los pacientes tratados con golimumab y en los pacientes control. La mayoría de estos incrementos fueron asintomáticos. No se reportaron casos en los periodos controlados y no controlados del estudio en nr Axial SpA (hasta por 1 año).

En los periodos controlado de los estudios pivotaes en CU con inducción de golimumab, se produjeron incrementos de la ALT ≥ 5 x LSN en similar proporción en los pacientes tratados con golimumab en comparación con los pacientes tratados con placebo (0.3% a 1.0%, respectivamente). En los periodos controlados y no controlados de los estudios pivotaes en CU con una mediana de seguimiento de aproximadamente 2 años, la proporción de pacientes con incrementos de la ALT ≥ 5 x LSN fue 0.8% en los pacientes que recibieron golimumab.

En los estudios pivotaes por vía IV, los incrementos de las enzimas hepáticas fueron comparables a los observados en los estudios por vía subcutánea con las siguientes excepciones:

En el período controlado del estudio pivotal por vía IV de APs se observaron elevaciones leves de ALT (> 1 y < 3 x LSN) en mayor número en los pacientes tratados con golimumab (34%) que en los pacientes control (26%).

En el período controlado del estudio pivotal por vía IV de APs se observaron elevaciones de ALT ≥ 3 y < 5 LSN en mayor número en los pacientes tratados con golimumab (2.9%) que en los pacientes control (0.4%).

En el período controlado del estudio pivotal por vía intravenosa de APs se observaron elevaciones de ALT ≥ 5 x LSN en mayor número en los pacientes tratados con golimumab (1.7%) que en los pacientes control (0.4%).

Reacciones en el lugar de la inyección

En los periodos controlados de los estudios pivotaes, el 5.4% de los pacientes tratados con golimumab tuvieron reacciones en el lugar de la inyección en comparación con el 2.0% de los pacientes tratados con el control. La mayoría de las reacciones en el lugar de la inyección fueron leves y moderadas y la manifestación más frecuente fue eritema en el lugar de la inyección.

Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En los periodos controlados de los estudios pivotaes por vía IV el 0.2% de los sujetos tratados con placebo y el 2.8% de los sujetos tratados con golimumab tuvieron una reacción debido a la infusión. Las reacciones más comunes a la infusión fueron erupción y dolor de cabeza. No se reportaron reacciones graves por la infusión.

En los estudios controlados de fase 2 y/o 3 en AR, APs, EA, nr Axial SpA, asma severo persistente y en estudios de fase 2/3 en CU, ningún paciente tratado con golimumab desarrolló reacciones anafilácticas que se consideren relacionadas a golimumab.

Anticuerpos antinucleares (ANA) / anticuerpos anti-ADN de doble cadena (dsDNA)

En los periodos controlados y no controlados de los estudios pivotaes hasta el año de seguimiento, el 3.5% de los pacientes tratados con golimumab y el 2.3% de los pacientes control tuvieron resultados positivos para ANA de nueva aparición (títulos de 1:160 o mayor). La frecuencia de los anticuerpos anti-dsDNA al año de seguimiento en los pacientes que en el estado basal dieron resultados negativos para anti-dsDNA fue 1.1%.

Interacciones:

No se han realizado estudios específicos de interacción farmacológica con SIMPONI®.

Uso concomitante de SIMPONI® con otras terapias biológicas

No se recomienda combinar SIMPONI® con otras terapias biológicas utilizadas para tratar las mismas afecciones que SIMPONI®, incluyendo anakinra y abatacept.

Vacunas de microorganismos vivos/Agentes infecciosos terapéuticos

No se deben administrar vacunas de microorganismos vivos concomitantemente con SIMPONI®.

No se debe administrar los agentes infecciosos terapéuticos concomitantemente con SIMPONI®.

Metotrexato

No se ha observado efectos significativos de metotrexato sobre la depuración de SIMPONI® IV administrado por vía intravenosa. Después de la administración subcutánea, el uso concomitante de metotrexato causó un incremento de las concentraciones mínimas en estado estacionario de SIMPONI® en pacientes con AR, APs o EA. Sin embargo, los datos no sugieren la necesidad de ajustar la dosis de SIMPONI® ni de metotrexato.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

SIMPONI® se administra mediante inyección subcutánea y SIMPONI® IV se administra mediante infusión intravenosa.

No se ha establecido la eficacia y seguridad del cambio entre las formulaciones de administración intravenosa y subcutánea.

Dosis – Adultos

Artritis reumatoide

Acta No. 03 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Inyección subcutánea

50 mg de SIMPONI® administrado mediante inyección subcutánea una vez al mes, en el mismo día de cada mes.

Infusión intravenosa

2 mg/kg de SIMPONI® IV administrado mediante infusión intravenosa de 30 minutos en la semana 0 y 4 y posteriormente cada 8 semanas (ver sección Instrucciones de uso, manejo y disposición).

Artritis psoriásica

Inyección subcutánea

50 mg de SIMPONI® administrado mediante inyección subcutánea una vez al mes, el mismo día de cada mes.

Infusión intravenosa

2 mg/kg de SIMPONI® IV administrado mediante infusión intravenosa de 30 minutos en la semana 0 y 4 y posteriormente cada 8 semanas (ver sección Instrucciones de uso, manejo y disposición).

Espondilitis anquilosante

Inyección subcutánea

50 mg de SIMPONI® administrado mediante inyección subcutánea una vez al mes, el mismo día de cada mes.

Infusión intravenosa

2 mg/kg de SIMPONI® IV administrado mediante infusión intravenosa de 30 minutos en la semana 0 y 4 y posteriormente cada 8 semanas (ver sección Instrucciones de uso, manejo y disposición).

Espondiloartritis axial no radiográfica

50 mg de SIMPONI® administrado mediante inyección subcutánea una vez al mes, el mismo día de cada mes.

Colitis ulcerativa

Pacientes con peso corporal menor de 80 Kg

Administrar inicialmente 200 mg de SIMPONI®, mediante administración subcutánea, seguidos por 100 mg en la semana 2. Los pacientes que tienen una respuesta adecuada deben recibir 50 mg en la semana 6 y posteriormente cada 4 semanas. Los pacientes que tienen una respuesta inadecuada se pueden beneficiar de continuar con 100 mg en la semana 6 y posteriormente cada 4 semanas (ver sección Propiedades farmacodinámicas).

Pacientes con peso corporal mayor de 80 Kg

200 mg de SIMPONI®, mediante administración subcutánea en la semana 0, seguido por 100 mg en la semana 2, y posteriormente 100 mg cada 4 semanas.

Durante el tratamiento de mantenimiento, los corticosteroides se pueden reducir de acuerdo con las guías de la práctica clínica.



Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica se alcanza generalmente dentro de la semana 12 a la 14 de tratamiento (después de 4 dosis). La continuación del tratamiento debe ser reconsiderada en pacientes que no muestran evidencia de beneficio terapéutico dentro de este período de tiempo.

Método de administración

SIMPONI® y SIMPONI® IV deben utilizarse bajo la dirección y supervisión de un médico.

Inyección subcutánea

Después de recibir entrenamiento adecuado en la técnica de inyección subcutánea, el paciente puede autoinyectarse SIMPONI®, si el médico determina que es lo adecuado y con el seguimiento médico necesario.

Al momento de la administración, si se requieren múltiples inyecciones, las inyecciones deben ser administradas en diferentes partes del cuerpo (Ver Instrucciones para Inyectar SIMPONI® con la pluma autoinyectable/precargada de uso único SmartJect®). Las instrucciones completas para la administración de SIMPONI® se proporcionan en las secciones “Instrucciones de uso, manejo y disposición” y la sección “Instrucciones para Inyectar SIMPONI® con la pluma autoinyectable/precargada de uso único SmartJect®”. Se debe enseñar a los pacientes a inyectarse la cantidad completa de SIMPONI® según las instrucciones descritas en la sección “Instrucciones para Inyectar SIMPONI® con la pluma autoinyectable/precargada de uso único SmartJect®”.

Infusión intravenosa

La infusión intravenosa de SIMPONI® IV debe ser administrada por profesionales de la salud cuidadosamente entrenados para detectar cualquier evento relacionado con la infusión.

Las instrucciones completas para la infusión intravenosa de SIMPONI® se proporciona en la sección “Instrucciones de uso, manejo y disposición”.

Poblaciones especiales

Pediátricos

La seguridad y la eficacia de SIMPONI® no han sido establecidas en pacientes pediátricos menores de 18 años; por lo tanto, no se pueden hacer recomendaciones sobre la dosificación.

Personas mayores (65 años de edad y mayores)

No se requiere ajuste de la dosis para los pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia renal y hepática

No se han realizado estudios específicos con SIMPONI® en pacientes con insuficiencia renal e insuficiencia hepática.

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.

Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



2021008328 emitido mediante Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.6.1, 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 renovación de Registro Sanitario para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inseto CCDS Febrero 2019 allegado mediante radicado No. 20211150668
- Información para prescribir CCDS Febrero 2019 allegado mediante radicado No. 20211150668

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 24 de 2020, numeral 3.6.1., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que la información permite concluir que no se han presentado cambios que modifiquen el balance riesgo / beneficio del producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición:

Cada vial de un solo uso contiene 50 mg de Golimumab por 4 mL (o 12.5 mg de Golimumab por mL).

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

- **Artritis reumatoide (AR)**

Simponi® mediante administración subcutánea (SC), en combinación con metotrexato (MTX), está indicado para el tratamiento de artritis reumatoide activa, en pacientes adultos cuando la respuesta a los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMES), incluido el MTX, ha sido inadecuada.

Simponi® IV, mediante administración intravenosa (IV), en combinación con metotrexato (MTX), está indicado para el tratamiento de artritis reumatoide activa, en pacientes adultos cuando la respuesta a los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMES), incluido el MTX, ha sido inadecuada.

- **Artritis psoriásica (APs)**

Simponi® mediante administración subcutánea, en combinación con MTX, está indicado para el tratamiento de artritis psoriásica activa, en pacientes adultos cuando la respuesta al tratamiento previo con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMES), no ha sido adecuada.

Simponi® IV, mediante administración intravenosa, en combinación con MTX, está indicado para el tratamiento de artritis psoriásica activa, en pacientes adultos cuando la respuesta al tratamiento previo con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMES), no ha sido adecuada.

- **Espondilitis anquilosante (EA)**

Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Simponi® mediante administración subcutánea, está indicado para el tratamiento de la espondilitis anquilosante activa, en pacientes adultos que han respondido de forma inadecuada al tratamiento convencional.

Simponi® IV, mediante administración intravenosa, está indicado para el tratamiento de la espondilitis anquilosante activa, en pacientes adultos que han respondido de forma inadecuada al tratamiento convencional.

- Espondiloartritis axial no radiográfica (NR AXIAL SPA)

Simponi® mediante administración subcutánea, está indicado en pacientes adultos con espondiloartritis axial activa no radiográfica severa con signos objetivos de inflamación, como se indica por la evidencia de proteína c-reactiva (PCR) elevada y/o resonancia magnética (MRI), que han tenido una respuesta inadecuada a, o son intolerantes a, medicamentos antiinflamatorios no esteroides (AINES).

- Colitis ulcerativa (CU)

Simponi® mediante administración subcutánea, está indicado para el tratamiento de colitis ulcerativa activa, de moderada a severa, en pacientes adultos que han respondido en forma inadecuada al tratamiento convencional.

Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica se alcanza de manera habitual dentro de las 12-14 semanas de tratamiento (después de 4 dosis). Se debe reconsiderar la continuación del tratamiento en pacientes que no muestren evidencia de beneficio terapéutico dentro de este periodo de tiempo.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Tuberculosis (TB) activa u otras infecciones graves como sepsis, e infecciones oportunistas.

Insuficiencia cardíaca moderada o grave (clase III/IV según la clasificación NYHA).

Niños menores de 18 años.

Precauciones y advertencias:

Infecciones

Se han notificado infecciones bacterianas (incluidas sepsis y neumonía), por micobacterias (tuberculosis), fúngicas invasivas y oportunistas, incluyendo casos fatales, en pacientes que recibían bloqueadores del TNF, incluyendo SIMPONI®. En los pacientes se ha presentado con frecuencia enfermedad diseminada en lugar de localizada. Algunas de estas infecciones graves se han producido en pacientes con terapia inmunosupresora concomitante que, junto con su enfermedad subyacente, podía predisponerlos a las infecciones.

Se deben considerar cuidadosamente los beneficios y los riesgos del tratamiento con SIMPONI® antes de iniciar o continuar dicho tratamiento en pacientes que hayan residido o viajado a regiones donde las infecciones fúngicas invasivas como histoplasmosis, coccidioidomicosis o blastomicosis son endémicas. En pacientes de riesgo tratados con SIMPONI® se debe sospechar una enfermedad fúngica invasiva si desarrollan una enfermedad sistémica grave. Pruebas de antígeno y anticuerpo pueden dar resultados negativos en algunos pacientes con infección activa. Se debe considerar un tratamiento antifúngico empírico adecuado mientras se realiza un

Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



estudio diagnóstico. Si es factible, la decisión de administrar un tratamiento antifúngico empírico se debe realizar consultando con un médico experto en el diagnóstico y el tratamiento de infecciones fúngicas invasivas y se debe tomar en consideración los riesgos de una infección fúngica grave y los riesgos de un tratamiento antifúngico.

SIMPONI® no debe administrarse en pacientes con infección activa clínicamente importante. Se debe tomar precaución cuando se considera el uso de SIMPONI® en pacientes con infección crónica o con antecedentes de infección recurrente. Se debe aconsejar a los pacientes que tomen las medidas adecuadas para evitar exponerse a factores potenciales de riesgo de infección.

Tuberculosis

Se deben evaluar en los pacientes los factores de riesgo de tuberculosis (incluyendo contacto cercano con alguna persona con tuberculosis activa) y determinar la existencia de infección tuberculosa latente antes del tratamiento con SIMPONI®. Se debe iniciar el tratamiento de la infección tuberculosa latente previo al tratamiento con SIMPONI®.

Se debe considerar el tratamiento antituberculoso antes de iniciar el tratamiento con SIMPONI® en pacientes con antecedentes de tuberculosis activa o latente, y en quienes no se pueda confirmar que hayan recibido un tratamiento adecuado.

Las pruebas para tuberculosis latente pueden dar resultados falso negativo, especialmente en pacientes inmunocomprometidos o gravemente enfermos. Antes de iniciar el tratamiento con SIMPONI®, se debe considerar el tratamiento para tuberculosis latente en pacientes que presentan factores de riesgo significativos de tuberculosis a pesar de los resultados negativos en las pruebas de tuberculosis latente. La decisión para iniciar el tratamiento antituberculoso en estos pacientes sólo se debe realizar después de consultar con un médico experto en el tratamiento de la tuberculosis y considerando el riesgo de infección tuberculosa latente y los riesgos del tratamiento antituberculoso.

En pacientes que reciben SIMPONI®, la tuberculosis se ha presentado frecuentemente como enfermedad diseminada o extrapulmonar. Ocurrieron casos de tuberculosis activa en pacientes tratados con SIMPONI® durante y después del tratamiento de tuberculosis latente. Se debe monitorear estrechamente los signos y síntomas de tuberculosis activa en los pacientes que reciben SIMPONI®, incluyendo pacientes que han dado resultado negativo en las pruebas de tuberculosis latente, pacientes con tratamiento de tuberculosis latente o pacientes tratados previamente de infección tuberculosa.

Neoplasias malignas

Se desconoce el papel potencial de la terapia con bloqueadores del TNF en el desarrollo de neoplasias malignas. Se debe tener precaución cuando se considera el tratamiento con bloqueadores del TNF en pacientes con antecedentes de neoplasias malignas, o cuando se considera continuar el tratamiento en los pacientes que desarrollan neoplasias malignas.

Neoplasias malignas pediátricas

Se han reportado casos posteriores a la comercialización, algunos fatales, de neoplasias malignas en niños, adolescentes y adultos jóvenes (hasta 22 años de edad) que recibían agentes bloqueadores del TNF (inicio del tratamiento ≤ 18 años de

Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



edad) para el tratamiento de Artritis Juvenil Idiopática (JIA), Enfermedad de Crohn u otras condiciones. Aproximadamente la mitad de los reportes fueron linfomas. Los otros casos representaban diversos tipos de neoplasias malignas, incluyendo neoplasias malignas que no son usualmente observados en niños y adolescentes. La mayoría de los pacientes recibían de forma concomitante inmunosupresores como metotrexato, azatioprina o 6-mercaptopurina. El papel de los bloqueadores del TNF en el desarrollo de neoplasias malignas en niños y adolescentes aún no es claro.

Linfoma

En el periodo controlado de los estudios clínicos de todos los agentes bloqueadores del TNF, incluyendo SIMPONI®, se han observado más casos de linfoma en los pacientes que recibieron tratamiento anti-TNF en comparación con los pacientes del grupo control. Durante la fase 2 y 3 de los estudios clínicos en AR, APs y EA con SIMPONI®, la incidencia de linfoma en los pacientes tratados con SIMPONI® fue mayor que la esperada en la población general. Los pacientes con artritis reumatoide y otras enfermedades inflamatorias crónicas, particularmente pacientes con enfermedad muy activa y/o con exposición crónica a tratamientos inmunosupresores, pueden tener mayor riesgo (varias veces mayor) que la población general de desarrollar linfoma, incluso en ausencia de tratamiento con bloqueadores del TNF.

Se han reportado casos raros de linfoma de células T hepatoesplénico (HSTCL) en pacientes tratados con otros agentes bloqueadores del TNF (ver sección Reacciones adversas). Este tipo raro de linfoma de células T tiene un curso de la enfermedad muy agresivo y es usualmente fatal. Casi todos estos casos han ocurrido en pacientes con Enfermedad de Crohn o con colitis ulcerativa. La mayoría fueron en varones adolescentes y adultos jóvenes. Casi todos estos pacientes habían recibido tratamiento con azatioprina (AZA) o 6-mercaptopurina (6-MP) concomitantemente con un bloqueador del TNF en o previo al diagnóstico. El riesgo potencial de la combinación de AZA o 6-MP y SIMPONI®, debe ser considerado cuidadosamente. No se puede excluir el riesgo del desarrollo de linfoma de células T hepatoesplénico en pacientes tratados con bloqueadores del TNF.

Leucemia

Se han reportado casos de leucemia aguda y crónica con el uso de bloqueadores del TNF, incluyendo SIMPONI®, en artritis reumatoide y otras indicaciones. Incluso en la ausencia del tratamiento con bloqueadores del TNF, los pacientes con artritis reumatoide pueden tener mayor riesgo (aproximadamente el doble) que la población general de desarrollar leucemia.

Neoplasias malignas distintas al linfoma

En el periodo controlado de los estudios clínicos de fase 2 y fase 3 en AR, APs, EA y CU con SIMPONI®, la incidencia de neoplasias malignas distintas al linfoma (excluyendo el cáncer de piel no melanoma) fue similar entre los grupos con SIMPONI® y el control.

En un ensayo clínico exploratorio donde se evaluó el uso de SIMPONI® en pacientes con asma persistente severo, más pacientes tratados con SIMPONI® reportaron neoplasias malignas comparado con los pacientes del grupo control (ver sección Reacciones Adversas). Se desconoce la significancia de estos hallazgos.

Displasia/Carcinoma de colon

Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se desconoce si el tratamiento con SIMPONI® tiene influencia sobre el riesgo de desarrollar displasia o cáncer de colon. Todos los pacientes con colitis ulcerativa que presentan un mayor riesgo de displasia o carcinoma de colon (por ejemplo, pacientes con colitis ulcerativa de larga evolución o colangitis esclerosante primaria), o quienes tuvieron un antecedente de displasia o carcinoma de colon deben someterse a una revisión a intervalos regulares para el diagnóstico de displasia antes de recibir el tratamiento, y a lo largo del curso de su enfermedad. Esta evaluación debe incluir colonoscopia y biopsia según recomendaciones locales. En pacientes con displasia de nuevo diagnóstico, tratados con SIMPONI®, se debe revisar cuidadosamente los riesgos y los beneficios para los pacientes y se debe considerar la continuación del tratamiento.

Cánceres de piel

Se ha reportado melanoma y carcinoma de células de Merkel en pacientes tratados con agentes bloqueadores del TNF, incluyendo SIMPONI® (ver sección Reacciones Adversas). Se recomienda exámenes periódicos de la piel para todos los pacientes, especialmente para aquellos con factores de riesgo para cáncer de piel.

Reactivación del virus de la hepatitis B

Tal y como ocurre con otros medicamentos inmunosupresores, el uso de los agentes bloqueadores del TNF, incluyendo SIMPONI® se ha relacionado con la reactivación del virus de la hepatitis B (HBV) en pacientes portadores crónicos del virus (es decir, positivos para el antígeno de superficie). Los pacientes deben hacerse la prueba de infección por HBV antes de iniciar el tratamiento con los inmunosupresores, incluyendo SIMPONI®. Para aquellos pacientes que dan resultado positivo para el antígeno de superficie de la hepatitis B, se recomienda consultar con un médico experto en el tratamiento de la hepatitis B. Se debe evaluar y monitorear adecuadamente a los portadores crónicos de la hepatitis B antes de iniciar el tratamiento, durante el tratamiento y durante varios meses después de la discontinuación del tratamiento con SIMPONI®.

Insuficiencia cardiaca congestiva (ICC)

Se han reportado casos de empeoramiento de la insuficiencia cardiaca congestiva (ICC) y casos de nueva aparición de ICC con bloqueadores del TNF, incluyendo SIMPONI®. Algunos casos tuvieron un desenlace mortal. No se ha estudiado SIMPONI® en pacientes con ICC. SIMPONI® debe ser usado con precaución en pacientes con insuficiencia cardiaca. Si se decide administrar SIMPONI® a pacientes con insuficiencia cardiaca, estos deben ser estrechamente monitoreados durante el tratamiento, y se debe discontinuar el tratamiento con SIMPONI® si aparecen síntomas nuevos o se observa el empeoramiento de los síntomas de la insuficiencia cardiaca.

Trastornos desmielinizantes

El uso de agentes bloqueadores del TNF se ha relacionado con casos de nueva aparición o exacerbación de los síntomas clínicos y/o evidencia radiográfica de trastornos desmielinizantes del sistema nervioso central, incluyendo esclerosis múltiple (EM) y trastornos desmielinizantes periféricos, incluyendo síndrome de Guillain-Barré. Los prescriptores deben tener precaución al considerar el uso de los bloqueadores del TNF, incluyendo SIMPONI®, en pacientes con trastornos desmielinizantes del sistema nervioso central o periférico. Se debe considerar la discontinuación del tratamiento con SIMPONI® si se presentan estos trastornos.

Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Inmunosupresión

Existe la posibilidad de que los agentes bloqueadores del TNF, incluido el golimumab, afecten las defensas del huésped contra las infecciones y los tumores malignos, ya que el TNF media la inflamación y modula las respuestas inmunes celulares.

Cirugía

La experiencia sobre la seguridad del tratamiento con golimumab en pacientes sometidos a intervenciones quirúrgicas, incluida la artroplastia, es limitada. Si se planea una intervención quirúrgica se debe tener en cuenta la larga semivida de este medicamento. En un paciente que requiera cirugía durante el tratamiento con golimumab se debe controlar estrechamente la aparición de infecciones, y adoptar las medidas adecuadas.

Procesos autoinmunes

El tratamiento con bloqueadores del TNF, incluyendo SIMPONI®, puede resultar en la formación de anticuerpos antinucleares (ANA) y, raramente, en el desarrollo de un síndrome tipo lupus (ver sección Reacciones Adversas). Si un paciente desarrolla síntomas indicativos de un síndrome tipo lupus después del tratamiento con SIMPONI® se debe discontinuar el tratamiento.

Administración concomitante de SIMPONI® con anakinra

En estudios clínicos con el uso concomitante de anakinra y otro agente bloqueador del TNF, etanercept, se han observado infecciones graves y neutropenia, sin beneficio clínico añadido. Debido a la naturaleza de las reacciones adversas observadas con este tratamiento combinado, la aparición de toxicidades similares puede resultar también de la combinación de anakinra con otros agentes bloqueadores del TNF. Por lo tanto, no se recomienda combinar SIMPONI® con anakinra.

Administración concomitante de SIMPONI® con abatacept

En estudios clínicos, la administración concomitante de agentes bloqueadores del TNF y abatacept se ha relacionado con un mayor riesgo de infecciones incluyendo infecciones graves en comparación con la administración sola de los agentes bloqueadores del TNF, sin beneficio clínico añadido. Debido a la naturaleza de las reacciones adversas observadas con el tratamiento combinado de agentes bloqueadores del TNF y abatacept, no se recomienda la combinación de SIMPONI® con abatacept.

Administración concomitante con otras terapias biológicas

No hay información suficiente relativa al uso concomitante de SIMPONI® con otras terapias biológicas utilizadas para tratar las mismas afecciones que SIMPONI®. No se recomienda el uso concomitante de SIMPONI® con estos medicamentos biológicos debido a la posibilidad de un incremento del riesgo de infección.

Cambio entre terapias biológicas

Cuando se cambia de una terapia biológica a otra, se debe continuar monitoreando a los pacientes, ya que la superposición de la actividad biológica podría incrementar el riesgo de infección.

Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones hematológicas

Se han reportado casos de pancitopenia, leucopenia, neutropenia, agranulocitosis y trombocitopenia en pacientes que recibían bloqueadores del TNF, incluyendo SIMPONI®. Se debe tener precaución en los pacientes tratados con SIMPONI® que tengan citopenias significativas o hayan tenido antecedentes de citopenias significativas. Se debe indicar a todos los pacientes que si desarrollan signos y síntomas indicativos de discrasias sanguíneas (por ejemplo, fiebre persistente, sangrado, cardenales, palidez) deben acudir inmediatamente en busca de asistencia médica. Se debe considerar interrumpir la administración de golimumab en pacientes en los cuales se confirmen alteraciones hematológicas significativas.

Vacunas de microorganismos vivos / Agentes infecciosos terapéuticos

Los pacientes tratados con SIMPONI® pueden recibir vacunas concomitantemente, a excepción de las vacunas de microorganismos vivos. En pacientes que están recibiendo terapia anti-TNF, los datos disponibles sobre la respuesta a la vacunación con vacunas de microorganismos vivos o sobre la transmisión secundaria de la infección por vacunas de microorganismos vivos es limitada. El uso de vacunas de microorganismos vivos puede causar infecciones clínicas, incluyendo infecciones diseminadas.

Otros usos de los agentes infecciosos terapéuticos tales como bacterias vivas atenuadas (por ejemplo, la instilación BCG en la vejiga para el tratamiento de cáncer) podrían causar infecciones clínicas, incluyendo infecciones diseminadas. Se recomienda que no se administren los agentes infecciosos terapéuticos de forma concomitante con SIMPONI®.

Vacunas no-vivas

Los pacientes con artritis psoriásica tratados con SIMPONI® en un estudio de fase 3 en APs consiguieron desarrollar una respuesta inmune efectiva de las células B frente a la vacuna antineumocócica polisacárida. Un número similar de pacientes con artritis psoriásica que recibieron SIMPONI® y los que no recibieron SIMPONI® tuvieron por lo menos un incremento de 2 veces la valoración de los anticuerpos. La proporción de pacientes con respuesta a la vacuna neumocócica fue menor en los pacientes tratados con SIMPONI® y en los pacientes control que recibieron MTX en comparación con los pacientes que no recibieron MTX. En general, los datos indican que SIMPONI® no suprime la respuesta inmune humoral a esta vacuna.

Reacciones alérgicas

Sensibilidad al látex

La funda de la aguja de la jeringa precargada que viene en la pluma autoinyectable/precargada contiene goma seca natural (un derivado del látex), el cual puede causar reacciones alérgicas a las personas sensibles al látex.

Reacciones de hipersensibilidad

Durante la experiencia posterior a la comercialización, se han reportado reacciones graves de hipersensibilidad sistémica (incluida reacción anafiláctica), después de la administración de SIMPONI®. Algunas de estas reacciones ocurrieron después de la primera administración de SIMPONI®. Si ocurre una reacción anafiláctica u otra

Acta No. 03 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



reacción grave, se debe interrumpir inmediatamente la administración de SIMPONI® y se debe iniciar un tratamiento adecuado.

Poblaciones especiales

Uso geriátrico

En estudios de fase 3 por vía subcutánea en AR, APs y EA y en estudios de fase 3 por vía intravenosa en AR, no se observaron diferencias generales referentes a las reacciones adversas, reacciones adversas graves e infecciones graves en pacientes de 65 años o mayores que recibieron SIMPONI® en comparación con los pacientes más jóvenes. En estudios de fase 3 por vía intravenosa en APs y EA hubo un número de pacientes de 65 años o mayores para determinar si respondían de manera diferente que los pacientes de 18 y 65 años de edad.

En CU, hubo un número insuficiente de pacientes de 65 años o mayores para determinar si ellos responden de forma diferente que los pacientes de 18 a 65 años. Debido a que la incidencia de infecciones es mayor en la población de edad avanzada en general, se debe tener precaución al momento de tratar a los ancianos. No hubo pacientes de 65 años o mayores en el estudio de nr Axial SpA.

Reacciones adversas:

A través de esta sección, se presentan las reacciones adversas. Las reacciones adversas son eventos adversos que fueron considerados estar razonablemente relacionados con el uso de golimumab en base a la evaluación exhaustiva de la información disponible de los eventos adversos. No se puede establecer una relación causal con golimumab de forma segura en casos individuales. Además, debido a que los estudios clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variables, las tasas de las reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un medicamento no pueden compararse directamente con las tasas de los estudios clínicos de otro medicamento y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

Están disponibles datos de seguridad, provenientes de estudios clínicos de fase 2 y 3, de 6161 pacientes tratados con golimumab, incluyendo 3090 pacientes con artritis reumatoide, 634 con artritis psoriásica, 768 con espondilitis anquilosante, 1245 con colitis ulcerativa, 231 con asma severo persistente y 193 con espondiloartritis axial no radiográfica activa (nr Axial SpA).

En general, el perfil de seguridad general fue similar en pacientes que recibieron golimumab por las vías de administración subcutánea o intravenosa.

Tabla de reacciones adversas

En la Tabla 1 se enumeran las reacciones adversas observadas en los estudios clínicos y las notificadas de la experiencia post-comercialización a nivel mundial con el uso de golimumab. Dentro de la clasificación por órganos y sistemas, las reacciones adversas se enumeran según su frecuencia de acuerdo con la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10000$); 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 1: Tabla de las reacciones adversas

Acta No. 03 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Infecciones e infestaciones	
Muy frecuentes:	Infección del tracto respiratorio superior (nasofaringitis, faringitis, laringitis y rinitis)
Frecuentes:	Infecciones bacterianas (como celulitis), infección del tracto respiratorio inferior (como neumonía), infecciones víricas (como influenza y herpes), bronquitis, sinusitis, infecciones fúngicas superficiales, abscesos.
Poco frecuentes:	Sepsis, incluyendo shock séptico, pielonefritis
Raras:	Tuberculosis, infecciones oportunistas (como infecciones fúngicas invasivas [[histoplasmosis, coccidioidomycosis y neumocistiasis], bacterianas, infección micobacteriana atípica y protozoaria), reactivación de hepatitis B, artritis bacteriana, bursitis infecciosa
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas	
Poco frecuentes:	Neoplasias (como cáncer de piel, carcinoma de células escamosas, nevo melanocítico)
Raras:	Linfoma, leucemia, melanoma, carcinoma de células de Merkel
Frecuencia no conocida:	Linfoma hepatoesplénico de células T*
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Frecuentes:	Leucopenia (incluyendo neutropenia), anemia.
Poco frecuentes:	Trombocitopenia, pancitopenia
Raras:	Anemia aplásica, agranulocytosis
Trastornos del sistema inmunológico	
Frecuentes:	Reacciones alérgicas (broncoespasmo, hipersensibilidad, urticaria), autoanticuerpo positivo
Raras:	Reacciones graves de hipersensibilidad sistémica (incluyendo reacción anafiláctica), vasculitis (sistémica), sarcoidosis
Trastornos endocrinos	
Poco frecuentes:	Trastorno de tiroides (como hipotiroidismo, hipertiroidismo y bocio)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Poco frecuentes:	Glucosa en sangre elevada, lípidos elevados.
Trastornos psiquiátricos	
Frecuentes	Depresión, insomnio
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes:	Mareo, cefalea, parestesia
Poco frecuentes:	Trastornos del equilibrio
Raras:	Trastornos desmielinizantes (central y periférico), disgeusia
Trastornos oculares	
Poco frecuentes:	Trastornos visuales (como visión borrosa y disminución de la agudeza visual), conjuntivitis, alergia ocular (como prurito e irritación)
Trastornos cardíacos	
Poco frecuentes:	Arritmia, trastorno isquémico de la arteria coronaria
Raras:	Insuficiencia cardíaca congestiva (nueva aparición o empeoramiento)
Trastornos vasculares	
Frecuentes:	Hipertensión
Poco frecuentes	Trombosis (como venosa profunda y aórtica), rubefacción
Raras	Fenómeno de Raynaud
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Frecuentes:	Asma y síntomas relacionados (como sibilancias e hiperactividad bronquial)
Poco frecuentes:	Enfermedad pulmonar intersticial
Trastornos gastrointestinales	
Frecuentes	Dispepsia, dolor abdominal y gastrointestinal, náuseas, trastornos gastrointestinales inflamatorias (como gastritis y colitis), estomatitis
Poco frecuentes:	Estreñimiento, enfermedad por reflujo gastroesofágico.

Acta No. 03 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos hepatobiliares	
Frecuentes:	Alanina aminotransferasa elevada, aspartato aminotransferasa elevada
Poco frecuentes	Colelitiasis, trastornos hepáticos
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuentes:	Prurito, erupción, alopecia, dermatitis
Poco frecuentes:	Reacción cutánea ampollosa, psoriasis (por nueva aparición o empeoramiento de psoriasis pre-existente, palmar/plantar y pustular), urticaria Reacciones liquenoides, exfoliación de la piel, vasculitis (cutánea)
Raras	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	
Raras	Síndrome tipo lupus
Trastornos renales y urinarios	
Raras:	Trastornos vesicales, trastornos renales
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	
Poco frecuentes:	Trastornos de la mama, trastornos del ciclo menstrual
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Frecuentes:	Pirexia, astenia, reacción en la zona de inyección (como eritema, urticaria, induración, dolor, hematoma, prurito, irritación y parestesia en la zona de inyección), malestar torácico
Raras:	Alteración de la cicatrización
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	
Frecuentes:	Fracturas óseas

*: Observado con otros antagonistas del TNF.

Los datos descritos a continuación refleja las reacciones adversas en estudios clínicos de fase 2 y fase 3 por la vía subcutánea, excepto para reacciones de la administración y elevaciones de las enzimas hepáticas, las cuales incluyen datos de la vía subcutánea e intravenosa. A lo largo de esta sección, la mediana del tiempo de duración del seguimiento (aproximadamente 4 años) es generalmente presentada para todos los usos de golimumab. Donde el uso de golimumab se describe por dosis, la mediana del tiempo de duración del seguimiento varía (aproximadamente 2 años para la dosis de 50 mg y aproximadamente de 3 años para la dosis de 100 mg) ya que los pacientes pudieron cambiar entre las dosis.

Infecciones (ver sección Advertencias y precauciones)

En el periodo controlado de los estudios pivotaes, la infección del tracto respiratorio superior fue la reacción adversa más frecuentemente reportada en 12.6% de los pacientes en el grupo tratado con golimumab (incidencia por paciente-año: 0.61; IC del 95%: 0.55, 0.67) en comparación con el 11.0% de los pacientes control (incidencia por paciente-año: 0.55; IC del 95%: 0.46, 0.64). En el periodo controlado y no controlado de los estudios, con una mediana del tiempo de seguimiento de aproximadamente 4 años, la incidencia por paciente-año de las infecciones del tracto respiratorio superior fue de 0.35 casos (IC del 95%: 0.34, 0.36) para los pacientes tratados con golimumab.

En el periodo controlado de los estudios pivotaes, se observaron infecciones en el 23.0% de los pacientes tratados con golimumab (incidencia por paciente-año: 1.32; IC del 95%: 1.23, 1.41) en comparación con el 20.2% de los pacientes control (incidencia por paciente-año: 1.22; IC del 95%: 1.09, 1.36). En el periodo controlado y no controlada de los estudios, con una mediana del tiempo de seguimiento de aproximadamente 4 años, la incidencia por pacienteaño de las infecciones fue de 0.81 casos (IC del 95%: 0.79, 0.83) para los pacientes tratados con golimumab.

Se observaron infecciones graves en pacientes tratados con golimumab incluyendo sepsis, neumonía, celulitis, abscesos, infecciones oportunistas y tuberculosis. En el período controlado de los estudios en AR, APs, colitis ulcerativa, EA y nr Axial SpA

Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



se observaron infecciones graves en el 1.2% de los pacientes tratados con golimumab y en el 1.2% de los pacientes control. La incidencia de infecciones graves por paciente-año de seguimiento en el periodo controlado de los estudios en RA, APs, EA, nr Axial SpA fue 0.07; IC del 95%: 0.05, 0.11 para el grupo tratado con 100 mg de golimumab, 0.03; IC del 95%: 0.01, 0.06 para el grupo tratado con 50 mg de golimumab y 0.04; IC del 95%: 0.02, 0.07 para el grupo placebo. En el período controlado de los estudios en CU con inducción de golimumab, se observaron infecciones graves en el 0.8% de los pacientes tratados con golimumab en comparación con el 1.5% de los pacientes tratados con el control. En el periodo controlado y no controlado de los estudios pivotaes con una mediana de seguimiento de hasta 3 años, hubo una mayor incidencia de infecciones graves, incluyendo infecciones oportunistas y tuberculosis, en los pacientes que recibieron 100 mg de golimumab en comparación con los pacientes que recibieron 50 mg de golimumab. La incidencia por paciente-año de todas las infecciones graves fue de 0.04; IC del 95%: 0.04, 0.05 en los pacientes que recibieron 100 mg de golimumab y 0.03; IC del 95%: 0.02, 0.03 en pacientes que recibieron 50 mg de golimumab. Estos resultados pueden malinterpretarse por el diseño de los estudios pivotaes y la diferente duración del seguimiento entre los grupos tratados.

Neoplasias malignas (ver sección Advertencias y precauciones)

Linfoma: La incidencia de linfoma en los pacientes tratados con golimumab durante los estudios pivotaes, fue mayor que la esperada en la población general. En el periodo controlado y no controlado de estos estudios, con una mediana de seguimiento de hasta 3 años, se observó una mayor incidencia de linfoma en los pacientes que recibieron 100 mg de golimumab en comparación con los pacientes que recibieron 50 mg de golimumab. Estos resultados pueden malinterpretarse por del número pequeño de casos, el diseño de los estudios en fase 3 y la diferente duración del seguimiento entre los grupos tratados. La mayoría de linfomas ocurrieron en el Estudio 2 en AR, que incluyó pacientes previamente expuestos a agentes anti-TNF siendo su enfermedad de mayor duración y más refractaria.

Neoplasias malignas distintas al linfoma: En los periodos controlados de los estudios pivotaes, la incidencia de neoplasias malignas distintas al linfoma (excluyendo cáncer de piel no melanoma) fue similar entre los grupos tratados con golimumab y con el control. Durante aproximadamente 4 años de seguimiento, la incidencia de neoplasias malignas distintas al linfoma (excluyendo cáncer de piel no melanoma) fue similar al de la población en general. En un ensayo clínico exploratorio donde se incluyó a pacientes con asma severa persistente, más pacientes tratados con golimumab presentaron neoplasias malignas en comparación con los pacientes control. Se desconoce la significancia de estos hallazgos en la población con asma.

Se desconoce el rol potencial del tratamiento con bloqueadores del TNF en el desarrollo de las neoplasias malignas.

Trastornos desmielinizantes (ver sección Advertencias y precauciones)

En los periodos controlados y no controlados de los estudios pivotaes, con una mediana de seguimiento de hasta 3 años, se observó una mayor incidencia de desmielinización en los pacientes que recibieron 100 mg de golimumab en comparación con los pacientes que recibieron 50 mg de golimumab. Estos resultados pueden malinterpretarse por el número pequeño de casos, el diseño de los estudios pivotaes y la diferente duración del seguimiento entre los grupos tratados.

Incremento de las enzimas hepáticas

Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En los periodos controlados de los estudios pivotaes en AR y APs se produjo un leve incremento de la ALT [>1 y <3 x límite superior de la normalidad (LSN)] en una proporción similar en los pacientes tratados con golimumab y en los pacientes control (22.1% al 27.4% de los pacientes); en los estudios en EA y nr Axial SpA, más pacientes tratados con golimumab (26.9%) que los pacientes control (10.6%) presentaron leve incremento de la ALT. En los periodos controlados y no controlados de los estudios pivotaes en AR y APs, con una mediana de seguimiento de aproximadamente 5 años, la incidencia del leve incremento de la ALT fue similar en los pacientes tratados con golimumab y en los pacientes control.

En el periodo controlado de los estudios pivotaes en CU con inducción de golimumab, se produjo leve incremento de la ALT (>1 y <3 x LSN) en similar proporción en los pacientes tratados con golimumab y en los pacientes control (7.8% a 6.9%, respectivamente). En los periodos controlados y no controlados de los estudios pivotaes en CU con un mediana de seguimiento de aproximadamente 2 años, la proporción de pacientes con leve incremento de la ALT fue 24.7% en los pacientes que recibieron golimumab.

En el periodo controlado de los estudios pivotaes en AR y EA, los incrementos de la ALT ≥ 5 x LSN fueron poco frecuentes y se observaron más en pacientes tratados con golimumab (0.4% al 0.9%) que en los pacientes control (0.0%). Esta tendencia no fue observada en la población con APs. En los periodos controlados y no controlados de los estudios pivotaes en AR, APs y EA, con una mediana de seguimiento de hasta 5 años, la incidencia del incremento de la ALT ≥ 5 x LSN fue similar en los pacientes tratados con golimumab y en los pacientes control. La mayoría de estos incrementos fueron asintomáticos. No se reportaron casos en los periodos controlados y no controlados del estudio en nr Axial SpA (hasta por 1 año).

En los periodos controlado de los estudios pivotaes en CU con inducción de golimumab, se produjeron incrementos de la ALT ≥ 5 x LSN en similar proporción en los pacientes tratados con golimumab en comparación con los pacientes tratados con placebo (0.3% a 1.0%, respectivamente). En los periodos controlados y no controlados de los estudios pivotaes en CU con una mediana de seguimiento de aproximadamente 2 años, la proporción de pacientes con incrementos de la ALT ≥ 5 x LSN fue 0.8% en los pacientes que recibieron golimumab.

En los estudios pivotaes por vía IV, los incrementos de las enzimas hepáticas fueron comparables a los observados en los estudios por vía subcutánea con las siguientes excepciones:

En el período controlado del estudio pivotal por vía IV de APs se observaron elevaciones leves de ALT (> 1 y < 3 x LSN) en mayor número en los pacientes tratados con golimumab (34%) que en los pacientes control (26%).

En el período controlado del estudio pivotal por vía IV de APs se observaron elevaciones de ALT ≥ 3 y < 5 LSN en mayor número en los pacientes tratados con golimumab (2.9%) que en los pacientes control (0.4%).

En el período controlado del estudio pivotal por vía intravenosa de APs se observaron elevaciones de ALT ≥ 5 x LSN en mayor número en los pacientes tratados con golimumab (1.7%) que en los pacientes control (0.4%).

Reacciones en el lugar de la inyección

En los periodos controlados de los estudios pivotaes, el 5.4% de los pacientes tratados con golimumab tuvieron reacciones en el lugar de la inyección en

Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



comparación con el 2.0% de los pacientes tratados con el control. La mayoría de las reacciones en el lugar de la inyección fueron leves y moderadas y la manifestación más frecuente fue eritema en el lugar de la inyección.

En los periodos controlados de los estudios pivotaes por vía IV el 0.2% de los sujetos tratados con placebo y el 2.8% de los sujetos tratados con golimumab tuvieron una reacción debido a la infusión. Las reacciones más comunes a la infusión fueron erupción y dolor de cabeza. No se reportaron reacciones graves por la infusión.

En los estudios controlados de fase 2 y/o 3 en AR, APs, EA, nr Axial SpA, asma severo persistente y en estudios de fase 2/3 en CU, ningún paciente tratado con golimumab desarrolló reacciones anafilácticas que se consideren relacionadas a golimumab.

Anticuerpos antinucleares (ANA) / anticuerpos anti-ADN de doble cadena (dsDNA)

En los periodos controlados y no controlados de los estudios pivotaes hasta el año de seguimiento, el 3.5% de los pacientes tratados con golimumab y el 2.3% de los pacientes control tuvieron resultados positivos para ANA de nueva aparición (títulos de 1:160 o mayor). La frecuencia de los anticuerpos anti-dsDNA al año de seguimiento en los pacientes que en el estado basal dieron resultados negativos para anti-dsDNA fue 1.1%.

Interacciones:

No se han realizado estudios específicos de interacción farmacológica con SIMPONI®.

Uso concomitante de SIMPONI® con otras terapias biológicas

No se recomienda combinar SIMPONI® con otras terapias biológicas utilizadas para tratar las mismas afecciones que SIMPONI®, incluyendo anakinra y abatacept.

Vacunas de microorganismos vivos/Agentes infecciosos terapéuticos

No se deben administrar vacunas de microorganismos vivos concomitantemente con SIMPONI®.

No se debe administrar los agentes infecciosos terapéuticos concomitantemente con SIMPONI®.

Metotrexato

No se ha observado efectos significativos de metotrexato sobre la depuración de SIMPONI® IV administrado por vía intravenosa. Después de la administración subcutánea, el uso concomitante de metotrexato causó un incremento de las concentraciones mínimas en estado estacionario de SIMPONI® en pacientes con AR, APs o EA. Sin embargo, los datos no sugieren la necesidad de ajustar la dosis de SIMPONI® ni de metotrexato.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

SIMPONI® se administra mediante inyección subcutánea y SIMPONI® IV se administra mediante infusión intravenosa.

No se ha establecido la eficacia y seguridad del cambio entre las formulaciones de administración intravenosa y subcutánea.

Acta No. 03 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Dosis – Adultos

Artritis reumatoide

Inyección subcutánea

50 mg de SIMPONI® administrado mediante inyección subcutánea una vez al mes, en el mismo día de cada mes.

Infusión intravenosa

2 mg/kg de SIMPONI® IV administrado mediante infusión intravenosa de 30 minutos en la semana 0 y 4 y posteriormente cada 8 semanas (ver sección Instrucciones de uso, manejo y disposición).

Artritis psoriásica

Inyección subcutánea

50 mg de SIMPONI® administrado mediante inyección subcutánea una vez al mes, el mismo día de cada mes.

Infusión intravenosa

2 mg/kg de SIMPONI® IV administrado mediante infusión intravenosa de 30 minutos en la semana 0 y 4 y posteriormente cada 8 semanas (ver sección Instrucciones de uso, manejo y disposición).

Espondilitis anquilosante

Inyección subcutánea

50 mg de SIMPONI® administrado mediante inyección subcutánea una vez al mes, el mismo día de cada mes.

Infusión intravenosa

2 mg/kg de SIMPONI® IV administrado mediante infusión intravenosa de 30 minutos en la semana 0 y 4 y posteriormente cada 8 semanas (ver sección Instrucciones de uso, manejo y disposición).

Espondiloartritis axial no radiográfica

50 mg de SIMPONI® administrado mediante inyección subcutánea una vez al mes, el mismo día de cada mes.

Colitis ulcerativa

Pacientes con peso corporal menor de 80 Kg

Administrar inicialmente 200 mg de SIMPONI®, mediante administración subcutánea, seguidos por 100 mg en la semana 2. Los pacientes que tienen una respuesta adecuada deben recibir 50 mg en la semana 6 y posteriormente cada 4 semanas. Los pacientes que tienen una respuesta inadecuada se pueden beneficiar de continuar con 100 mg en la semana 6 y posteriormente cada 4 semanas (ver sección Propiedades farmacodinámicas).

Pacientes con peso corporal mayor de 80 Kg

200 mg de SIMPONI®, mediante administración subcutánea en la semana 0, seguido por 100 mg en la semana 2, y posteriormente 100 mg cada 4 semanas.

Acta No. 03 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Durante el tratamiento de mantenimiento, los corticosteroides se pueden reducir de acuerdo con las guías de la práctica clínica.

Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica se alcanza generalmente dentro de la semana 12 a la 14 de tratamiento (después de 4 dosis). La continuación del tratamiento debe ser reconsiderada en pacientes que no muestran evidencia de beneficio terapéutico dentro de este período de tiempo.

Método de administración

SIMPONI® y SIMPONI® IV deben utilizarse bajo la dirección y supervisión de un médico.

Inyección subcutánea

Después de recibir entrenamiento adecuado en la técnica de inyección subcutánea, el paciente puede autoinyectarse SIMPONI®, si el médico determina que es lo adecuado y con el seguimiento médico necesario.

Al momento de la administración, si se requieren múltiples inyecciones, las inyecciones deben ser administradas en diferentes partes del cuerpo (Ver Instrucciones para Inyectar SIMPONI® con la pluma autoinyectable/precargada de uso único SmartJect®). Las instrucciones completas para la administración de SIMPONI® se proporcionan en las secciones “Instrucciones de uso, manejo y disposición” y la sección “Instrucciones para Inyectar SIMPONI® con la pluma autoinyectable/precargada de uso único SmartJect®”. Se debe enseñar a los pacientes a inyectarse la cantidad completa de SIMPONI® según las instrucciones descritas en la sección “Instrucciones para Inyectar SIMPONI® con la pluma autoinyectable/precargada de uso único SmartJect®”.

Infusión intravenosa

La infusión intravenosa de SIMPONI® IV debe ser administrada por profesionales de la salud cuidadosamente entrenados para detectar cualquier evento relacionado con la infusión.

Las instrucciones completas para la infusión intravenosa de SIMPONI® se proporciona en la sección “Instrucciones de uso, manejo y disposición”.

Poblaciones especiales

Pediátricos

La seguridad y la eficacia de SIMPONI® no han sido establecidas en pacientes pediátricos menores de 18 años; por lo tanto, no se pueden hacer recomendaciones sobre la dosificación.

Personas mayores (65 años de edad y mayores)

No se requiere ajuste de la dosis para los pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia renal y hepática

No se han realizado estudios específicos con SIMPONI® en pacientes con insuficiencia renal e insuficiencia hepática.

Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 5.2.0.0.N10

La información farmacológica del presente concepto es la que debe figurar en el inserto, la Información para prescribir, artes de empaque y demás documentos que formen parte del producto.

En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 21 se considera que:

- Los datos y documentación entregada por el titular dan respuesta a lo solicitado en el concepto previo emitido por el grupo de farmacovigilancia del Invima. De ser aprobada su comercialización, se solicita informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

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

3.6.8 VIMIZIM® 1 mg/mL SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA INFUSION

Expediente : 20077347
Radicado : 20201149819 / 20201151134 / 20211141784 / 20211161250
Fecha : 12/08/2021
Interesado : BioMarin Colombia LTDA

Composición:
Cada mL contiene 1mg de Elosulfasa alfa

Forma farmacéutica: Solución para infusión

Indicaciones: (Del Documento)

VIMIZIM está indicado para pacientes que padecen mucopolisacaridosis IV tipo A (MPS IVA, síndrome de Morquio tipo A).

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o alguno de sus componentes.

Precauciones y advertencias:

Anafilaxis y reacciones alérgicas graves

Como ocurre con cualquier medicamento intravenoso que contiene proteínas, es posible que se produzcan reacciones alérgicas graves de hipersensibilidad. Si se producen estas reacciones, interrumpa de inmediato la infusión e inicie el tratamiento médico correspondiente. Se debe tener precaución al momento de volver a administrar el

Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



medicamento a pacientes que experimentaron reacciones alérgicas graves durante la infusión de Vimizim.

Reacciones a la infusión

Las reacciones a la infusión (IRs por sus siglas en inglés) se definen como reacciones que se producen luego de haber iniciado la infusión y hasta el final del día posterior a dicha infusión. Las IRs fueron las reacciones adversas más comunes que se observaron en los pacientes tratados con Vimizim en los estudios clínicos. Las IRs pueden incluir reacciones alérgicas. Se observaron IR graves en los estudios clínicos, como anafilaxis, hipersensibilidad y vómitos. Los síntomas más comunes de las IRs (presentadas en el ≥ 10 % de los pacientes tratados con VIMIZIM y el ≥ 5 % más en comparación con el placebo) fueron dolor de cabeza, náuseas, vómito, pirexia, escalofríos y dolor abdominal.

Generalmente, las IRs fueron leves o moderadas, y la frecuencia fue mayor durante las primeras 12 semanas del tratamiento y tendió a disminuir con el transcurso del tiempo. En el caso de los pacientes que experimentaron IRs, se controlaron las infusiones posteriores mediante una tasa de infusión constante más lenta, un tratamiento con más antihistamínicos profilácticos y, en el evento de una reacción más grave, mediante el tratamiento con corticosteroides profilácticos.

Dada la probabilidad de que se produzcan IRs con VIMIZIM, los pacientes deben recibir antihistamínicos con o sin antipiréticos antes de la infusión. El manejo de las IRs debe basarse en la gravedad de la reacción e incluye la ralentización o la interrupción temporal de la infusión y/o la administración de antihistamínicos, antipiréticos y/o corticosteroides adicionales. Si se producen IRs graves, interrumpa de inmediato la infusión de VIMIZIM e inicie el tratamiento correspondiente. Se deben evaluar los riesgos y los beneficios de volver a administrar VIMIZIM luego de una reacción grave.

Compresión de la médula espinal o cervical

La compresión de la médula espinal o cervical (SCC) es una complicación conocida y grave de la MPS IVA y puede producirse como parte de la evolución natural de la enfermedad. En los ensayos clínicos, se observó SCC tanto en los pacientes que recibían VIMIZIM como en los que recibían placebo. Se deben monitorear los signos y síntomas de la SCC en los pacientes con MPS IVA (como dolor de espalda, parálisis en las extremidades por debajo del nivel de la compresión e incontinencia urinaria o fecal) y proporcionar la atención clínica adecuada.

Reacciones adversas:

La evaluación de las reacciones adversas está basada en la exposición de 176 pacientes con MPS IVA, con edades de 5 a 57 años, a 2 mg/kg de elosulfasa alfa una vez por semana ($n = 58$), a 2 mg/kg de elosulfasa alfa cada dos semanas ($n = 59$) o al placebo ($n = 59$) en un ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo.

La mayoría de las reacciones adversas que se produjeron en los ensayos clínicos fueron IRs. Se observaron IRs graves en los ensayos clínicos, como anafilaxis, hipersensibilidad y vómito. Los síntomas más comunes de las IRs fueron dolor de cabeza, náuseas, vómito, pirexia, escalofríos y dolor abdominal.

Los datos que se muestran en la Tabla 2 a continuación corresponden a las reacciones adversas que experimentaron los pacientes tratados con VIMIZIM durante los ensayos clínicos.



Las frecuencias se definen de la siguiente manera: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes (de $\geq 1/1000$ a $< 1/100$), infrecuentes (de $\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$), muy infrecuentes ($< 1/10\ 000$) y desconocidas (no pueden estimarse 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 en pacientes tratados con VIMIZIM

Sistema de clasificación de órganos MedDRA	Término preferido MedDRA	Frecuencia
Trastornos del sistema inmune	Anafilaxis	Poco frecuente
	Hipersensibilidad	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	Muy frecuente
	Mareos	Muy frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea	Muy frecuente
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, vómito, dolor bucofaringeo, dolor en la parte superior del abdomen, dolor abdominal, náuseas	Muy frecuente
Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo	Mialgia	Frecuente
	Escalofríos	Muy frecuente
Trastornos generales y del sitio de administración	Pirexia	Muy frecuente

Inmunogenicidad

Como ocurre con todas las proteínas terapéuticas, existe la probabilidad de que se produzca inmunogenicidad. La evaluación de la incidencia de la formación de anticuerpos depende, en gran medida, de la sensibilidad y la especificidad del ensayo.

Además, la incidencia observada de la presencia de anticuerpos (incluidos los anticuerpos neutralizantes) en un ensayo puede estar influenciada por varios factores, como la metodología del ensayo, la manipulación de las muestras, el momento de recolección de las muestras, los medicamentos concomitantes y la enfermedad subyacente. Por estas razones, la comparación de la incidencia de los anticuerpos contra VIMIZIM con la incidencia de los anticuerpos contra otros productos puede ser engañosa.

Todos los pacientes tratados con VIMIZIM desarrollaron anticuerpos constantes contra el fármaco. Aproximadamente el 80 % de los pacientes desarrolló anticuerpos neutralizantes capaces de inhibir la unión del fármaco al receptor de manosa-6-fosfato independiente de cationes. En los ensayos, se observaron mejoras constantes en las mediciones de la eficacia y reducciones del queratán sulfato (KS) en la orina con el transcurso del tiempo, a pesar de la presencia de anticuerpos contra el fármaco. No se encontraron correlaciones entre los títulos más altos de anticuerpos o la presencia de anticuerpos neutralizantes y las reducciones en las mediciones de la eficacia o la ocurrencia de anafilaxis u otras reacciones de hipersensibilidad. Se detectaron anticuerpos IgE contra VIMIZIM en el $\leq 10\%$ de los pacientes tratados y no se han relacionado de forma consistente con la anafilaxis, o con otras reacciones de hipersensibilidad y/o con el retiro del tratamiento.

Interacciones:

Acta No. 03 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se han realizado estudios relacionados con interacciones

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento con VIMIZIM debe estar supervisado por un profesional en atención médica que cuente con experiencia en el tratamiento de pacientes con MPS IVA u otras enfermedades metabólicas hereditarias. La administración de VIMIZIM debe estar a cargo de un profesional en atención médica adecuadamente capacitado para manejar urgencias médicas.

Posología

La posología recomendada es de 2 mg/kg de peso corporal de VIMIZIM una vez por semana. El volumen total de la infusión se debe administrar durante aproximadamente 4 horas. Se recomienda el tratamiento previo con antihistamínicos con o sin antipiréticos de 30 a 60 minutos antes comenzar con la infusión.

Poblaciones especiales

Ancianos (uso geriátrico):

No se han establecido la seguridad ni la eficacia de VIMIZIM en pacientes mayores de 65 años, y no se puede recomendar una pauta posológica alternativa para estos pacientes. Se desconoce si los pacientes mayores responden de manera diferente a los pacientes más jóvenes.

Uso pediátrico

La posología para la población pediátrica es la misma que para los adultos.

Modo de administración

VIMIZIM debe diluirse con una solución de 9 mg/mL (0,9 %) de cloruro de sodio para inyección hasta obtener un volumen total de 100 mL o de 250 mL, según el peso del paciente, antes de la infusión. La solución de VIMIZIM para los pacientes que pesen menos de 25 kg no debe diluirse en bolsas de solución salina con un volumen superior a 100 mL.

Si la solución se diluye en 100 mL de solución salina, la tasa de infusión inicial debe ser de 3 mL por hora. La tasa de infusión puede aumentarse cada 15 minutos, según la tolerancia, de la siguiente manera: primero, aumente la tasa a 6 mL por hora; luego, aumente la tasa cada 15 minutos en incrementos de 6 mL por hora hasta llegar a una tasa máxima de 36 mL por hora.

Si la solución se diluye en 250 mL de solución salina, la tasa inicial será de 6 mL por hora. La tasa de infusión puede aumentarse cada 15 minutos, según la tolerancia, de la siguiente manera: primero, aumente la tasa a 12 mL por hora; luego, aumente la tasa cada 15 minutos en incrementos de 12 mL por hora hasta llegar a una tasa máxima de 72 mL por hora.

Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

**Tabla 1: Volúmenes y tasas de infusión recomendadas***

Peso del paciente (Kg)	Volumen de infusión total (mL)	Paso 1 Tasa de infusión inicial 0-15 minutos (mL/h)	Paso 2 15-30 minutos (mL/h)	Paso 3 30-45 minutos (mL/h)	Paso 4 45-60 minutos (mL/h)	Paso 5 60-75 minutos (mL/h)	Paso 6 75-90 minutos (mL/h)	Paso 7 Más de 90 minutos (mL/h)
< 25	100	3	6	12	18	24	30	36
≥ 25	250	6	12	24	36	48	60	72

* La tasa de infusión puede aumentarse según la tolerancia del paciente.

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. 2021005395 emitido mediante Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.6.7, 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 renovación de Registro Sanitario para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Información para prescribir 072021v3 versión 2 allegado mediante radicado No. 20211161250

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 21 de 2020, numeral 3.6.7., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que la información permite concluir que no se han presentado cambios que modifiquen el balance riesgo / beneficio del producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición:

Cada mL contiene 1mg de Elosulfasa alfa

Forma farmacéutica: Solución para infusión

Indicaciones: (Del Documento)

VIMIZIM está indicado para pacientes que padecen mucopolisacaridosis IV tipo A (MPS IVA, síndrome de Morquio tipo A).

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o alguno de sus componentes.

Precauciones y advertencias:

Anafilaxis y reacciones alérgicas graves

Como ocurre con cualquier medicamento intravenoso que contiene proteínas, es posible que se produzcan reacciones alérgicas graves de hipersensibilidad. Si se producen estas reacciones, interrumpa de inmediato la infusión e inicie el tratamiento

Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



médico correspondiente. Se debe tener precaución al momento de volver a administrar el medicamento a pacientes que experimentaron reacciones alérgicas graves durante la infusión de Vimizim.

Reacciones a la infusión

Las reacciones a la infusión (IRs por sus siglas en inglés) se definen como reacciones que se producen luego de haber iniciado la infusión y hasta el final del día posterior a dicha infusión. Las IRs fueron las reacciones adversas más comunes que se observaron en los pacientes tratados con Vimizim en los estudios clínicos. Las IRs pueden incluir reacciones alérgicas. Se observaron IR graves en los estudios clínicos, como anafilaxis, hipersensibilidad y vómitos. Los síntomas más comunes de las IRs (presentadas en el $\geq 10\%$ de los pacientes tratados con VIMIZIM y el $\geq 5\%$ más en comparación con el placebo) fueron dolor de cabeza, náuseas, vómito, pirexia, escalofríos y dolor abdominal.

Generalmente, las IRs fueron leves o moderadas, y la frecuencia fue mayor durante las primeras 12 semanas del tratamiento y tendió a disminuir con el transcurso del tiempo. En el caso de los pacientes que experimentaron IRs, se controlaron las infusiones posteriores mediante una tasa de infusión constante más lenta, un tratamiento con más antihistamínicos profilácticos y, en el evento de una reacción más grave, mediante el tratamiento con corticosteroides profilácticos.

Dada la probabilidad de que se produzcan IRs con VIMIZIM, los pacientes deben recibir antihistamínicos con o sin antipiréticos antes de la infusión. El manejo de las IRs debe basarse en la gravedad de la reacción e incluye la ralentización o la interrupción temporal de la infusión y/o la administración de antihistamínicos, antipiréticos y/o corticosteroides adicionales. Si se producen IRs graves, interrumpa de inmediato la infusión de VIMIZIM e inicie el tratamiento correspondiente. Se deben evaluar los riesgos y los beneficios de volver a administrar VIMIZIM luego de una reacción grave.

Compresión de la médula espinal o cervical

La compresión de la médula espinal o cervical (SCC) es una complicación conocida y grave de la MPS IVA y puede producirse como parte de la evolución natural de la enfermedad. En los ensayos clínicos, se observó SCC tanto en los pacientes que recibían VIMIZIM como en los que recibían placebo. Se deben monitorear los signos y síntomas de la SCC en los pacientes con MPS IVA (como dolor de espalda, parálisis en las extremidades por debajo del nivel de la compresión e incontinencia urinaria o fecal) y proporcionar la atención clínica adecuada.

Reacciones adversas:

La evaluación de las reacciones adversas está basada en la exposición de 176 pacientes con MPS IVA, con edades de 5 a 57 años, a 2 mg/kg de elosulfasa alfa una vez por semana (n = 58), a 2 mg/kg de elosulfasa alfa cada dos semanas (n = 59) o al placebo (n = 59) en un ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo.

La mayoría de las reacciones adversas que se produjeron en los ensayos clínicos fueron IRs. Se observaron IRs graves en los ensayos clínicos, como anafilaxis, hipersensibilidad y vómito. Los síntomas más comunes de las IRs fueron dolor de cabeza, náuseas, vómito, pirexia, escalofríos y dolor abdominal.

Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los datos que se muestran en la Tabla 2 a continuación corresponden a las reacciones adversas que experimentaron los pacientes tratados con VIMIZIM durante los ensayos clínicos.

Las frecuencias se definen de la siguiente manera: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes (de $\geq 1/1000$ a $< 1/100$), infrecuentes (de $\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$), muy infrecuentes ($< 1/10\ 000$) y desconocidas (no pueden estimarse 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 en pacientes tratados con VIMIZIM

Sistema de clasificación de órganos MedDRA	Término preferido MedDRA	Frecuencia
Trastornos del sistema inmune	Anafilaxis	Poco frecuente
	Hipersensibilidad	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	Muy frecuente
	Mareos	Muy frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea	Muy frecuente
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, vómito, dolor bucofaringeo, dolor en la parte superior del abdomen, dolor abdominal, náuseas	Muy frecuente
Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo	Mialgia	Frecuente
	Escalofríos	Muy frecuente
Trastornos generales y del sitio de administración	Pirexia	Muy frecuente

Inmunogenicidad

Como ocurre con todas las proteínas terapéuticas, existe la probabilidad de que se produzca inmunogenicidad. La evaluación de la incidencia de la formación de anticuerpos depende, en gran medida, de la sensibilidad y la especificidad del ensayo.

Además, la incidencia observada de la presencia de anticuerpos (incluidos los anticuerpos neutralizantes) en un ensayo puede estar influenciada por varios factores, como la metodología del ensayo, la manipulación de las muestras, el momento de recolección de las muestras, los medicamentos concomitantes y la enfermedad subyacente. Por estas razones, la comparación de la incidencia de los anticuerpos contra VIMIZIM con la incidencia de los anticuerpos contra otros productos puede ser engañosa.

Todos los pacientes tratados con VIMIZIM desarrollaron anticuerpos constantes contra el fármaco. Aproximadamente el 80 % de los pacientes desarrolló anticuerpos neutralizantes capaces de inhibir la unión del fármaco al receptor de manosa-6-fosfato independiente de cationes. En los ensayos, se observaron mejoras constantes en las mediciones de la eficacia y reducciones del queratán sulfato (KS) en la orina con el transcurso del tiempo, a pesar de la presencia de anticuerpos contra el fármaco. No se encontraron correlaciones entre los títulos más altos de anticuerpos o la presencia de anticuerpos neutralizantes y las reducciones en las

Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



mediciones de la eficacia o la ocurrencia de anafilaxis u otras reacciones de hipersensibilidad. Se detectaron anticuerpos IgE contra VIMIZIM en el $\leq 10\%$ de los pacientes tratados y no se han relacionado de forma consistente con la anafilaxis, o con otras reacciones de hipersensibilidad y/o con el retiro del tratamiento.

Interacciones:

No se han realizado estudios relacionados con interacciones

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento con VIMIZIM debe estar supervisado por un profesional en atención médica que cuente con experiencia en el tratamiento de pacientes con MPS IVA u otras enfermedades metabólicas hereditarias. La administración de VIMIZIM debe estar a cargo de un profesional en atención médica adecuadamente capacitado para manejar urgencias médicas.

Posología

La posología recomendada es de 2 mg/kg de peso corporal de VIMIZIM una vez por semana. El volumen total de la infusión se debe administrar durante aproximadamente 4 horas. Se recomienda el tratamiento previo con antihistamínicos con o sin antipiréticos de 30 a 60 minutos antes comenzar con la infusión.

Poblaciones especiales

Ancianos (uso geriátrico):

No se han establecido la seguridad ni la eficacia de VIMIZIM en pacientes mayores de 65 años, y no se puede recomendar una pauta posológica alternativa para estos pacientes. Se desconoce si los pacientes mayores responden de manera diferente a los pacientes más jóvenes.

Uso pediátrico

La posología para la población pediátrica es la misma que para los adultos.

Modo de administración

VIMIZIM debe diluirse con una solución de 9 mg/mL (0,9 %) de cloruro de sodio para inyección hasta obtener un volumen total de 100 mL o de 250 mL, según el peso del paciente, antes de la infusión. La solución de VIMIZIM para los pacientes que pesen menos de 25 kg no debe diluirse en bolsas de solución salina con un volumen superior a 100 mL.

Si la solución se diluye en 100 mL de solución salina, la tasa de infusión inicial debe ser de 3 mL por hora. La tasa de infusión puede aumentarse cada 15 minutos, según la tolerancia, de la siguiente manera: primero, aumente la tasa a 6 mL por hora; luego, aumente la tasa cada 15 minutos en incrementos de 6 mL por hora hasta llegar a una tasa máxima de 36 mL por hora.

Acta No. 03 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Si la solución se diluye en 250 mL de solución salina, la tasa inicial será de 6 mL por hora. La tasa de infusión puede aumentarse cada 15 minutos, según la tolerancia, de la siguiente manera: primero, aumente la tasa a 12 mL por hora; luego, aumente la tasa cada 15 minutos en incrementos de 12 mL por hora hasta llegar a una tasa máxima de 72 mL por hora.

Tabla 1: Volúmenes y tasas de infusión recomendadas*

Peso del paciente (Kg)	Volumen de infusión total (mL)	Paso 1 Tasa de infusión inicial 0-15 minutos (mL/h)	Paso 2 15-30 minutos (mL/h)	Paso 3 30-45 minutos (mL/h)	Paso 4 45-60 minutos (mL/h)	Paso 5 60-75 minutos (mL/h)	Paso 6 75-90 minutos (mL/h)	Paso 7 Más de 90 minutos (mL/h)
< 25	100	3	6	12	18	24	30	36
≥ 25	250	6	12	24	36	48	60	72

* La tasa de infusión puede aumentarse según la tolerancia del paciente.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 8.2.7.0.N160

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar la información para prescribir 072021v3 versión 2 allegado mediante radicado No. 20211161250

En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 4.1 del producto VIMIZIM se considera que:

- Los datos y documentación entregada por el titular dan respuesta a lo solicitado en el concepto previo emitido por el grupo de farmacovigilancia del Invima. De ser aprobada su comercialización, se solicita informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

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

3.6.9 NEULASTIM® Solución Inyectable 6 mg/0,6 mL

Expediente : 19959519
 Radicado : 20201187165 / 20211163991
 Fecha : 17/08/2021
 Interesado : Amgen Biotecnológica S.A.S

Composición:
 Cada 0.6 ml contiene 6 mg de Pegfilgrastim

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Indicaciones:

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

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a pegfilgrastim, filgrastim, proteínas producidas por E. coli o a alguno de los excipientes del producto.

Precauciones y advertencias:

Trazabilidad

Para mejorar la trazabilidad de los factores estimulantes de colonias de granulocitos (FEC-G), la marca comercial del producto administrado debe registrarse correctamente en la historia clínica del paciente.

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

Los FEC-G pueden estimular el crecimiento de células mieloides in vitro y podrían observarse efectos similares en algunas células no mieloides in vitro.

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

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Neulastim administrado en pacientes < 55 años con LMA de novo con citogenética t.

No se ha investigado la seguridad y eficacia de Neulastim en pacientes tratados con dosis altas de quimioterapia. Este medicamento no debe utilizarse para incrementar las dosis de la quimioterapia citotóxica por encima de los regímenes posológicos establecidos.

Eventos adversos pulmonares

Se han notificado reacciones adversas pulmonares, en particular neumonía intersticial, tras la administración de FEC-G. Pacientes con antecedente reciente de infiltrados pulmonares o neumonía pueden estar en mayor riesgo.

La aparición de síntomas respiratorios tales como tos, fiebre y disnea, en asociación con signos radiológicos de infiltración y deterioro de la función pulmonar, junto con un aumento en la cuenta de neutrófilos pueden ser signos preliminares del Síndrome de Distrés

Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Respiratorio Agudo (SDRA). En estos casos, se deberá suspender la administración de Neulastim, a discreción del médico, y administrar el tratamiento apropiado.

Glomerulonefritis

Se ha notificado glomerulonefritis en pacientes que reciben filgrastim y pegfilgrastim. Los eventos de glomerulonefritis se resuelven generalmente después de la reducción de la dosis o la discontinuación de filgrastim y pegfilgrastim. Se recomienda monitorizar los análisis de orina.

Síndrome de fuga capilar

Se ha notificado síndrome de fuga capilar tras la administración de FEC-G, que se caracteriza por hipotensión, hipoalbuminemia, edema y hemoconcentración. Los pacientes que desarrollan síntomas del síndrome de fuga capilar deben monitorearse cuidadosamente y recibir tratamiento sintomático estándar, que puede incluir la necesidad de cuidados intensivos.

Esplenomegalia y ruptura esplénica

Se han notificado casos poco frecuentes y generalmente asintomáticos de esplenomegalia y casos poco frecuentes de ruptura esplénica después de la administración de pegfilgrastim, incluyendo algunos casos mortales. Por lo tanto, el tamaño del bazo debe evaluarse cuidadosamente (p.ej., examen clínico, ultrasonido). Se deberá considerar el diagnóstico de ruptura esplénica en pacientes que reporten dolor en la parte superior izquierda del abdomen o en el extremo del hombro.

Trombocitopenia y anemia

El tratamiento con Neulastim solo no evita la trombocitopenia y la anemia debidas al mantenimiento de dosis completas de quimioterapia mielosupresora en el esquema prescrito. Se recomienda evaluar regularmente la cuenta de plaquetas y el hematocrito. Se debe tener especial cuidado cuando se agentes quimioterapéuticos en monoterapia o combinación que se conocen por causar trombocitopenia grave.

Síndrome mielodisplásico y leucemia mieloide aguda en pacientes con cáncer de mama y de pulmón

En el entorno de poscomercialización del estudio observacional, la combinación de pegfilgrastim con quimioterapia o radioterapia se ha asociado con el desarrollo de síndrome mielodisplásico (SMD) y de leucemia mieloide aguda (LMA) en pacientes con cáncer de mama y de pulmón. Supervise a los pacientes tratados en estos entornos para determinar si presentan signos o síntomas de SMD/LMA.

Error de medicación como resultado de falla del dispositivo

Existe un riesgo de error de medicación, especialmente de una dosis parcial o la pérdida de dosis de pegfilgrastim, en caso de que se presente una falla o mal funcionamiento con el On-body Injector. En caso de una dosis parcial o perdida, los pacientes pueden tener un mayor riesgo de presentar eventos como neutropenia, neutropenia febril y/o infección que si la dosis se hubiera entregado de forma correcta. El profesional de la salud debe

Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



asegurarse de que el paciente reciba una capacitación adecuada acerca del On-body Injector y entienda que si sospecha de una falla o mal funcionamiento del dispositivo, el paciente debe informar inmediatamente a un profesional de la salud pues puede necesitar una dosis de reemplazo. En el inserto del empaque se proporcionan instrucciones de uso completas para los profesionales de la salud y los pacientes.

Anemia de células falciformes

Las crisis de anemia de células falciformes han sido asociadas con la utilización de pegfilgrastim en pacientes con rasgo de células falciformes o anemia de células falciformes. Por lo tanto, los médicos deben tener precaución al prescribir Neulastim a pacientes con rasgo de células falciformes o anemia de células falciformes, se deben monitorizar los parámetros clínicos apropiados y el estatus de laboratorio y estar alerta sobre la posible asociación de este medicamento con el aumento del tamaño del bazo y una crisis vaso-oclusiva.

Leucocitosis

Se han observado recuentos de glóbulos blancos iguales o superiores a $100 \times 10^9/L$ en menos del 1% de los pacientes tratados con Neulastim. No se han notificado eventos adversos directamente atribuibles a este grado de leucocitosis. Dichas elevaciones de los glóbulos blancos son transitorias, normalmente ocurren de 24 a 48 horas después de la administración y son consistentes con los efectos farmacodinámicos de este medicamento. En consistencia con los efectos clínicos y del potencial para leucocitosis, se deben realizar recuentos de glóbulos blancos a intervalos regulares durante el tratamiento. Se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con este medicamento, si la cuenta de leucocitos supera los $50 \times 10^9/L$ tras el punto mínimo esperado.

Hipersensibilidad

Se ha notificado hipersensibilidad, incluyendo reacciones anafilácticas, que ocurrieron durante el tratamiento inicial o subsecuente en pacientes tratados con Neulastim. Suspenda definitivamente Neulastim en pacientes con hipersensibilidad clínica significativa. No administre Neulastim en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a pegfilgrastim o filgrastim.

Ante una reacción alérgica grave, se debe administrar un tratamiento adecuado, con estrecho seguimiento del paciente durante varios días.

Síndrome de Stevens-Johnson

Rara vez se ha notificado síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), que puede poner en peligro la vida o llegar a ser mortal, en asociación con el tratamiento con pegfilgrastim. Si el paciente ha desarrollado SSJ con el uso de pegfilgrastim, no deberá reiniciarse el tratamiento con pegfilgrastim en este paciente en ningún momento.

Inmunogenicidad

Como con todas las proteínas terapéuticas, existe la posibilidad de inmunogenicidad. Las tasas de generación de anticuerpos contra pegfilgrastim son generalmente bajas. Como

Acta No. 03 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



con todos los biológicos, se generan anticuerpos de unión; sin embargo, hasta el momento no se han asociado con actividad neutralizante.

Aortitis

Se ha notificado aortitis en pacientes sanos y en pacientes con cáncer luego de que se les administrara FEC-G. Los síntomas experimentados incluyeron fiebre, dolor abdominal, malestar general, dolor de espalda y marcadores inflamatorios aumentados (p. ej., proteína C reactiva y recuento de leucocitos). En la mayoría de los casos, la aortitis se diagnosticó mediante tomografía computarizada y en general remitió tras la retirada del FEC-G.

Otras advertencias

La seguridad y eficacia de Neulastim para la movilización de células progenitoras hematopoyéticas en pacientes o donantes sanos no ha sido evaluada adecuadamente.

La cubierta de la aguja de la jeringa prellenada contiene caucho natural seco (un derivado del látex), que puede provocar reacciones alérgicas.

El On-body Injector de Neulastim usa adhesivo acrílico. Para aquellos pacientes que presentan reacciones al adhesivo acrílico, el uso de este producto puede resultar en una reacción significativa.

El aumento de la actividad hematopoyética en la médula ósea en respuesta a la terapia con factores de crecimiento, se ha asociado con hallazgos imagenológicos óseos transitorios positivos. Esto debe considerarse cuando se interpreten resultados imagenológicos óseos.

Sorbitol

Se debe tener en consideración el efecto aditivo de la administración simultánea de productos que contienen sorbitol (o fructosa) y la ingesta dietética de sorbitol (o fructosa).

Sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por 6 mg de dosis, es decir, esencialmente “libre de sodio”.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia fueron dolor óseo (muy frecuente $[\geq 1/10]$) y dolor musculoesquelético (frecuente $[\geq 1/100$ a $< 1/10]$). El dolor óseo fue generalmente de intensidad leve a moderada, transitorio y en la mayoría de los pacientes puede ser controlado con analgésicos comunes.

En tratamientos iniciales o subsecuentes con Neulastim, se han observado reacciones de hipersensibilidad, incluyendo erupciones cutáneas, urticaria, angioedema, disnea, eritema, rubor e hipotensión (poco frecuentes $[\geq 1/1.000$ a $< 1/100]$). En pacientes en tratamiento con Neulastim pueden ocurrir reacciones alérgicas graves, incluyendo anafilaxis (poco frecuentes).

Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Síndrome de Fuga Capilar, el cual puede poner en peligro la vida si se retrasa el tratamiento, se ha notificado como poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) en pacientes con cáncer sometidos a quimioterapia tras la administración de FEC-G.

Esplenomegalia, generalmente asintomática, es poco frecuente.

Se han notificado casos poco frecuentes de ruptura esplénica, incluyendo algunos casos fatales, tras la administración de pegfilgrastim.

Se han notificado reacciones adversas pulmonares poco frecuentes incluyendo neumonía intersticial, edema pulmonar, infiltrados pulmonares y fibrosis pulmonar. Casos poco frecuentes han resultado en insuficiencia respiratoria o en SDRA, potencialmente mortal.

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

Tabla de reacciones adversas

Los datos incluidos en la tabla de abajo describen las reacciones adversas notificadas durante ensayos clínicos y de notificaciones espontáneas. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Clasificación MedDRA por órgano o sistema	Reacciones adversas				
	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 ($< 1/10.000$)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Trombocitopenia ¹ Leucocitosis ¹	Crisis de células falciformes ² ; Esplenomegalia ² ; Ruptura esplénica ²		
Trastornos del sistema inmunológico			Reacciones de hipersensibilidad; Anafilaxis		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			Elevación del ácido úrico		
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea ¹				
Trastornos vasculares			Síndrome de fuga capilar ¹	Aortitis	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo ² ; Reacciones adversas pulmonares (neumonía intersticial, edema pulmonar, infiltrados pulmonares y fibrosis pulmonar) Hemoptisis	Hemorragia pulmonar	
Trastornos gastrointestinales	Náusea ¹				

Acta No. 03 de 2022 SEMNINMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Clasificación MedDRA por órgano o sistema	Reacciones adversas			
	Muy frecuentes (≥ 1/10)	Frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10)	Poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100)	Raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000)
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)			Síndrome mielodisplásico ¹ Leucemia mieloide aguda ¹	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Dermatitis de contacto ¹	Síndrome de Sweet (dermatosis neutrofilica febril aguda) ^{1,2} Vasculitis cutánea ^{1,2}	Síndrome de Stevens-Johnson

Trastornos músculo-esqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor óseo;	Dolor músculo-esquelético (mialgia, artralgia, dolor en las extremidades, dolor en la espalda, dolor músculo-esquelético, dolor en el cuello)			
---	-------------	---	--	--	--

Clasificación MedDRA por órgano o sistema	Reacciones adversas				
	Muy frecuentes (≥ 1/10)	Frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10)	Poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100)	Raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000)	Muy raras (< 1/10.000)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Dolor en el sitio de la inyección ¹ Reacciones en el sitio de aplicación ¹ Dolor torácico no cardíaco	Reacciones en el sitio de la inyección ²		
Exploraciones complementarias			Elevaciones en la lactato deshidrogenasa y fosfatasa alcalina ¹ ; Elevaciones transitorias en las pruebas de función hepática para ALT o AST ¹		
Trastornos renales y urinarios			Glomerulonefritis ²		

¹ Ver sección "Descripción de las reacciones adversas seleccionadas" abajo.

² Esta reacción adversa se ha identificado en la monitorización post-comercialización, pero no se ha observado la misma en los ensayos clínicos controlados aleatorizados en adultos. Se ha estimado la frecuencia de la categoría de acuerdo con un cálculo estadístico basado en 1.576 pacientes que recibieron Neulastim en nueve ensayos clínicos aleatorizados.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Se han notificado acontecimientos poco frecuentes de vasculitis cutánea en pacientes tratados con Neulastim. Se desconoce el mecanismo de aparición de vasculitis en pacientes que reciben Neulastim. De forma inicial o en tratamientos posteriores con Neulastim, se han notificado reacciones en el sitio de la inyección, incluyendo eritema (poco frecuente), así como también dolor en el sitio de inyección (frecuente).

Se han notificado reacciones en el sitio de aplicación (incluidos eventos como hemorragia, dolor, malestar, hematomas, y eritema) con el uso del On-body Injector.

Se han notificado dermatitis de contacto y reacciones locales en la piel como rash, prurito, y urticaria con el uso del On-body Injector, lo que indica posiblemente una reacción de hipersensibilidad al adhesivo.

Se han notificado casos frecuentes de leucocitosis (Recuento de Glóbulos Blancos (WBC, por sus siglas en inglés) $> 100 \times 10^9/L$).

Elevaciones reversibles leves a moderadas en ácido úrico y en fosfatasa alcalina, sin efectos clínicos asociados; y elevaciones reversibles leves a moderadas en lactato deshidrogenasa, sin efectos clínicos asociados, fueron poco frecuentes en pacientes tratados con Neulastim después de la quimioterapia citotóxica.

Se observó de manera muy frecuente náusea y cefalea en los pacientes tratados con quimioterapia.

Elevaciones poco frecuentes en las pruebas de la función hepática (PFH) para alanina aminotransferasa (ALT) o aspartato aminotransferasa (AST), han sido observadas en pacientes después de recibir tratamiento con pegfilgrastim posterior a la quimioterapia citotóxica. Estas elevaciones son transitorias y retornan al estado basal.

En un estudio epidemiológico en pacientes con cáncer de mama y de pulmón, se ha observado un aumento del riesgo de SMD/LMA luego del tratamiento con Neulastim junto con quimioterapia o radioterapia.

Se han notificado casos frecuentes de trombocitopenia.

Se han notificado casos de síndrome de fuga capilar durante la postcomercialización con el uso de FEC-G. Estos casos ocurrieron generalmente en pacientes con enfermedades neoplásicas malignas avanzadas, sepsis, que reciben múltiples quimioterapéuticos o sometidos a aféresis.

Población pediátrica

La experiencia en niños es limitada. Se ha observado mayor frecuencia de reacciones adversas graves en niños menores, entre 0-5 años (92%) comparado con niños de mayor edad, entre 6-11 años y 12-21 años respectivamente (80% y 67%), y adultos. La reacción adversa notificada con mayor frecuencia fue dolor óseo.

Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Interacciones:

Debido a la potencial sensibilidad a la quimioterapia citotóxica de las células mieloides en rápida división, Neulastim debe administrarse al menos 24 horas después de la administración de la quimioterapia citotóxica. En los estudios clínicos, Neulastim se administró de forma segura 14 días antes de la quimioterapia. La administración simultánea de Neulastim con fármacos quimioterapéuticos no ha sido evaluada en pacientes.

En modelos animales la administración simultánea de Neulastim y 5-fluorouracilo (5-FU) u otros antimetabolitos ha mostrado potenciar la mielosupresión.

En los ensayos clínicos no se ha investigado específicamente las posibles interacciones con otros factores de crecimiento hematopoyéticos o con citocinas.

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

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

No se han realizado estudios específicos de interacción o metabolismo, sin embargo, los ensayos clínicos no han indicado una interacción de Neulastim con cualquier otro medicamento.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

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

Posología

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

Neulastim se administra subcutáneamente a través de una jeringa prellenada para uso manual o a través de su uso con el On-body Injector de Neulastim, el cual es co-empacado con una jeringa prellenada. Las inyecciones se deben administrar en el muslo, abdomen o en la parte superior del brazo.

Neulastim 6 mg solución inyectable en jeringa prellenada con el On-body Injector

El On-body Injector se debe llenar utilizando la jeringa prellenada coempacada. El On-body Injector se debe aplicar sobre piel intacta, no irritada en la parte posterior del brazo o sobre el abdomen. La parte posterior del brazo solo se debe usar si se dispone de un cuidador que monitoree el estado del On-body Injector. Aproximadamente 27 horas después de que se haya aplicado el On-body Injector sobre la piel del paciente, Neulastim será administrado durante 45 minutos aproximadamente. Una vez que el On-body Injector esté lleno, debe usarse inmediatamente y se puede usar el mismo día que la administración de la

Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



quimioterapia citotóxica, siempre y cuando se tome el tiempo de administración para asegurar que el On-body Injector entregue Neulastim al menos 24 horas después de la administración de la quimioterapia citotóxica.

El On-body Injector solo se debe usar con la jeringa prellenada coempacada. Dicha jeringa prellenada que viene en el mismo empaque contiene solución adicional para compensar el líquido residual retenido en el On-body Injector después de la entrega.

Si la jeringa prellenada coempacada con el On-body Injector se usa para administrar manualmente una inyección subcutánea, el paciente recibirá más de la dosis recomendada.

Si la jeringa prellenada para administración manual se usa con el On-body Injector, el paciente puede recibir menos de la dosis recomendada.

Población pediátrica

No se ha establecido aún la seguridad y eficacia de Neulastim en niños. En secciones posteriores se describen los datos disponibles, sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica.

Pacientes con insuficiencia renal

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

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021008330 emitido mediante Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB, numeral 3.6.11, 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 renovación de Registro Sanitario para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión No. 6 de enero de 2021 allegado mediante radicado No. 20211163991
- Información para prescribir versión No. 6 de enero de 2021 allegado mediante radicado No. 20211163991
- Instructivo de uso Profesional de la Salud y paciente Versión No. 3 de abril de 2020 allegado mediante radicado No. 20201187165

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 03 de 2021, numeral 3.6.11., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que la información permite concluir que no se han presentado cambios que modifiquen el balance riesgo / beneficio del producto de la referencia, con la siguiente información:

Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Composición:

Cada 0.6 ml contiene 6 mg de Pegfilgrastim

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

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

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a pegfilgrastim, filgrastim, proteínas producidas por E. coli o a alguno de los excipientes del producto.

Precauciones y advertencias:

Trazabilidad

Para mejorar la trazabilidad de los factores estimulantes de colonias de granulocitos (FEC-G), la marca comercial del producto administrado debe registrarse correctamente en la historia clínica del paciente.

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

Los FEC-G pueden estimular el crecimiento de células mieloides in vitro y podrían observarse efectos similares en algunas células no mieloides in vitro.

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

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Neulastim administrado en pacientes < 55 años con LMA de novo con citogenética t.

No se ha investigado la seguridad y eficacia de Neulastim en pacientes tratados con dosis altas de quimioterapia. Este medicamento no debe utilizarse para incrementar las dosis de la quimioterapia citotóxica por encima de los regímenes posológicos establecidos.

Eventos adversos pulmonares

Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se han notificado reacciones adversas pulmonares, en particular neumonía intersticial, tras la administración de FEC-G. Pacientes con antecedente reciente de infiltrados pulmonares o neumonía pueden estar en mayor riesgo.

La aparición de síntomas respiratorios tales como tos, fiebre y disnea, en asociación con signos radiológicos de infiltración y deterioro de la función pulmonar, junto con un aumento en la cuenta de neutrófilos pueden ser signos preliminares del Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo (SDRA). En estos casos, se deberá suspender la administración de Neulastim, a discreción del médico, y administrar el tratamiento apropiado.

Glomerulonefritis

Se ha notificado glomerulonefritis en pacientes que reciben filgrastim y pegfilgrastim. Los eventos de glomerulonefritis se resuelven generalmente después de la reducción de la dosis o la discontinuación de filgrastim y pegfilgrastim. Se recomienda monitorizar los análisis de orina.

Síndrome de fuga capilar

Se ha notificado síndrome de fuga capilar tras la administración de FEC-G, que se caracteriza por hipotensión, hipoalbuminemia, edema y hemoconcentración. Los pacientes que desarrollan síntomas del síndrome de fuga capilar deben monitorearse cuidadosamente y recibir tratamiento sintomático estándar, que puede incluir la necesidad de cuidados intensivos.

Esplenomegalia y ruptura esplénica

Se han notificado casos poco frecuentes y generalmente asintomáticos de esplenomegalia y casos poco frecuentes de ruptura esplénica después de la administración de pegfilgrastim, incluyendo algunos casos mortales. Por lo tanto, el tamaño del bazo debe evaluarse cuidadosamente (p.ej., examen clínico, ultrasonido). Se deberá considerar el diagnóstico de ruptura esplénica en pacientes que reporten dolor en la parte superior izquierda del abdomen o en el extremo del hombro.

Trombocitopenia y anemia

El tratamiento con Neulastim solo no evita la trombocitopenia y la anemia debidas al mantenimiento de dosis completas de quimioterapia mielosupresora en el esquema prescrito. Se recomienda evaluar regularmente la cuenta de plaquetas y el hematocrito. Se debe tener especial cuidado cuando se agentes quimioterapéuticos en monoterapia o combinación que se conocen por causar trombocitopenia grave.

Síndrome mielodisplásico y leucemia mieloide aguda en pacientes con cáncer de mama y de pulmón

En el entorno de poscomercialización del estudio observacional, la combinación de pegfilgrastim con quimioterapia o radioterapia se ha asociado con el desarrollo de síndrome mielodisplásico (SMD) y de leucemia mieloide aguda (LMA) en pacientes con cáncer de mama y de pulmón. Supervise a los pacientes tratados en estos entornos para determinar si presentan signos o síntomas de SMD/LMA.

Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Error de medicación como resultado de falla del dispositivo

Existe un riesgo de error de medicación, especialmente de una dosis parcial o la pérdida de dosis de pegfilgrastim, en caso de que se presente una falla o mal funcionamiento con el On-body Injector. En caso de una dosis parcial o perdida, los pacientes pueden tener un mayor riesgo de presentar eventos como neutropenia, neutropenia febril y/o infección que si la dosis se hubiera entregado de forma correcta. El profesional de la salud debe asegurarse de que el paciente reciba una capacitación adecuada acerca del On-body Injector y entienda que si sospecha de una falla o mal funcionamiento del dispositivo, el paciente debe informar inmediatamente a un profesional de la salud pues puede necesitar una dosis de reemplazo. En el inserto del empaque se proporcionan instrucciones de uso completas para los profesionales de la salud y los pacientes.

Anemia de células falciformes

Las crisis de anemia de células falciformes han sido asociadas con la utilización de pegfilgrastim en pacientes con rasgo de células falciformes o anemia de células falciformes. Por lo tanto, los médicos deben tener precaución al prescribir Neulastim a pacientes con rasgo de células falciformes o anemia de células falciformes, se deben monitorizar los parámetros clínicos apropiados y el estatus de laboratorio y estar alerta sobre la posible asociación de este medicamento con el aumento del tamaño del bazo y una crisis vaso-oclusiva.

Leucocitosis

Se han observado recuentos de glóbulos blancos iguales o superiores a $100 \times 10^9/L$ en menos del 1% de los pacientes tratados con Neulastim. No se han notificado eventos adversos directamente atribuibles a este grado de leucocitosis. Dichas elevaciones de los glóbulos blancos son transitorias, normalmente ocurren de 24 a 48 horas después de la administración y son consistentes con los efectos farmacodinámicos de este medicamento. En consistencia con los efectos clínicos y del potencial para leucocitosis, se deben realizar recuentos de glóbulos blancos a intervalos regulares durante el tratamiento. Se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con este medicamento, si la cuenta de leucocitos supera los $50 \times 10^9/L$ tras el punto mínimo esperado.

Hipersensibilidad

Se ha notificado hipersensibilidad, incluyendo reacciones anafilácticas, que ocurrieron durante el tratamiento inicial o subsecuente en pacientes tratados con Neulastim. Suspenda definitivamente Neulastim en pacientes con hipersensibilidad clínica significativa. No administre Neulastim en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a pegfilgrastim o filgrastim.

Ante una reacción alérgica grave, se debe administrar un tratamiento adecuado, con estrecho seguimiento del paciente durante varios días.

Síndrome de Stevens-Johnson

Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Rara vez se ha notificado síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), que puede poner en peligro la vida o llegar a ser mortal, en asociación con el tratamiento con pegfilgrastim. Si el paciente ha desarrollado SSJ con el uso de pegfilgrastim, no deberá reiniciarse el tratamiento con pegfilgrastim en este paciente en ningún momento.

Inmunogenicidad

Como con todas las proteínas terapéuticas, existe la posibilidad de inmunogenicidad. Las tasas de generación de anticuerpos contra pegfilgrastim son generalmente bajas. Como con todos los biológicos, se generan anticuerpos de unión; sin embargo, hasta el momento no se han asociado con actividad neutralizante.

Aortitis

Se ha notificado aortitis en pacientes sanos y en pacientes con cáncer luego de que se les administrara FEC-G. Los síntomas experimentados incluyeron fiebre, dolor abdominal, malestar general, dolor de espalda y marcadores inflamatorios aumentados (p. ej., proteína C reactiva y recuento de leucocitos). En la mayoría de los casos, la aortitis se diagnosticó mediante tomografía computarizada y en general remitió tras la retirada del FEC-G.

Otras advertencias

La seguridad y eficacia de Neulastim para la movilización de células progenitoras hematopoyéticas en pacientes o donantes sanos no ha sido evaluada adecuadamente.

La cubierta de la aguja de la jeringa prellenada contiene caucho natural seco (un derivado del látex), que puede provocar reacciones alérgicas.

El On-body Injector de Neulastim usa adhesivo acrílico. Para aquellos pacientes que presentan reacciones al adhesivo acrílico, el uso de este producto puede resultar en una reacción significativa.

El aumento de la actividad hematopoyética en la médula ósea en respuesta a la terapia con factores de crecimiento, se ha asociado con hallazgos imagenológicos óseos transitorios positivos. Esto debe considerarse cuando se interpreten resultados imagenológicos óseos.

Sorbitol

Se debe tener en consideración el efecto aditivo de la administración simultánea de productos que contienen sorbitol (o fructosa) y la ingesta dietética de sorbitol (o fructosa).

Sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por 6 mg de dosis, es decir, esencialmente “libre de sodio”.

Acta No. 03 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia fueron dolor óseo (muy frecuente $[\geq 1/10]$) y dolor musculoesquelético (frecuente $[\geq 1/100$ a $< 1/10]$). El dolor óseo fue generalmente de intensidad leve a moderada, transitorio y en la mayoría de los pacientes puede ser controlado con analgésicos comunes.

En tratamientos iniciales o subsecuentes con Neulastim, se han observado reacciones de hipersensibilidad, incluyendo erupciones cutáneas, urticaria, angioedema, disnea, eritema, rubor e hipotensión (poco frecuentes $[\geq 1/1.000$ a $< 1/100]$). En pacientes en tratamiento con Neulastim pueden ocurrir reacciones alérgicas graves, incluyendo anafilaxis (poco frecuentes).

Síndrome de Fuga Capilar, el cual puede poner en peligro la vida si se retrasa el tratamiento, se ha notificado como poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) en pacientes con cáncer sometidos a quimioterapia tras la administración de FEC-G.

Esplenomegalia, generalmente asintomática, es poco frecuente.

Se han notificado casos poco frecuentes de ruptura esplénica, incluyendo algunos casos fatales, tras la administración de pegfilgrastim.

Se han notificado reacciones adversas pulmonares poco frecuentes incluyendo neumonía intersticial, edema pulmonar, infiltrados pulmonares y fibrosis pulmonar. Casos poco frecuentes han resultado en insuficiencia respiratoria o en SDRA, potencialmente mortal.

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

Tabla de reacciones adversas

Los datos incluidos en la tabla de abajo describen las reacciones adversas notificadas durante ensayos clínicos y de notificaciones espontáneas. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.



Clasificación MedDRA por órgano o sistema	Reacciones adversas				
	Muy frecuentes (≥ 1/10)	Frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10)	Poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100)	Raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000)	Muy raras (< 1/10.000)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Trombocitopenia ¹ Leucocitosis ¹	Crisis de células falciformes ² ; Esplenomegalia ² ; Ruptura esplénica ²		
Trastornos del sistema inmunológico			Reacciones de hipersensibilidad; Anafilaxis		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			Elevación del ácido úrico		
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea ¹				
Trastornos vasculares			Síndrome de fuga capilar ¹	Aortitis	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo ² ; Reacciones adversas pulmonares (neumonía intersticial, edema pulmonar, infiltrados pulmonares y fibrosis pulmonar) Hemoptisis	Hemorragia pulmonar	
Trastornos gastrointestinales	Náusea ¹				

Clasificación MedDRA por órgano o sistema	Reacciones adversas			
	Muy frecuentes (≥ 1/10)	Frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10)	Poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100)	Raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000)
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)			Síndrome mielodisplásico ¹ Leucemia mieloide aguda ¹	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Dermatitis de contacto ¹	Síndrome de Sweet (dermatosis neutrofilica febril aguda) ^{1,2} Vasculitis cutánea ^{1,2}	Síndrome de Stevens-Johnson

Trastornos músculo-esqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor óseo;	Dolor músculo-esquelético (mialgia, artralgia, dolor en las extremidades, dolor en la espalda, dolor músculo-esquelético, dolor en el cuello)			
---	-------------	---	--	--	--

Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Clasificación MedDRA por órgano o sistema	Reacciones adversas				
	Muy frecuentes (≥ 1/10)	Frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10)	Poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100)	Raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000)	Muy raras (< 1/10.000)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Dolor en el sitio de la inyección ¹ Reacciones en el sitio de aplicación ¹ Dolor torácico no cardíaco	Reacciones en el sitio de la inyección ²		
Exploraciones complementarias			Elevaciones en la lactato deshidrogenasa y fosfatasa alcalina ¹ ; Elevaciones transitorias en las pruebas de función hepática para ALT o AST ¹		
Trastornos renales y urinarios			Glomerulonefritis ²		

¹ Ver sección "Descripción de las reacciones adversas seleccionadas" abajo.

² Esta reacción adversa se ha identificado en la monitorización post-comercialización, pero no se ha observado la misma en los ensayos clínicos controlados aleatorizados en adultos. Se ha estimado la frecuencia de la categoría de acuerdo con un cálculo estadístico basado en 1.576 pacientes que recibieron Neulastim en nueve ensayos clínicos aleatorizados.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

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

Se han notificado acontecimientos poco frecuentes de vasculitis cutánea en pacientes tratados con Neulastim. Se desconoce el mecanismo de aparición de vasculitis en pacientes que reciben Neulastim. De forma inicial o en tratamientos posteriores con Neulastim, se han notificado reacciones en el sitio de la inyección, incluyendo eritema (poco frecuente), así como también dolor en el sitio de inyección (frecuente).

Se han notificado reacciones en el sitio de aplicación (incluidos eventos como hemorragia, dolor, malestar, hematomas, y eritema) con el uso del On-body Injector.

Se han notificado dermatitis de contacto y reacciones locales en la piel como rash, prurito, y urticaria con el uso del On-body Injector, lo que indica posiblemente una reacción de hipersensibilidad al adhesivo.

Se han notificado casos frecuentes de leucocitosis (Recuento de Glóbulos Blancos (WBC, por sus siglas en inglés) > 100 x 10⁹/L).

Elevaciones reversibles leves a moderadas en ácido úrico y en fosfatasa alcalina, sin efectos clínicos asociados; y elevaciones reversibles leves a moderadas en lactato deshidrogenasa, sin efectos clínicos asociados, fueron poco frecuentes en pacientes tratados con Neulastim después de la quimioterapia citotóxica.

Acta No. 03 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se observó de manera muy frecuente náusea y cefalea en los pacientes tratados con quimioterapia.

Elevaciones poco frecuentes en las pruebas de la función hepática (PFH) para alanina aminotransferasa (ALT) o aspartato aminotransferasa (AST), han sido observadas en pacientes después de recibir tratamiento con pegfilgrastim posterior a la quimioterapia citotóxica. Estas elevaciones son transitorias y retornan al estado basal.

En un estudio epidemiológico en pacientes con cáncer de mama y de pulmón, se ha observado un aumento del riesgo de SMD/LMA luego del tratamiento con Neulastim junto con quimioterapia o radioterapia.

Se han notificado casos frecuentes de trombocitopenia.

Se han notificado casos de síndrome de fuga capilar durante la postcomercialización con el uso de FEC-G. Estos casos ocurrieron generalmente en pacientes con enfermedades neoplásicas malignas avanzadas, sepsis, que reciben múltiples quimioterapéuticos o sometidos a aféresis.

Población pediátrica

La experiencia en niños es limitada. Se ha observado mayor frecuencia de reacciones adversas graves en niños menores, entre 0-5 años (92%) comparado con niños de mayor edad, entre 6-11 años y 12-21 años respectivamente (80% y 67%), y adultos. La reacción adversa notificada con mayor frecuencia fue dolor óseo.

Interacciones:

Debido a la potencial sensibilidad a la quimioterapia citotóxica de las células mieloides en rápida división, Neulastim debe administrarse al menos 24 horas después de la administración de la quimioterapia citotóxica. En los estudios clínicos, Neulastim se administró de forma segura 14 días antes de la quimioterapia. La administración simultánea de Neulastim con fármacos quimioterapéuticos no ha sido evaluada en pacientes.

En modelos animales la administración simultánea de Neulastim y 5-fluorouracilo (5-FU) u otros antimetabolitos ha mostrado potenciar la mielosupresión.

En los ensayos clínicos no se ha investigado específicamente las posibles interacciones con otros factores de crecimiento hematopoyéticos o con citocinas.

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

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



No se han realizado estudios específicos de interacción o metabolismo, sin embargo, los ensayos clínicos no han indicado una interacción de Neulastim con cualquier otro medicamento.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

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

Posología

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

Método de administración

Neulastim se administra subcutáneamente a través de una jeringa prellenada para uso manual o a través de su uso con el On-body Injector de Neulastim, el cual es coempacado con una jeringa prellenada. Las inyecciones se deben administrar en el muslo, abdomen o en la parte superior del brazo.

Neulastim 6 mg solución inyectable en jeringa prellenada con el On-body Injector

El On-body Injector se debe llenar utilizando la jeringa prellenada coempacada. El On-body Injector se debe aplicar sobre piel intacta, no irritada en la parte posterior del brazo o sobre el abdomen. La parte posterior del brazo solo se debe usar si se dispone de un cuidador que monitoree el estado del On-body Injector. Aproximadamente 27 horas después de que se haya aplicado el On-body Injector sobre la piel del paciente, Neulastim será administrado durante 45 minutos aproximadamente. Una vez que el On-body Injector esté lleno, debe usarse inmediatamente y se puede usar el mismo día que la administración de la quimioterapia citotóxica, siempre y cuando se tome el tiempo de administración para asegurar que el On-body Injector entregue Neulastim al menos 24 horas después de la administración de la quimioterapia citotóxica.

El On-body Injector solo se debe usar con la jeringa prellenada coempacada. Dicha jeringa prellenada que viene en el mismo empaque contiene solución adicional para compensar el líquido residual retenido en el On-body Injector después de la entrega.

Si la jeringa prellenada coempacada con el On-body Injector se usa para administrar manualmente una inyección subcutánea, el paciente recibirá más de la dosis recomendada.

Si la jeringa prellenada para administración manual se usa con el On-body Injector, el paciente puede recibir menos de la dosis recomendada.

Población pediátrica

Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se ha establecido aún la seguridad y eficacia de Neulastim en niños. En secciones posteriores se describen los datos disponibles, sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica.

Pacientes con insuficiencia renal

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

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 17.7.0.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto versión No. 6 de enero de 2021, la información para prescribir versión No. 6 de enero de 2021 allegado mediante radicado No. 20211163991 y Instructivo de uso Profesional de la Salud y paciente Versión No. 3 de abril de 2020 allegado mediante radicado No. 20201187165

En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 5.0 del producto NEULASTIM se considera que:

- Los datos y documentación entregada por el titular dan respuesta a lo solicitado en el concepto previo emitido por el grupo de farmacovigilancia del Invima. De ser aprobada su comercialización, se solicita informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

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

3.10. OTROS

3.10.1. CONTRAVE®

Expediente : 20168852
Radicado : 20191168599 / 20201169727 / 20211159225
Fecha : 10/08/2021
Interesado : Merck S.A.

Composición:

Cada comprimido recubierto contiene 8 mg de Naltrexona Clorhidrato y 90 mg de Bupropion Clorhidrato

Forma farmacéutica: Comprimido recubierto de liberación prolongada

Indicaciones:

Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Contrave® está indicado, como complemento de una dieta reducida en calorías y el aumento de la actividad física, para el control del peso en pacientes adultos (≥ 18 años) con un Índice de Masa Corporal inicial (IMC) de

- $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ (obeso), o
- $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ a $< 30 \text{ kg/m}^2$ (sobrepeso) en presencia de uno o más comorbilidades relacionadas con el peso (por ejemplo, diabetes tipo 2, dislipidemia o hipertensión controlada).

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a la(s) sustancia(s) activa(s) o a cualquiera de los excipientes
- Pacientes con hipertensión no controlada
- Pacientes con trastorno convulsivo actual o antecedente de convulsiones
- Pacientes con tumor conocido del sistema nervioso central
- Pacientes que sufren de síndrome agudo de abstinencia del alcohol o benzodiazepinas
- Pacientes que reciben cualquier tratamiento concomitante que contenga Bupropión o Naltrexona
- Pacientes con un diagnóstico actual o previo de bulimia o anorexia nerviosa
- Pacientes actualmente dependientes de opiáceos crónicos o agonistas opiáceos (por ejemplo, metadona) o pacientes con síndrome agudo de abstinencia de opiáceos
- Pacientes que reciben la administración concomitante de inhibidores de la monoamina oxidasa (IMAO). Deben transcurrir al menos 14 días entre la discontinuación de IMAO y el inicio del tratamiento con CONTRAVE®

Precauciones y advertencias:

La seguridad y tolerabilidad de CONTRAVE® deben evaluarse en intervalos regulares.

El tratamiento debe discontinuarse si hay preocupaciones de seguridad y tolerabilidad del tratamiento en curso, incluyendo preocupaciones sobre la elevación de la presión arterial.

El consumo de alcohol durante el tratamiento con CONTRAVE® debe minimizarse o evitarse.

Suicidio o comportamiento suicida

CONTRAVE® contiene Bupropión, un inhibidor de la recaptación de dopamina y norepinefrina, similar a algunas sustancias activas usadas para el tratamiento de la depresión. Un metaanálisis de ensayos clínicos controlados con placebo de antidepresivos en sujetos adultos con trastornos psiquiátricos mostró un mayor riesgo de comportamiento suicida con antidepresivos en sujetos menores de 25 años, en comparación con placebo.

En ensayos clínicos controlados con placebo con CONTRAVE® para el tratamiento de la obesidad en sujetos adultos, no se reportaron suicidios ni intentos de suicidio en estudios de hasta 56 semanas de duración con CONTRAVE®. La ideación suicida no se reportó con mayor frecuencia en sujetos tratados con CONTRAVE®, en comparación con placebo. Se han reportado eventos suicidas (incluyendo ideación suicida) en sujetos de todas las edades tratados con Naltrexona / Bupropión en el período postcomercialización.

La supervisión estrecha de pacientes y, en particular, de pacientes adultos y aquellos con alto riesgo, debe acompañar la terapia con CONTRAVE®, especialmente al inicio del

Acta No. 03 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



tratamiento y luego de cambios en la dosis. Los pacientes (y los cuidadores de los pacientes) deben ser alertados sobre la necesidad de monitorear cualquier empeoramiento clínico, comportamiento o pensamiento suicida y cambios inusuales en el comportamiento y buscar inmediatamente asesoría médica si se presentan estos síntomas.

Crisis epilépticas:

Bupropión está asociado con un riesgo de crisis epilépticas relacionado con la dosis; la liberación prolongada (LP) de 300 mg de Bupropión genera una incidencia estimada de crisis de 0.1%. Las concentraciones plasmáticas de Bupropión y metabolitos de Bupropión luego de la administración de una dosis única de 180 mg de Bupropión en comprimidos de CONTRAVE® son comparables con las concentraciones observadas luego de la administración de una dosis única de 150 mg de Bupropión LP; sin embargo, no se han realizados estudios para determinar las concentraciones de Bupropión y metabolitos de Bupropión luego de la administración repetida de comprimidos de CONTRAVE®, en comparación con comprimidos LP de Bupropión. Se desconoce si el riesgo de crisis epilépticas con Bupropión está relacionado con Bupropión o con un metabolito de Bupropión, y no hay datos que demuestren la comparabilidad de las concentraciones plasmáticas con la administración repetida, existe la duda si la administración de dosis repetidas de CONTRAVE® puede estar asociada con una tasa similar de crisis epilépticas a la de Bupropión LP 300 mg.

La incidencia de crisis epilépticas en sujetos que recibían CONTRAVE® en ensayos clínicos fue de aproximadamente 0.06% (2/3239 sujetos), en comparación con 0.0% (0/1515 sujetos) con placebo.

La incidencia de crisis epilépticas, junto con la incidencia de convulsiones en sujetos que recibían CONTRAVE® en un estudio extensivo de efectos cardiovasculares, no fue mayor a la tasa de crisis epilépticas registrada con Bupropión como agente único en las dosis aprobadas.

El riesgo de sufrir una crisis epiléptica también está relacionado con los factores, situaciones clínicas y medicamentos concomitantes del paciente, los cuales deben considerarse al seleccionar los pacientes tratados con CONTRAVE®. CONTRAVE® debe discontinuarse y no reiniciarse en pacientes que experimentan una crisis epiléptica mientras reciben tratamiento con este medicamento. Se debe tener precaución al prescribir CONTRAVE® a pacientes con factores predisponentes que pueden aumentar el riesgo de sufrir crisis epilépticas, incluyendo:

- antecedentes de traumatismo en la cabeza
- uso excesivo de alcohol o adicción a cocaína o estimulantes
- considerando que el tratamiento con CONTRAVE® puede producir una reducción de la glucosa en pacientes con diabetes, la dosis de insulina y/o medicamentos diabéticos debe evaluarse para minimizar el riesgo de hipoglicemia, que podría predisponer a los pacientes a sufrir crisis epiléptica
- la administración concomitante de medicamentos que pueden disminuir el umbral epiléptico, incluyendo antipsicóticos, antidepresivos, antimaláricos, tramadol, teofilina, esteroides sistémicos, quinolonas y antihistamínicos sedantes.

CONTRAVE® está contraindicado en pacientes con tumor en el sistema nervioso central, diagnóstico actual o previo de bulimia o anorexia nerviosa o síndrome de abstinencia de sedantes.

Pacientes que reciben analgésicos opiáceos:

Acta No. 03 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



CONTRAVE® no debe administrarse a pacientes que reciben terapia crónica con opiáceos. Si se requiere la terapia con opiáceos, el tratamiento con CONTRAVE® debe suspenderse. En pacientes que requieren terapia intermitente con opiáceos, la terapia con CONTRAVE® debe discontinuarse temporalmente y la dosis de opiáceo no debe aumentarse por sobre la dosis estándar.

Intento de superar el bloqueo:

El intento de superar cualquier bloqueo de opiáceos de Naltrexona administrando grandes cantidades de opiáceos exógenos es muy peligroso y puede producir una sobredosis fatal o una intoxicación potencialmente mortal por opiáceos (por ejemplo, paro respiratorio, colapso circulatorio). Los pacientes deben estar conscientes que pueden estar más sensibles a dosis menores de opiáceos luego de discontinuar el tratamiento con CONTRAVE®.

Reacciones alérgicas:

En ensayos clínicos con Bupropión se han reportado reacciones anafilactoides/anafilácticas caracterizadas por síntomas como prurito, urticaria, angioedema y disnea, que requirieron tratamiento médico. Además, ha habido reportes espontáneos raros poscomercialización de eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson y choque anafiláctico asociado con Bupropión. Si un paciente experimenta reacciones anafilactoides/anafilácticas (por ejemplo, exantema cutáneo, prurito, urticaria, dolor torácico, edema y falta de aliento) durante el tratamiento, debe suspender CONTRAVE® y consultar un médico.

Se ha reportado artralgia, mialgia y fiebre con exantema y otros síntomas sugerentes de hipersensibilidad retardada en asociación con Bupropión. Estos síntomas pueden ser semejantes a una enfermedad del suero. Se debe aconsejar a los pacientes de notificar a su médico tratante si experimentan estos síntomas. Si se sospecha de enfermedad del suero, CONTRAVE® debe discontinuarse.

Elevación de la presión arterial:

En ensayos clínicos con CONTRAVE® se observaron aumentos medios, tempranos y pasajeros, en comparación con los valores basales, en la presión sistólica y diastólica de hasta 1 mm Hg. En la práctica clínica con otros productos que contienen Bupropión, se ha reportado hipertensión, en algunos casos grave y que requirieron tratamiento agudo.

Antes del inicio de la terapia con CONTRAVE® debe medirse la presión arterial y el pulso y luego evaluarse en intervalos regulares consistentes con la práctica clínica usual, especialmente en pacientes con enfermedad cardíaca o cerebrovascular. Si los pacientes experimentan aumentos clínicamente relevantes y sostenidos en la presión arterial o el pulso como resultado del tratamiento con CONTRAVE®, este debe discontinuarse.

CONTRAVE® debe administrarse con precaución en pacientes con hipertensión controlada y no debe administrarse a pacientes con hipertensión no controlada.

Hepatotoxicidad:

En estudios clínicos completados con CONTRAVE®, las dosis diarias de Naltrexona clorhidrato variaron de 16 mg a 48 mg. Se han observado casos de enzimas hepáticas elevadas en reportes poscomercialización del uso de CONTRAVE®. Un paciente con sospecha de daño hepático inducido por el fármaco (DILI) debe suspender CONTRAVE®.

Pacientes geriátricos:

Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los estudios clínicos de CONTRAVE® no incluyeron una cantidad suficiente de sujetos de 65 años o más para determinar si responden en forma diferente a los sujetos más jóvenes. Los pacientes mayores pueden ser más sensibles a los efectos adversos en el sistema nervioso central de CONTRAVE®. Se sabe que Naltrexona y Bupropión se excretan principalmente a través del riñón y que el riesgo de reacciones adversas a CONTRAVE® puede ser mayor en pacientes con insuficiencia renal, condición que es más común en individuos mayores. Considerando estas razones, CONTRAVE® debe usarse con precaución en pacientes mayores de 65 años y no se recomienda en pacientes mayores de 75 años.

Pacientes con insuficiencia renal:

No se ha evaluado CONTRAVE® extensivamente en sujetos con insuficiencia renal y no se recomienda en pacientes con falla renal terminal. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve. La dosis de mantención diaria máxima recomendada de CONTRAVE® es de dos comprimidos (un comprimido en la mañana y uno en la noche) en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave.

Pacientes con insuficiencia hepática:

No se recomienda CONTRAVE® en pacientes con insuficiencia hepática grave. No se ha evaluado CONTRAVE® en sujetos con insuficiencia hepática. Basándose en la información disponible de los constituyentes individuales, la exposición sistémica es significativamente mayor para Bupropión y sus metabolitos (dos a tres veces mayor), y para Naltrexona y sus metabolitos (hasta 10 veces mayor) en sujetos con insuficiencia hepática moderada a grave.

Síntomas neuropsiquiátricos y activación de la manía:

Se ha reportado activación de la manía y la hipomanía en pacientes con trastornos del estado de ánimo que fueron tratados con otros medicamentos similares para el trastorno depresivo mayor. No se reportó activación de la manía o la hipomanía en ensayos clínicos que evaluaron los efectos de CONTRAVE® en sujetos obesos, que excluyeron a sujetos que recibían antidepresivos. Se debe usar CONTRAVE® con precaución en pacientes con antecedentes de manía.

Abuso o Dependencia de Fármacos:

No se ha estudiado sistemáticamente el potencial de abuso, tolerancia o dependencia física de CONTRAVE® (Naltrexona HCl y Bupropión HCl) en humanos. Sin embargo, en estudios clínicos en pacientes ambulatorios de hasta 56 semanas de duración, no hubo evidencia de intoxicación, dependencia física, diversión o abuso de fármacos eufóricos. No hubo evidencia de síndrome de abstinencia luego de la discontinuación abrupta luego de 56 semanas de tratamiento doble ciego, controlado con placebo, aleatorizado.

Naltrexona es un antagonista opiáceo puro. No produce dependencia física o psicológica. Se desconoce si ocurre tolerancia a efecto antagonista al opiáceo.

Datos en animales sugieren un potencial adictivo de Bupropión. Sin embargo, estudios sobre propensión al abuso en humanos y la experiencia clínica extensiva muestran que Bupropión tiene un bajo potencial de abuso. Estudios clínicos controlados de Bupropión (formulación de liberación inmediata) realizados en voluntarios normales, en sujetos con antecedentes de abuso de múltiples fármacos y en sujetos depresivos mostraron cierto aumento en la actividad motora y agitación/excitación. Sin embargo, se desconoce si los hallazgos en ensayos clínicos predicen en forma confiable el potencial abuso de

Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



medicamentos. No obstante, la evidencia de estudios de dosis única sugiere que la dosis diaria recomendada de Bupropión, administrada en dosis divididas, probablemente no refuerce significativamente a pacientes que abusan de anfetaminas o estimulantes del CNS.

Lactosa:

Pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

Reacciones adversas:

Los efectos no deseados se presentan en la siguiente tabla, por clasificación de sistema y órgano y por frecuencia, usando las siguientes categorías: muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($< 1/10$ a $\geq 1/100$); poco frecuente ($< 1/100$ a $\geq 1/1000$); raro ($1 < 1000$ a $\geq 1/10,000$); muy raro ($< 1/10,000$); desconocido (no puede estimarse con los datos disponibles).

Resumen tabulado de reacciones adversas reportadas con CONTRAVE®:

Clasificación por Órgano y Sistema	Frecuencia	Término Preferido MedDRA
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuente	Hipersensibilidad
	Raro	Angioedema
Trastornos psiquiátricos	Frecuente	Ansiedad, Insomnio
	Poco frecuente	Sueños anormales, Agitación, Disociación (sensación de anormalidad), Cambios de humor, Nerviosismo
Trastornos del sistema nervioso	Muy Frecuente	Dolor de cabeza
	Frecuente	Trastornos de la atención, Mareos, Disgeusia, Letargo, Temblores
	Poco frecuente	Amnesia, Trastornos del equilibrio, Temblor intencional
	Raro	Convulsión
Trastornos del oído y laberinto	Frecuente	Tinnitus, Vértigo
	Poco frecuente	Mareo por movimiento
Trastornos cardíacos	Frecuente	Palpitaciones
	Poco frecuente	Taquicardia
Trastornos vasculares	Frecuente	Bochornos, Hipertensión
Trastornos gastrointestinales	Muy Común	Estreñimiento, Náuseas, Vómitos
	Frecuente	Dolor abdominal, Dolor abdominal superior, Boca seca
	Poco frecuente	Eructos
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Frecuente	Alopecia, Hiperhidrosis, Prurito, Exantema
Trastornos generales y	Frecuente	Fatiga, Sensación de nerviosismo, Irritabilidad

Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Clasificación por Órgano y Sistema	Frecuencia	Término Preferido MedDRA
condiciones en el sitio de administración	Poco frecuente	Astenia, Sensación Anormal, Sensación de calor, Sed
Investigaciones	Frecuente	Aumento de presión arterial, Aumento de frecuencia cardíaca
	Poco frecuente	Elevación de ALT, Elevación de AST, Aumento de creatinina sanguínea, Aumento de enzimas hepáticas

CONTRAVE® es una combinación fija de dos ingredientes activos, adicionalmente a las listadas en la tabla anterior para CONTRAVE®, pueden ocurrir reacciones adversas observadas con una de las sustancias activas. Los efectos no deseados adicionales que se sabe ocurren con cualquiera de los componentes individuales (bupropión o naltrexona) incluyen:

Clasificación por Órgano y Sistema	Término Preferido MedDRA
Frecuencia $\geq 1/10$	
Trastornos del sistema nervioso	Inquietud
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Artralgia, Mialgia
Frecuencia $<1/10$ a $\geq 1/100$	
Trastornos psiquiátricos	Trastornos afectivos, Depresión
Trastornos del sistema nervioso	Trastornos de la concentración
Trastornos oculares	Aumento de lagrimeo
Trastornos cardíacos	Cambio en el electrocardiograma
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, Trastornos del sabor
Trastornos del sistema reproductivo y mamarios	Retardo de la eyaculación
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Dolor de pecho, Escalofríos, Aumento de la energía, Fiebre
Frecuencia $<1/100$	
Infecciones e infestaciones	Herpes oral, Pie de atleta
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Purpura trombocitopénica idiopática, linfadenopatía
Trastornos del sistema inmunológico	Reacciones de hipersensibilidad tales como urticaria, y también incluyendo reacciones de hipersensibilidad más graves, tales como disnea/broncoespasmo y choque anafiláctico. También se ha reportado artralgia, mialgia y fiebre en asociación con exantema y otros síntomas sugerentes de hipersensibilidad retardada y puede asemejarse a enfermedad del suero.
Trastornos del metabolismo y nutrición	Anorexia, alteraciones de la glucosa en sangre, Deshidratación

Acta No. 03 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Clasificación por Órgano y Sistema	Término Preferido MedDRA
Trastornos psiquiátricos	Agresión, Intento de suicidio, Confusión, Estado de Confusión, Ilusiones, Despersonalización, Desorientación, Alucinación, Hostilidad, Trastorno de la libido, Pesadillas, Paranoia, Ideación paranoide, Psicosis, Comportamiento suicida, Ideación suicida.
Trastornos del sistema nervioso	Ataxia, Disonía, Falta de coordinación, Discapacidad mental, Discapacidad de memoria, Parestesia, Parkinsonismo, Presíncope, Somnolencia, Síncope
Trastornos oculares	Dolor ocular o astenopia, Irritación ocular, Inflamación ocular, Fotofobia, Visión borrosa, Trastornos visuales
Trastornos del oído y laberinto	Dolor de oído, Molestias de oído
Trastornos vasculares	Fluctuación de la presión arterial, Bochornos, Hipotensión postural, Vasodilatación
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	Tos, Disfonía, Disnea, Congestión nasal, Molestia nasal, Dolor orofaríngeo, Rinorrea, Trastorno Sinusal, Estornudos, Aumento de esputo, Bostezos
Trastornos gastrointestinales	Molestia abdominal, Dolor abdominal inferior, Diarrea, Dispepsia, Flatulencia, Hematoquecia, Hemorroides, Inflamación de labios, Trastornos del gusto, Úlcera
Trastornos hepatobiliares	Aumento de bilirrubina en sangre, Colecistitis, Hepatitis, Ictericia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Acné, Eritema multiforme y síndrome de Stevens Johnson, Exacerbación de la psoriasis, Seborrea
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Dolor inguinal, Dolor maxilar, Rabdomiólisis, Espasmos
Trastornos renales y urinarios	Disuria, Polaquiuria
Trastornos del sistema reproductivo y mamarios	Disfunción eréctil, Menstruación irregular, Hemorragia vaginal, Sequedad vulvovaginal
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	Malestar, Dolor, Entumecimiento periférico, Pirexia
Investigaciones	Reducción de hematocritos

Interacciones:

Inhibidores de la monoamina oxidasa (IMAO):

Dado que los inhibidores de monoamina oxidasa A y B también estimulan las vías catecolaminérgicas mediante un mecanismo diferente al de Bupropión, CONTRAVE® no debe usarse con IMAO. Deben transcurrir al menos 14 días entre la discontinuación de un IMAO y el inicio del tratamiento con CONTRAVE®. A la inversa, deben transcurrir al menos 14 días desde la suspensión de CONTRAVE® antes de iniciar un IMAO.

Analgésicos opiáceos:

CONTRAVE® está contraindicado en pacientes actualmente dependientes de una terapia crónica con opiáceos o con agonistas opiáceos (por ejemplo, metadona), o en pacientes con síndrome agudo de abstinencia de opiáceos. Debido al efecto antagonista de

Acta No. 03 de 2022 SEMNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Naltrexona al receptor opiáceo, los pacientes que reciben CONTRAVE® podrían no beneficiarse completamente del tratamiento con medicamentos que contienen opiáceos, tales como medicamentos para la tos y el resfrío, preparaciones antidiarreicas y analgésicos opiáceos. En pacientes que requieren tratamiento intermitente con opiáceos, la terapia con CONTRAVE® debe discontinuarse temporalmente y la dosis del opiáceo no debe aumentarse por sobre la dosis estándar. Si se requiere terapia crónica con opiáceo, el tratamiento con CONTRAVE® debe suspenderse. CONTRAVE® puede usarse con precaución luego de suspender el uso crónico de opiáceos por 7 a 10 días, con el fin de prevenir que se produzca un síndrome de abstinencia.

Fármacos metabolizados por enzimas del citocromo P450 (CYP):

Bupropión es metabolizado a su principal metabolito activo, hidroxibupropión, principalmente por la CYP2B6 del citocromo P450; de esta forma, existe la posibilidad de interacción al administrar medicamentos que inducen o inhiben la CYP2B6. Aunque Bupropión no es metabolizado por la isoenzima CYP2D6, Bupropión y su principal metabolito, hidroxibupropión, inhiben la vía de la CYP2D6 y existe la posibilidad de que afecten a los medicamentos metabolizados por la CYP2D6.

Sustratos de la CYP2D6:

En un estudio clínico, se coadministró CONTRAVE® (32 mg de Naltrexona clorhidrato / 360 mg de bupropión clorhidrato diarios) con una dosis de 50 mg de metoprolol (un sustrato de la CYP2D6). CONTRAVE® aumentó el AUC de metoprolol aproximadamente 4 veces y Cmax 2 veces, en comparación al metoprolol en monoterapia. También se han observado interacciones farmacológicas clínicas similares que dieron como resultado una mayor exposición farmacocinética de los sustratos de la CYP2D6 con Bupropión como medicamento único con desipramina y venlafaxina.

La coadministración de bupropión con medicamentos que son metabolizados por la isoenzima CYP2D6, incluyendo ciertos antidepresivos (SSRIs y muchos antidepresivos tricíclicos, por ejemplo, desipramina, imipramina, paroxetina), antipsicóticos (por ejemplo, haloperidol, risperidona y tioridazina), betabloqueantes (por ejemplo, metoprolol) y antiarrítmicos Tipo 1C (por ejemplo, propafenona y flecainida), debe realizarse con precaución y debe iniciarse con el nivel más bajo del rango de dosificación del medicamento concomitante. Aunque citalopram no es metabolizado principalmente por la CYP2D6, en un estudio bupropión aumentó la Cmax y AUC de citalopram en un 30% y 40%, respectivamente. Los fármacos que requieren de activación metabólica de la CYP2D6 para ser eficaces (por ejemplo, tamoxifeno), pueden tener una menor eficacia al administrarse concomitantemente con inhibidores de la CYP2D6, como bupropión. Si se agrega CONTRAVE® al régimen de tratamiento de un paciente que ya recibe un fármaco metabolizado por la CYP2D6, se debe considerar la necesidad de disminuir la dosis del medicamento original, particularmente en el caso de medicamentos concomitantes con índice terapéutico estrecho. Cuando sea factible, se debe considerar la opción de monitoreo terapéutico del fármaco en el caso de medicamentos con un índice terapéutico estrecho, tales como antidepresivos tricíclicos.

Inductores, inhibidores y sustratos de la CYP2B6:

Bupropión es metabolizado a su principal metabolito activo, hidroxibupropión, principalmente por la isoenzima CYP2B6. Existe la posibilidad de interacción farmacológica entre CONTRAVE® y fármacos que inducen o son sustratos de la isoenzima CYP2B6.

Considerando que bupropión se metaboliza extensivamente, se recomienda precaución al coadministrar CONTRAVE® con medicamentos conocidos por inducir a la CYP2B6 (por

Acta No. 03 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



ejemplo, carbamazepina, fenitoína, ritonavir, efavirenz), ya que estos pueden afectar la eficacia clínica de CONTRAVE®. En una serie de estudios en voluntarios sanos, ritonavir (100 mg dos veces al día o 600 mg dos veces al día) o ritonavir 100 mg más lopinavir 400 mg dos veces al día, redujeron la exposición de bupropión y sus principales metabolitos en forma dependiente de la dosis en 20% a 80%. De igual forma, efavirenz 600 mg una vez al día por dos semanas redujo la exposición de bupropión en aproximadamente 55% en voluntarios sanos.

La coadministración de medicamentos que pueden inhibir el metabolismo de bupropión a través de la isoenzima CYP2B6 (por ejemplo, sustratos de la CYP2B6: ciclofosfamida, ifosfamida e inhibidores de la CYP2B6: orfenadrina, ticlopidina, clopidogrel), puede aumentar los niveles plasmáticos de bupropión y reducir los niveles del metabolito activo hidroxibupropión. Actualmente se desconocen las consecuencias clínicas de la inhibición del metabolismo de bupropión a través de la enzima CYP2B6 y los cambios posteriores en la proporción de bupropión-hidroxibupropión, pero podrían reducir la eficacia de CONTRAVE®.

Sustratos del OCT2:

Bupropión y sus metabolitos inhiben competitivamente el OCT2 en la membrana basolateral del túbulo renal responsable de la secreción de creatinina, de forma similar al sustrato del OCT2 cimetidina. Por lo tanto, los aumentos leves en la creatinina observados luego del tratamiento de largo plazo con CONTRAVE® podrían deberse a la inhibición del OCT2, y no son indicativos de cambios en el aclaramiento de creatinina. El uso de CONTRAVE® con otros sustratos del OCT2 (por ejemplo, metformina) en ensayos clínicos no indicó la necesidad de un ajuste de la dosis u otras precauciones.

Otras interacciones

Aunque los datos clínicos no identifican una interacción farmacocinética entre bupropión y alcohol, rara vez se han reportado eventos neuropsiquiátricos adversos o reducción en la tolerancia al alcohol en pacientes que bebieron alcohol durante el tratamiento con bupropión. No se producen interacciones conocidas entre Naltrexona y alcohol. El consumo de alcohol durante el tratamiento con CONTRAVE® debe minimizarse o evitarse.

Se debe tener precaución al prescribir CONTRAVE® a pacientes con factores predisponentes que puede aumentar el riesgo de crisis epilépticas, incluyendo:

- dado que el tratamiento con CONTRAVE® puede reducir la glucosa en pacientes con diabetes, la dosis de insulina y/o medicamentos diabéticos orales debe ser evaluada para minimizar el riesgo de hipoglicemia, que podría predisponer a los pacientes a sufrir crisis epilépticas
- administración concomitante de medicamentos que pueden reducir el umbral epiléptico, incluyendo antipsicóticos, antidepresivos, antimaláricos, tramadol, teofilina, esteroides sistémicos, quinolonas y antihistamínicos sedantes

CONTRAVE® está contraindicado en pacientes que reciben tratamiento concomitante con inhibidores de la monoamina oxidasa, bupropión o naltrexona, pacientes que están sufriendo de síndrome agudo de abstinencia al alcohol o benzodiazepinas, pacientes actualmente dependientes de opiáceos crónicos o agonistas de opiáceos.

La administración de CONTRAVE® a pacientes que reciben levodopa o amantadina concomitantemente debe realizarse con precaución. Datos clínicos limitados sugieren una mayor incidencia de reacciones adversas (por ejemplo, náuseas, vómitos y reacciones

Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



adversas neuropsiquiátricas) en pacientes que reciben bupropión concomitantemente con levodopa o amantadina.

La administración de CONTRAVE® con inhibidores o inductores de UGT 1A2 y 2B7 debe realizarse con precaución, ya que estos pueden alterar la exposición de naltrexona.

CONTRAVE® no se ha estudiado en conjunto con bloqueadores alfa-adrenérgicos o clonidina.

Considerando que bupropión se metaboliza extensivamente, se recomienda precaución al coadministrar CONTRAVE® con medicamentos conocidos por inhibir el metabolismo (por ejemplo, valproato), ya que estos pueden afectar su eficacia y seguridad clínica.

CONTRAVE® debe tomarse de preferencia con alimentos, ya que se sabe que las concentraciones plasmáticas tanto de Naltrexona como de bupropión aumentan con los alimentos y los datos de seguridad y eficacia de ensayos clínicos se basan en la dosificación con alimentos. Sin embargo, al administrar CONTRAVE® con una comida alta en grasas, la AUC y Cmax de Naltrexona aumentó 2.1 veces y 3.7 veces, respectivamente, y la AUC y Cmax de bupropión aumentó 1.4 veces y 1.8 veces, respectivamente. En estado estacionario, el efecto de la comida aumentó AUC y Cmax de Naltrexona en 1.7 veces y 1.9 veces, respectivamente, y la AUC y Cmax de bupropión 1.1 veces y 1.3 veces, respectivamente. Por lo tanto, CONTRAVE® no debe tomarse con comidas altas en grasas, debido a los aumentos significativos en la exposición sistémica a bupropión y naltrexona.

Interacciones de Ensayo entre Fármaco y Laboratorio

Se han reportado ensayos de detección con inmunoensayo en orina falsos positivos para anfetaminas en pacientes que toman bupropión. Esto se debe a la falta de especificidad de algunos ensayos de detección. Los resultados falsos positivos pueden producir incluso la discontinuación de la terapia de Bupropión.

Los ensayos confirmatorios, tales como cromatografía/espectrometría de gases, permitirán distinguir entre Bupropión y anfetaminas.

Vía de administración:

Uso oral. Los comprimidos deben tragarse enteros con un poco de agua. Los comprimidos deben tomarse preferentemente con las comidas. Los comprimidos no deben partirse, masticarse ni molerse.

Dosificación y Grupo etario:

Adultos (≥18 años)

Luego de iniciar el tratamiento, la dosis debe aumentarse durante un período de 4 semanas de la siguiente forma:

- Semana 1: Un comprimido en la mañana
- Semana 2: Un comprimido en la mañana y un comprimido en la noche
- Semana 3: Dos comprimidos en la mañana y un comprimido en la noche
- Semana 4 en adelante: Dos comprimidos en la mañana y dos comprimidos en la noche

La dosis diaria máxima recomendada de CONTRAVE® es de dos comprimidos, dos veces al día, con una dosis total de 32 mg de Naltrexona clorhidrato y 360 mg de Bupropión

Acta No. 03 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



clorhidrato. La necesidad de continuar el tratamiento debe evaluarse luego de 16 semanas (es decir, dosis de titulación de 4 semanas y 12 semanas de dosis de mantención) y reevaluarse anualmente. El tratamiento con CONTRAVE® debe discontinuarse luego de 16 semanas, si el paciente no ha perdido al menos 5% de su peso corporal inicial, ya que es improbable que alcance y mantenga una pérdida de peso clínicamente significativa si continúa con el tratamiento.

Si el paciente olvida una dosis, no debe tomar una adicional, sino que tomar la siguiente dosis prescrita en la hora usual.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recurso de reposición contra la Resolución No. 2021032456 del 4 de agosto de 2021, en el sentido de:

Revocar la Resolución No. 2021032456 de 4 de Agosto de 2021, y en su lugar se conceda la aprobación de la evaluación farmacológica del producto CONTRAVE, el Inserto Versión 1.0 Basado en CCSI 1.0 v16Feb18 y la Información para Prescribir (IPP) Versión 1.0 Basado en CCSI 1.0 v16Feb18 del 16 de marzo de 2018.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora ratifica el concepto del Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB, numeral 3.10.1., puesto que la argumentación del interesado no desvirtúa lo planteado por la Sala de acuerdo con los siguientes puntos:

- La información científica presentada en las diferentes evaluaciones, entre ellas, las descritas en los radicados 20191168599 y 20201169727 fueron analizadas de forma completa, siguiendo la normatividad del decreto 677/95. Como resultado del análisis de la voluminosa información allegada que incluyó los estudios 0T-101, NB 201, NB 401, NB 402, NB 301, NB 302, NB 303, NB 304 y otros estudios, la Sala ratifica que si bien se demostró una modesta reducción de peso con 52 semanas de seguimiento y la mejoría de algunos marcadores de riesgo cardiovasculares, persiste incertidumbre sobre el mantenimiento de la reducción del peso y mejoría de los marcadores de riesgo a largo plazo, así mismo, persiste incertidumbre sobre los efectos benéficos y nocivos a largo plazo.
- El estudio light fue diseñado para evaluar los efectos a largo plazo de la asociación bupropion/naltrexona sobre eventos cardiovasculares adversos mayores (MACE) en pacientes obesos con alto riesgo, fue suspendido prematuramente debido a la divulgación temprana de los resultados del primer análisis interino que sugerían un efecto benéfico MACE y el comité directivo del estudio consideró que esto comprometió la integridad científica del estudio. En el primer análisis, una vez sucedido el 25% de eventos proyectados, se encontró 1.3% de eventos MACE en el grupo placebo y 0.8% en el grupo de medicamento (HR:0.59; IC95% 0.39-0.90); en el análisis con el 50% de eventos se encontró el 2.3% del grupo placebo comparado con 2% en el grupo del medicamento (HR:0.88; IC99.7% 0.65-1.38), datos que no permiten concluir un posible efecto benéfico o nocivo sobre estos y otros desenlaces a largo plazo incluida la calidad de vida. Dado que la obesidad es una condición crónica, la Sala considera indispensable tener información clínica confiable de los efectos

Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- de la asociación bupropion/naltrexona a largo plazo para establecer el balance beneficio/riesgo.
- La Sala considera que los estudios en humanos se realizan para demostrar beneficios de relevancia clínica, los objetivos de los estudios deben guardar una correlación con la carga de la enfermedad, por lo que es necesario hacer una evaluación integral de los mismos para identificar beneficios que se sostengan en el tiempo con el fin principal de lograr el bienestar de las personas; para el caso particular de la obesidad se hace necesario demostrar reducciones de peso que se mantengan en el tiempo, acompañadas de beneficios en aspectos metabólicos, riesgo cardiovascular, y/o calidad de vida, lo que adquiere mayor importancia en el caso que nos ocupa teniendo en cuenta que la terapia se propone dirigida a personas que tienen al menos un riesgo cardiovascular definido.

Siendo las 16:00 del día 18 de febrero de 2022, se da por terminada la sesión.

Se firma por los que en ella intervinieron:

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ
Miembro SEMNNIMB

KERVIS ASID RODRÍGUEZ V.
Miembro SEMNNIMB

MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO
Miembro SEMNNIMB

MARIO FRANCISCO GUERRERO
Miembro SEMNNIMB

FABIO ANCIZAR ARISTIZÁBAL
Miembro SEMNNIMB

JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ
Miembro SEMNNIMB

EDWIN LEONARDO LOPEZ ORTEGA
Miembro SEMNNIMB

KENNY CRISTIAN DÍAZ BAYONA
Miembro SEMNNIMB

ANDREY FORERO ESPINOSA
Miembro SEMNNIMB

HUGO ARMANDO BADILLO
ARGUELLES
Secretario SEMNNIMB

GUILLERMO JOSÉ PÉREZ BLANCO
Director Técnico de Medicamentos y
Productos Biológicos
Presidente SEMNNIMB

Acta No. 03 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018