



COMISIÓN REVISORA

SALA ESPECIALIZADA CONJUNTA DE MOLÉCULAS NUEVAS, NUEVAS INDICACIONES Y MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS Y SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS.

ACTA No. 01 de 2023

SESIONES EXTRAORDINARIAS 24 y 31 DE MARZO DE 2023

La presente Acta incluye trámites que corresponden a priorizados por desabastecimiento y en riesgo de desabastecimiento.

ORDEN DEL DÍA

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

DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

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

Acta No. 01 de 2023 Conjunta SEMNNIMB-SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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

Jesualdo Fuentes González
Manuel José Martínez Orozco
Mario Francisco Guerrero Pabón
Fabio Ancizar Aristizábal Gutiérrez
José Gilberto Orozco Díaz
Kervis Asid Rodríguez Villanueva
Kenny Cristian Díaz Bayona
Jenny Patricia Clavijo Rojas
José Julián López Gutiérrez
Manuel Javier Torres Sánchez
Andrey Forero Espinosa
William Saza Londoño
Claudia Yaneth Niño Cordero
Erwin Guzmán Aurela
Luis Guillermo Restrepo Vélez

Secretaria Gicel Karina López González

SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS:

Jesualdo Fuentes González
Manuel José Martínez Orozco
Mario Francisco Guerrero Pabón
José Gilberto Orozco Díaz
Jenny Patricia Clavijo Rojas
José Julián López Gutiérrez
Luis Guillermo Restrepo Vélez
Secretario Hugo Armando Badillo Arguelles

Acta No. 01 de 2023 Conjunta SEMNNIMB-SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR

NA

3. TEMAS A TRATAR

3.1. MOLÉCULAS NUEVAS

3.1.2. Medicamentos biológicos

3.1.2.1. ANTIVENENO ANTICORAL POLIVALENTE

Expediente : 20153994
Radicado : 20181231577 / 20191118213 / 20231076703
Fecha : 24/03/2023
Interesado : Instituto Nacional de Salud

Composición:

Cada 10 mL contiene inmunoglobulinas específicas neutralizantes como mínimo de 2 mg del veneno de las especies *Micrurus dumerilii*, *Micrurus mipartitus*, *Micrurus isozone* y *Micrurus surinamensis*.

Forma farmacéutica:

Solución parenteral de pequeño volumen (viales)

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 2020015621 del 18 de mayo de 2020, cuyo concepto se encuentra en el Acta No 17 de 2019 numeral 3.1.2.3 en el sentido de:

Revocar parcialmente la resolución No 2020015621 del 18 de mayo de 2020, por medio de la cual se aprueba la evaluación farmacológica del producto de la referencia, con el fin de:

1. Modificar la forma farmacéutica que corresponde al producto Suero Antiofídico Polivalente en el sentido de indicar que la forma farmacéutica correcta es "Líquido - Solución Parenteral de pequeño volumen"

Acta No. 01 de 2023 Conjunta SEMNIMB-SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



2. Acceder o considerar el estudio de la indicación “Por reacción cruzada, neutraliza veneno de las especies *Micrurus lemniscatus*, *Micrurus spixii* y *Micrurus medemi*”, de conformidad con lo expuesto en la motivación de recurso, respecto a este punto
3. Se corrija la información contenida en el párrafo octavo de las consideraciones del despacho
4. Se modifique la condición de Venta a “Venta Libre” conforme con lo sustentado

De acuerdo con los antecedentes descritos en el recurso de reposición.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, y observando que en la información de soporte se encuentran datos de capacidad neutralizante frente a las especies con las cuales el antiveneno anticoral ejerce efecto cruzado: *Micrurus lemniscatus*, *Micrurus spixii* y *Micrurus medemi*, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos; y la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomiendan aprobar como lo solicita el interesado, quedando las indicaciones así:

Indicaciones:

El Antiveneno Anticoral Polivalente está indicado en el manejo del accidente ofídico causado por la serpiente coral de las siguientes especies:

Para las zonas Andina, Atlántica y Pacífica, especies: *Micrurus dumerilii*: coral, coralilla, coral capuchina y *Micrurus mipartitus*: cabeza de chocho, candelilla, coral cabeza de chocho, coral rabo de ají, coral rabo de candela, gargantilla, matagatos, mataganado.

Para las zonas de la Orinoquia y Amazonía especies: *Micrurus isozenus*: coral de franjas iguales, culebra coral, acaví (tribu Guahibo), huayamacaicha (tribu Cuiva) y *Micrurus surinamensis*: coral de agua.

Por reacción cruzada, neutraliza veneno de las especies *Micrurus lemniscatus*, *Micrurus spixii* y *Micrurus medemi*.

Adicionalmente, frente a la forma farmacéutica la Sala considera que es solución estéril, para administración inyectable, de acuerdo con la resolución 3311 de 2018 “Por la cual se define el estándar de datos de medicamentos de uso humano en Colombia y se dictan otras disposiciones”.

Acta No. 01 de 2023 Conjunta SEMNIMB-SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La Sala aclara el concepto emitido en el Acta No 17 de 2019 SEMNNIMB, Numeral 3.1.2.3 en el sentido de indicar que la forma farmacéutica es solución estéril, para administración inyectable y no como aparece en el Acta mencionada.

Además, en cuanto al Inserto, debe ajustarse a la forma farmacéutica solución estéril y presentarlo en la solicitud del registro sanitario.

En cuanto a la condición de venta la Sala ratifica que debe ser con Condición de venta: bajo fórmula médica, por cuanto requiere un diagnóstico médico, individualización posológica y control sobre los efectos del medicamento en el paciente.

3.2. MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS COMPETIDORES (Registro Sanitario Nuevo)

3.2.1. GEMAPAXANE® Solución Inyectable

Expediente : 20222858
Radicado : 20221030424 / 20221084949 / 20221084956 / 20221084966 / 20221084989
Fecha : 12/05/2022
Interesado : Laboratorios Legrand S A

Composición:

Cada mL contiene 100 mg de Enoxaparina sódica

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

- Profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa en pacientes sometidos a cirugía ortopédica o cirugía general, incluida la cirugía por cáncer, con un riesgo moderado o alto de tromboembolismo.
- Profilaxis de tromboembolismo venoso en pacientes médicos confinados a la cama debido a enfermedades agudas, como insuficiencia cardíaca, insuficiencia respiratoria, infecciones severas, enfermedades reumáticas.
- Tratamiento de trombosis venosa profunda con o sin embolismo pulmonar.

Acta No. 01 de 2023 Conjunta SEMNNIMB-SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Prevención de formación de trombos en la circulación extracorpórea durante la hemodiálisis.

Tratamiento de angina inestable y de infarto del miocardio sin elevación del segmento ST (sin onda Q), administrada concurrentemente con ácido acetilsalicílico.

- Tratamiento de infarto del miocardio con elevación del segmento ST (IMEST), incluyendo pacientes manejados médicamente o con intervención coronaria percutánea (ICP) subsecuente.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a enoxaparina sódica o a cualquiera de los constituyentes de la fórmula, heparina o sus derivados, incluyendo otras heparinas de bajo peso molecular.

Antecedentes de trombocitopenia inmunitaria inducida por heparina (HIT) durante los últimos 100 días o en presencia de anticuerpos circulantes.

Hemorragia severa activa y condiciones de elevado riesgo de hemorragia no controlable, incluso evento cerebrovascular (ECV) hemorrágico reciente y endocarditis séptica.

Sangrado activo clínicamente significativo o una afección asociada con un alto riesgo de sangrado, como un accidente cerebrovascular hemorrágico reciente, úlcera gastrointestinal, presencia de neoplasia maligna con alto riesgo de sangrado, intervención quirúrgica cerebral, espinal u oftálmica reciente, varices esofágicas conocidas o sospechosas, malformaciones arteriovenosas, aneurisma vascular o anomalías vasculares intraespinales o intracerebrales importantes.

Precauciones y advertencias:

Las Heparinas de Bajo Peso Molecular no son intercambiables, ya que ellas difieren en sus procesos de manufactura, pesos moleculares, actividades anti-Xa específicas, unidades y dosificación. Esto resulta en diferencias en la farmacocinética y las actividades biológicas asociadas (p.ej., actividad antitrombina e interacciones plaquetarias). Por tanto, se requiere especial atención y cumplimiento de las instrucciones para el uso específico de cada producto farmacéutico.

Aplica solo al vial de dosis múltiples que contiene metabisulfito de sodio como conservante: La formulación de dosis múltiples contiene metabisulfito de sodio como conservante y puede causar reacciones de tipo alérgico, incluidos síntomas anafilácticos y broncoespasmo en personas susceptibles, especialmente aquellas con antecedentes de asma o alergia.

- Anestesia Espinal/Epidural

Ha habido casos de hematomas neuroaxiales reportados con el uso concurrente de enoxaparina sódica y anestesia espinal/epidural con la consecuencia de parálisis prolongada o permanente. Estos eventos son raros con los regímenes de dosificación de enoxaparina sódica de 40 mg una vez al día o menos. El riesgo es mayor con regímenes

Acta No. 01 de 2023 Conjunta SEMNNIMB-SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



de dosis más altas de enoxaparina sódica, el uso de catéteres postquirúrgicos implantados o el uso concomitante de otros medicamentos que afectan la hemostasia, p.ej. los AINE. El riesgo también se incrementa por la punción neuroaxial repetida o traumática o en pacientes con historia de cirugía espinal o deformidad espinal.

Para reducir el riesgo potencial de hemorragias asociadas con el uso concurrente de enoxaparina sódica y anestesia epidural o raquídea o analgesia, se debe considerar el perfil farmacocinético del medicamento. La colocación y el retiro del catéter se ejecutan mejor cuando el efecto anticoagulante de enoxaparina es bajo; sin embargo, la sincronización exacta para alcanzar un efecto anticoagulante suficientemente bajo en cada paciente no es conocido.

La colocación o retiro de un catéter se debe retrasar al menos 12 horas después de la administración de dosis más bajas (20mg una vez al día, 30mg una vez o dos veces al día o 40mg una vez al día) de enoxaparina, y al menos 24 horas después de la administración de las dosis más altas (0,75mg/kg dos veces al día, 1 mg/kg dos veces al día o 1,5mg/kg una vez al día) de enoxaparina. Los Niveles Anti-Xa son aún detectables en esos momentos, y estos retrasos no son garantía que se evitará el hematoma neuroaxial.

Pacientes que reciben 0,75mg/kg en régimen de dos dosis diarias ó 1mg/kg en dos dosis diarias no deben recibir la segunda dosis de enoxaparina en el régimen de dos veces al día para permitir un mayor retraso antes la colocación o retiro del catéter. Del mismo modo, aunque no se puede hacer una recomendación específica para la sincronización de una dosis de enoxaparina después del retiro del catéter, considerar el retraso de esta próxima dosis por al menos 4 horas, basado en la valoración del riesgo beneficio considerando el riesgo de trombosis y el riesgo de sangrado en el contexto del procedimiento y los factores de riesgo del paciente. Para pacientes con depuración de creatinina <30mL/minuto, son necesarias consideraciones adicionales porque la eliminación de enoxaparina es más prolongada, considerar el doble del tiempo para el retiro del catéter, en al menos 24 horas para la dosis más baja prescrita de enoxaparina (30mg una vez al día) y en al menos 48 horas para la dosis más alta (1mg/kg/día).

Si el médico decide administrar terapia anticoagulante en el contexto de la anestesia epidural/raquídea o punción lumbar, se debe mantener monitoreo frecuente para detectar cualquier signo o síntoma de deterioro neurológico como dolor en la línea media de la espalda, déficits sensoriales y motores (entumecimiento o debilidad de las piernas), disfunción intestinal y/o de la vejiga.

Los pacientes deben ser instruidos para que informen a su médico inmediatamente si experimentan alguno de los signos o síntomas antes mencionados. Si se sospecha la presencia de signos o síntomas de hematoma espinal, se deben iniciar procedimientos urgentes de diagnóstico y tratamiento, incluyendo descompresión de la médula espinal.

- Trombocitopenia inducida por heparina

El uso de enoxaparina sódica en pacientes con antecedentes de trombocitopenia inmunitaria inducida por heparina (HIT) durante los últimos 100 días o en presencia de anticuerpos circulantes está contraindicado. Los anticuerpos circulantes pueden durar

Acta No. 01 de 2023 Conjunta SEMNIMB-SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



varios años. La enoxaparina sódica debe ser utilizada con extrema precaución en pacientes con antecedentes de trombocitopenia inducida por heparina (HIT) (más de 100 días) sin la presencia de anticuerpos circulantes. La decisión de utilizar enoxaparina sódica en tales casos debe realizarse luego de evaluar el riesgo/beneficio y luego de considerar otros tratamientos alternativos no heparínicos.

- Procedimientos de revascularización coronaria percutánea

Para minimizar el riesgo de hemorragia después de la instrumentación vascular durante el tratamiento de angina inestable, infarto del miocardio sin elevación del segmento ST (sin onda Q) e infarto del miocardio agudo con elevación del segmento ST, cumpla rigurosamente con los intervalos recomendados entre las dosis de Enoxaparina Inyectable. Es importante alcanzar la hemostasis en los sitios de punción después de la intervención coronaria percutánea (ICP). En caso de que se utilice un dispositivo cerrado, la vaina se debe retirar inmediatamente. Si se usa un método de compresión manual, la vaina debe ser retirada 6 horas después de la última inyección IV/SC de enoxaparina sódica. Si el tratamiento con enoxaparina sódica se continúa, la siguiente dosis planeada se debe administrar no menos de 6 a 8 horas después del retiro de la vaina. Se debe observar el sitio del procedimiento para detectar signos de hemorragia o formación de hematomas.

Mujeres embarazadas con prótesis mecánicas de válvulas cardíacas

El uso de Enoxaparina Inyectable para la trombopprofilaxis en mujeres embarazadas con prótesis mecánicas de válvulas cardíacas no se ha estudiado adecuadamente. En un estudio clínico de mujeres embarazadas con prótesis mecánicas de válvulas cardíacas que recibieron enoxaparina 1 mg/kg dos veces al día) para reducir el riesgo de tromboembolismo, 2 de 8 mujeres desarrollaron coágulos que produjeron bloqueo de la válvula y la muerte de la madre y del feto. Hay reportes post- comercialización aislados de trombosis valvular en mujeres embarazadas con prótesis mecánicas de válvulas cardíacas mientras recibían enoxaparina para trombopprofilaxis. Las mujeres embarazadas con prótesis mecánicas de válvulas cardíacas podrían tener un mayor riesgo de tromboembolismo.

Pruebas de laboratorio

A las dosis usadas para profilaxis del tromboembolismo venoso, enoxaparina sódica no afecta significativamente el tiempo de sangría ni las pruebas globales de coagulación sanguínea, así como tampoco afecta la agregación plaquetaria o la unión de fibrinógeno a las plaquetas. A dosis más altas, se puede observar un incremento en tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) y del tiempo de coagulación activada (TCA). Los incrementos en TTPa y TCA no están linealmente correlacionados con el incremento de la actividad antitrombótica de enoxaparina sódica y, por tanto, son inadecuados y no confiables para el monitoreo de la actividad de enoxaparina sódica.

Endocarditis infecciosa aguda

Acta No. 01 de 2023 Conjunta SEMNNIMB-SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Generalmente no se recomienda el uso de heparina en pacientes con endocarditis infecciosa aguda debido al riesgo de hemorragia cerebral. Si este uso se considera absolutamente necesario, la decisión se debe tomar sólo después de una cuidadosa evaluación individual del riesgo-beneficio.

Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática, se debe utilizar con precaución enoxaparina sódica debido a un aumento potencial del riesgo de sangrado. En pacientes con cirrosis hepática es poco fiable y no se recomienda el ajuste de dosis basándose en la monitorización de los niveles de anti-Xa.

Hiperpotasemia

Las heparinas pueden inhibir la secreción adrenal de aldosterona, provocando hiperpotasemia, en especial en pacientes que padecen diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica, acidosis metabólica preexistente, y que estén tomando medicamentos que se conoce que aumentan el potasio. Se debe controlar de forma regular el potasio en sangre, especialmente en pacientes con alto riesgo.

Precauciones

No se administre por la vía Intramuscular.

Hemorragia

Igual que con otros anticoagulantes, pueden ocurrir hemorragias en cualquier sitio. Si ocurre una hemorragia, se debe investigar su origen e instituir el tratamiento apropiado.

Enoxaparina sódica, como cualquier otra terapia anticoagulante, debe usarse con cautela en condiciones con elevado potencial de sangrado, como

- Deterioro de la hemostasia,
- Antecedentes de úlcera péptica,
- Enfermedad cerebrovascular isquémica reciente,
- Hipertensión arterial severa no controlada,
- Retinopatía diabética,
- Cirugía neurológica u oftálmica reciente,
- Uso concomitante de medicamentos que afectan la hemostasia

Prótesis mecánicas de válvulas cardíacas

El uso de Enoxaparina Inyectable para la tromboprofilaxis no se ha estudiado adecuadamente en pacientes con prótesis mecánicas de válvulas cardíacas.

Se han reportado casos aislados de trombosis en prótesis mecánica de válvula cardíaca en pacientes con prótesis mecánicas de válvulas cardíacas que han recibido enoxaparina para

Acta No. 01 de 2023 Conjunta SEMNNIMB-SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



trombopprofilaxis. Los factores de confusión, incluyendo la enfermedad subyacente e insuficientes datos clínicos, limitan la evaluación de estos casos. Algunos de estos casos fueron mujeres embarazadas en quienes la trombosis produjo muerte de la madre y del feto.

Las mujeres embarazadas con prótesis mecánicas de válvulas cardíacas pueden estar en mayor riesgo de tromboembolismo.

Hemorragia en ancianos

No se ha observado un incremento en la tendencia de sangrado en ancianos con las dosis profilácticas de enoxaparina sódica. Los pacientes ancianos (particularmente aquellos pacientes de 80 años de edad y mayores) podrían estar en mayor riesgo de complicaciones hemorrágicas con las dosis terapéuticas. Se recomienda monitoreo clínico cuidadoso.

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal hay un incremento de la exposición a enoxaparina sódica que aumenta en consecuencia el riesgo de hemorragia.

Dado que la exposición a enoxaparina sódica aumenta significativamente en pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina $<30\text{mL/min}$), se recomienda un ajuste de la dosis para los rangos de dosis terapéuticas y profilácticas. Aunque no se recomienda ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal moderada (depuración de creatinina 30 a 50mL/min) y leve (depuración de creatinina 50 a 80mL/min), se recomienda un monitoreo clínico cuidadoso.

Bajo peso corporal

Se ha observado un incremento en la exposición a enoxaparina sódica con dosis profilácticas (no ajustadas al peso) en mujeres de bajo peso corporal ($<45\text{kg}$) y hombres de bajo peso corporal ($<57\text{kg}$), lo cual puede llevar a un mayor riesgo de sangrado. Por tanto, se recomienda un monitoreo clínico cuidadoso en estos pacientes.

Pacientes obesos

Los pacientes obesos están en un mayor riesgo de tromboembolismo. La seguridad y eficacia de dosis profilácticas en pacientes obesos ($\text{IMC} >30\text{ kg/m}^2$) no ha sido completamente determinada y no hay consenso para un ajuste de la dosis. Estos pacientes deben ser observados cuidadosamente por signos y síntomas de tromboembolismo.

Monitoreo del conteo de plaquetas

El riesgo de trombocitopenia inducida por heparina mediada por anticuerpos también existe con Heparinas de Bajo Peso Molecular. Si ocurre trombocitopenia, ésta usualmente

Acta No. 01 de 2023 Conjunta SEMNIMB-SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



aparece entre el 5º y el 21º días del comienzo del tratamiento con enoxaparina sódica. Por tanto, se recomienda que el conteo de plaquetas se mida antes del inicio de la terapia con enoxaparina sódica, y luego regularmente durante el tratamiento. En la práctica, si se observa una disminución significativa confirmada del conteo de plaquetas (30 a 50% del valor inicial), el tratamiento con enoxaparina sódica debe suspenderse inmediatamente y se debe cambiar al paciente a otra terapia.

Reacciones adversas:

Enoxaparina ha sido evaluada en más de 15.000 pacientes, los cuales recibieron el medicamento en estudios clínicos. De estos, 1.776 en profilaxis de trombosis venosa profunda en pacientes sometidos a cirugía ortopédica o abdominal que estuvieran en riesgo de sufrir complicaciones tromboembólicas, 1.169 en profilaxis de trombosis venosa profunda en pacientes médicos agudamente enfermos con restricción severa de la movilidad, 559 para el tratamiento de la trombosis venosa profunda con o sin embolismo pulmonar, 1.578 para el tratamiento de la angina inestable e infarto agudo de miocardio no Q y 10.176 para el tratamiento de infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST.

El régimen de (Enoxaparina sódica) administrado durante estos estudios clínicos varió dependiendo de las indicaciones. La dosis de enoxaparina sódica fue de 40 mg/día SC para la profilaxis de trombosis venosa profunda en pacientes sometidos a cirugía o en pacientes médicos agudamente enfermos con restricción severa de la movilidad. En el tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) con o sin embolismo pulmonar (EP), los pacientes que recibieron enoxaparina fueron tratados con una dosis de 1 mg/Kg SC cada 12 horas o 1,5 mg/Kg SC una vez al día. En los estudios clínicos para el tratamiento de la angina inestable e infarto agudo de miocardio no Q, la dosis fue 1 mg/Kg SC cada 12 horas y en los estudios de infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST, el tratamiento con Enoxaparina (enoxaparina sódica) fue un bolo de 30 mg IV, seguido por 1 mg/Kg SC cada 12 horas.

Las frecuencias fueron definidas como se explica a continuación: muy común ($\geq 1/10$); común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); no común ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raros ($< 1/10.000$), o no conocidas (no se pueden calcular a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas post comercialización son asignadas al grupo de las reacciones adversas no conocidas.

Hemorragias

En los estudios clínicos, las hemorragias fueron la reacción más comúnmente reportada. Éstas incluyeron hemorragias mayores, reportadas máximo en un 4,2% de los pacientes (pacientes quirúrgicos¹) Algunos de estos casos fueron fatales.

Como con otros anticoagulantes, la hemorragia puede ocurrir en la presencia de factores de riesgo asociados tales como: lesiones orgánicas con tendencia al sangrado, procedimientos invasivos o uso concomitante de medicamentos que afecten la hemostasis.

Acta No. 01 de 2023 Conjunta SEMNNIMB-SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Sistema de clasificación de órganos (MedDRA)

Profilaxis en pacientes quirúrgicos
Profilaxis en pacientes médicos
Tratamiento en pacientes con TVP con o sin EP
Tratamiento en pacientes con angina inestable o IAM no Q
Tratamiento de pacientes con IAM con elevación ST

Trastornos vasculares

Muy común: Hemorragia*
Raro: hemorragia retroperitoneal
Común: Hemorragia* Muy común: Hemorragia*
No común: Hemorragia intracaneal, hemorragia retroperitoneal
Común: Hemorragia*
Raro: hemorragia retroperitoneal
Común: Hemorragia*
No común: Hemorragia intracaneal hemorrafia retroperitoneal

•Tales como hematomas, equimosis diferentes al del sitio de la inyección, hematoma de la herida, hematuria, epistaxis y hemorragia gastrointestinal.

Trombocitopena y Trombosis

Sistema de clasificación de órganos (MedDRA)

Profilaxis en pacientes quirúrgicos
Profilaxis en pacientes médicos
Tratamiento en pacientes con TVP con o sin EP
Tratamiento en pacientes con angina inestable o IAM no Q
Tratamiento de pacientes con IAM con elevación ST

Trastornos sanguíneos y del sistema linfático

Muy común: Trombocitosis*
Común: Trombocitopenia
No Común: Trombocitopenia
Muy común: Trombocitosis*
Común: Trombocitopenia
No Común: Trombocitopenia
Común: Trombocitosis*
Trombocitopenia

Acta No. 01 de 2023 Conjunta SEMNNIMB-SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Muy raro:

Trombocitopenia

Inmunoalérgica

*Incremento plaquetaria >400g/L

Otras reacciones adversas clínicamente relevantes

Sistema de clasificación de órganos (MedDRA)

Todas las indicaciones

Trastornos del sistema inmune

Común: reacciones alérgicas

Raro: Reacción anafiláctica/Reacción anafilactoide

Trastornos hepatobiliares

Muy Común: Elevación de las enzimas hepáticas (principalmente transaminasas**)

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Común: Urticaria, prurito, eritema,

No común: dermatitis bulosa

Trastornos generales y condiciones del sitio de la aplicación

Común: Hematoma del sitio de la inyección, dolor en el sitio de la inyección, otras reacciones del sitio de la inyección*

No común: Irritación local, necrosis de la piel en el sitio de la inyección

Investigación

Raro: Hiperpotasemia

Experiencia post mercadeo:

Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas durante el uso post comercialización de Enoxaparina, son eventos derivados de reportes espontáneos y por lo tanto su frecuencia es no conocida (no es posible calcularla a partir de los datos disponibles).

Trastornos del sistema inmune:

- Reacción anafiláctica /anafilactoide incluyendo shock.

Trastornos del sistema nervioso central:

- Cefalea

Acta No. 01 de 2023 Conjunta SEMNNIMB-SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Trastornos vasculares:

- se han reportado casos de hematoma espinal, o hematoma neuroaxial, por el uso concomitante de enoxaparina con anestesia espinal o epidural, o punciones espinales, que pueden resultar en varios grados de daño neurológico incluyendo parálisis de largo plazo o permanente (ver anestesia espinal/epidural).

Trastornos sanguíneos y del sistema linfático:

- Anemia Hemorrágica
- Casos de trombocitopenia inmunoalérgica con trombosis, y en algunos casos trombosis complicada con infartos de diferentes órganos o isquemia de extremidades
- Eosinofilia

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

- Vasculitis cutánea, necrosis de piel usualmente en el sitio de la inyección (este fenómeno suele ser precedido por púrpura o placas eritematosas, infiltrado y dolor). El tratamiento con enoxaparina sódica debe ser discontinuado.
- Nódulos en el sitio de la inyección: (Nódulos inflamatorios, los cuales no eran quistes con contenido de enoxaparina). Estos quistes se resolvieron pocos días después y no deben ser causa de discontinuación del tratamiento.
- Alopecia.

Trastornos hepatobiliares:

- Lesión hepática hepatocelular
- Lesión hepática colestásica

Trastornos Músculo-esqueléticas y de tejido conectivo

- Osteoporosis posterior a terapias a largo plazo (más de 3 meses)

Interacciones:

Se recomienda la discontinuación de los agentes que afectan la hemostasia antes de iniciar la terapia con enoxaparina sódica, a menos que estén estrictamente indicados. Estos agentes incluyen medicamentos tales como: salicilatos sistémicos; ácido acetilsalicílico y AINEs como ketorolaco; dextrán 40, ticlopidina y clopidogrel; glucocorticoides sistémicos; agentes trombolíticos y anticoagulantes; otros agentes antiplaquetarios incluyendo antagonistas de la glucoproteína IIb/IIIa. Si la combinación con estos agentes está indicada,

Acta No. 01 de 2023 Conjunta SEMNNIMB-SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



enoxaparina sódica se debe usar bajo cuidadoso monitoreo clínico y de laboratorio cuando sea apropiado.

Vía de administración: Subcutánea, Intravenosa, Intraarterial

Dosificación y Grupo etario:

General

Profilaxis de la trombosis venosa en pacientes quirúrgicos:

La duración y la dosis de la terapia TM se basan en el riesgo del paciente. El riesgo tromboembólico para pacientes individuales puede estimarse utilizando modelos de estratificación de riesgo validados.

En pacientes con riesgo moderado de tromboembolismo (p.ej., cirugía abdominal), la dosis recomendada de enoxaparina sódica es de 20 mg o 40 mg una vez al día por inyección subcutánea. En cirugía general, la primera inyección se debe aplicar 2 horas antes del procedimiento quirúrgico.

En pacientes con elevado riesgo de tromboembolismo (p.ej., cirugía ortopédica), la dosis recomendada de enoxaparina sódica administrada por inyección subcutánea es de 40 mg una vez al día, iniciada 12 horas antes de la cirugía.

El tratamiento con enoxaparina sódica usualmente se prescribe por un tiempo promedio de 7 a 10 días. En algunos pacientes podría ser apropiado un tratamiento de mayor duración, y enoxaparina sódica se debe continuar mientras haya un riesgo de tromboembolismo venoso y hasta que el paciente esté ambulatorio.

El tratamiento con enoxaparina sódica generalmente se prescribe por un período promedio de 7 a 10 días. Una duración más larga del tratamiento puede ser apropiada en algunos pacientes y la enoxaparina sódica debe continuarse mientras exista riesgo de tromboembolismo venoso y hasta que el paciente sea ambulatorio.

- En pacientes con alto riesgo de tromboembolia, la dosis recomendada de enoxaparina sódica administrada por inyección subcutánea es de 40 mg una vez al día, iniciada 12 horas antes de la cirugía o 30 mg dos veces al día, iniciada de 12 a 24 horas después de la cirugía.

- Para los pacientes que se someten a una cirugía ortopédica mayor con un alto riesgo de tromboembolismo venoso, se recomienda una tromboprofilaxis de hasta 5 semanas.

- Para los pacientes que se someten a cirugía de cáncer con un alto riesgo de tromboembolismo venoso, se recomienda una tromboprofilaxis de hasta 4 semanas.

Para recomendaciones especiales respecto a los intervalos de dosificación para anestesia raquídea / epidural y procedimientos de revascularización coronaria percutánea.

Profilaxis de tromboembolismo venoso en pacientes médicos:

Acta No. 01 de 2023 Conjunta SEMNIMB-SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La dosis recomendada de enoxaparina sódica es de 40 mg una vez al día por inyección subcutánea. El tratamiento con enoxaparina sódica está prescrito por un mínimo de 6 días y se continúa hasta que el paciente pase a ser ambulatorio, por un máximo de 14 días.

Tratamiento de trombosis venosa profunda con o sin embolismo pulmonar:

Enoxaparina sódica se puede administrar subcutáneamente bien como una inyección única de 1,5 mg/kg o en dos inyecciones diarias de 1mg/kg. En pacientes con desórdenes tromboembólicos complicados, se recomienda una dosis de 1mg/kg administrada dos veces al día.

El tratamiento con enoxaparina sódica usualmente se prescribe por un tiempo promedio de 10 días. La terapia anticoagulante oral se debe iniciar cuando sea apropiado y el tratamiento con enoxaparina sódica se debe continuar hasta alcanzar un efecto terapéutico anticoagulante (Razón Normalizada Internacional 2 a 3).

Tratamiento de angina inestable e infarto de miocardio sin elevación del segmento ST (sin onda Q):

La dosis recomendada de enoxaparina sódica es de 1 mg/kg cada 12 horas por inyección subcutánea, administrada concurrentemente con ácido acetilsalicílico oral (100 a 325 mg una vez al día). El tratamiento con enoxaparina sódica en estos pacientes debe ser prescrito por un mínimo de 2 días, y se continúa hasta la estabilización clínica. La duración usual del tratamiento es de 2 a 8 días.

Prevención de la formación de trombos extracorpóreos durante la hemodiálisis:

La dosis recomendada de enoxaparina sódica es de 1 mg/kg. Para pacientes con un alto riesgo de hemorragia, la dosis se debe reducir a 0,5 mg/kg para un acceso vascular doble o 0,75 mg/kg para un acceso vascular único. Durante la hemodiálisis, enoxaparina sódica se debe introducir en la línea arterial del circuito al inicio de la sesión de diálisis. El efecto de esta dosis es generalmente suficiente para una sesión de 4 horas; sin embargo, si se encuentran anillos de fibrina, por ejemplo, después de una sesión más larga que lo normal, se puede dar una dosis adicional de 0,5 a 1 mg/kg.

Tratamiento del infarto de miocardio con elevación del segmento ST (IMEST):

La dosis recomendada de enoxaparina sódica es un bolo IV único de 30 mg más una dosis SC de 1 mg/kg seguida por 1 mg/kg SC cada 12 horas (máximo 100 mg para cada una de las dos primeras dosis subcutáneas únicamente, seguidas por la dosificación de 1 mg/kg subcutánea para las dosis restantes).

Para la dosificación en pacientes ≥ 75 años de edad, ver sección Ancianos.

Cuando se administra junto con un agente trombolítico (específico o no específico de la fibrina), enoxaparina sódica se debe administrar entre 15 minutos antes y 30 minutos después del inicio de la terapia fibrinolítica. Todos los pacientes deben recibir ácido

Acta No. 01 de 2023 Conjunta SEMNNIMB-SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



acetilsalicílico (AAS) tan pronto como el paciente sea diagnosticado con un IMEST, y se mantendrá bajo esta terapia (75 a 325 mg una vez al día) a menos que esté contraindicada. La duración recomendada del tratamiento con enoxaparina sódica es de 8 días o hasta el alta hospitalaria, lo que ocurra primero. Para pacientes manejados con intervención coronaria percutánea (ICP): si la última dosis de enoxaparina sódica SC se aplicó menos de 8 horas antes de inflar el balón, no se requieren dosis adicionales. Si la última dosis SC se aplicó más de 8 horas antes de inflar el balón, se debe administrar un bolo IV de 0,3 mg/kg de enoxaparina sódica.

Poblaciones Especiales

Insuficiencia renal severa:

Se requiere un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina <30 mL/min), de acuerdo con las siguientes tablas, dado que la exposición a enoxaparina sódica aumenta significativamente en esta población de pacientes. Se recomiendan los siguientes ajustes de la dosis para los rangos terapéuticos:

Dosificación estándar Insuficiencia renal severa

1mg/kg SC dos veces al día 1mg/kg SC una vez al día

1.5mg/kg SC una vez al día 1mg/kg SC una vez al día

Para el tratamiento de Síndrome coronario agudo con elevación del segmento T

Bolo IV único de 30mg más una dosis de 1mg/kg SC seguida por 1mg/kg SC dos veces al día.

(max 100mg para cada una de las dos primeras dosis subcutáneas)

Bolo IV único de 30mg más una dosis 1mg/kg seguida por 1mg/kg SC una vez al día

(Max 100mg para la primera dosis subcutánea únicamente)

Para el tratamiento de Síndrome Coronario Agudo con Elevación del segmento T

0,75mg/kg SC dos veces al día sin bolo inicial.

(Max 75mg para cada una de las dos primeras dosis subcutáneas) 1mg/kg SC una vez al día sin bolo inicial

(Max 100mg para la primera dosis subcutánea únicamente)

Se recomiendan los siguientes ajustes de la dosis para los rangos profilácticos:

Dosificación estándar Insuficiencia renal severa

40mg SC una vez al día 20mg SC una vez al día

20mg SC una vez al día 20mg SC una vez al día

Los ajustes de la dosis recomendada no aplican para la indicación de hemodiálisis.

Insuficiencia renal leve y moderado:

Acta No. 01 de 2023 Conjunta SEMNIMB-SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Aunque no se recomienda un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal moderada (depuración de creatinina 30 a 50 mL/min) y leve (depuración de creatinina 50 a 80 mL/min), se recomienda monitoreo clínico cuidadoso.

Pacientes pediátricos:

La eficacia y la seguridad de enoxaparina sódica en niños no se han establecido. Aplica solo al vial de dosis múltiples que contiene alcohol bencílico como conservante: La formulación de dosis múltiples contiene alcohol bencílico como conservante y no debe usarse en neonatos. La administración de medicamentos que contienen alcohol bencílico como conservante a los recién nacidos prematuros se ha asociado con un "síndrome de jadeo" mortal.

Ancianos:

Para el tratamiento del infarto del miocardio con elevación del segmento ST en pacientes ancianos ≥ 75 años de edad, no use un bolo IV inicial. Comience la dosificación con 0,75 mg/kg SC cada 12 horas (máximo 75 mg para cada una de las dos primeras dosis subcutáneas únicamente, seguidas por 0,75 mg/kg subcutánea para las dosis restantes). Para otras indicaciones, no se requiere reducción de la dosis en ancianos, a menos que la función renal esté afectada.

Insuficiencia hepática:

En ausencia de estudios clínicos, se debe tener cautela en pacientes con deterioro de la función hepática.

Anestesia espinal/epidural:

Para pacientes que reciben anestesia espinal /epidural (ver Advertencias Anestesia Epidural / Espinal).

Condición de venta: Venta con fórmula médica
Uso institucional

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto Versión 1 allegado mediante radicado 20221030424
- IPP Versión 1 allegado mediante radicado 20221030424
- Instructivo de uso

Acta No. 01 de 2023 Conjunta SEMNNIMB-SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos y la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora consideran que, el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad, los cuales relacionarán y detallarán en el acto administrativo.

Adicionalmente, revisada la versión 1 del PGR del producto Gemapaxane, se solicita allegar una versión del PGR con una estructura acorde a lo descrito en la resolución 213 de 2022. Se observa que el documento del plan de gestión de riesgos se realizó con base en la tabla del formato de presentación por lo que omite alguna información descrita en la resolución.

3.2.2. PIN PARA IG

Expediente : 20238061
Radicado : 20221212773
Fecha : 15/09/2022
Interesado : Pinnacle Access Solutions SAS

Composición:
Cada ml contiene 50mg de Inmunoglobulina Humana normal

Forma farmacéutica: Solución Inyectable para uso intravenoso

Indicaciones:

Tratamiento de reposición en adultos, niños y adolescentes
en:

- Síndromes de inmunodeficiencia primaria (IDP) con producción de anticuerpos deteriorada.
- Síndromes de inmunodeficiencia secundaria (SIS) en pacientes que han demostrado una deficiencia de anticuerpos específicos (PSAF)* o un nivel sérico de <4g/l:
- Síndrome de Wiskot-Aldrich
- Niños con SIDA congénita e infecciones graves o recurrentes que no responden al tratamiento antimicrobiano
- Mieloma o leucemia linfocítica crónica severa con hipogammaglobulinemia secundaria e infecciones graves o recurrentes que no responden al tratamiento antimicrobiano
- Después de trasplante de médula ósea

Acta No. 01 de 2023 Conjunta SEMNIMB-SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



*PSAF=incapacidad de duplicar el título de anticuerpos IgG ante el antígeno de las vacunas neumocócica polisacárida y polipeptídica

Inmunomodulación en adultos, niños y adolescentes en:

- Trombocitopenia inmune primaria, en pacientes con riesgo elevado de sufrir hemorragia o en pacientes antes de someterse a cirugía para corregir el recuento de plaquetas.
- Síndrome de Guillain Barré.
- Enfermedad de Kawasaki.
- Polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP).
- Neuropatía motora multifocal (MMN).

Contraindicaciones

Pacientes con antecedentes de respuestas anafilácticas o de hipersensibilidad severa a la inmunoglobulina (humana) o cualquiera de los excipientes. Pacientes con deficiencia de IgA (< 0,05 g/L). Intolerancia a inmunoglobulinas humanas especialmente en pacientes con anticuerpos anti IgA.

Precauciones y advertencias

En raras ocasiones, la inmunoglobulina normal humana puede inducir una reacción anafiláctica acompañada de una Disminución de la presión sanguínea, incluso en pacientes que anteriormente hayan tolerado el tratamiento con inmunoglobulina normal humana. Los pacientes con anticuerpos a IgA o con deficiencias de IgA que formen parte de una enfermedad de inmunodeficiencia primaria subyacente para la cual se indique el tratamiento con IVig pueden estar en mayor riesgo de desarrollar una reacción anafiláctica.

Debido a que se elabora a partir de plasma humano, su uso puede implicar el riesgo de transmisión de agentes infecciosos, tales como virus, el agente de la variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob y, teóricamente, el agente de la enfermedad clásica de Creutzfeldt-Jakob. Lo mismo sucede en el caso de virus desconocidos o emergentes y otros patógenos. No se han confirmado casos de transmisión viral ni de la variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob que hayan estado asociados al uso de Pin Para IG

Las medidas normales para la prevención de infecciones ocasionadas por el uso de medicamentos elaborados a partir de sangre o plasma humano incluyen la selección de donantes, la selección de donaciones y mezclas de plasma individuales con base en marcadores específicos de infección y la incorporación pasos efectivos durante la

Acta No. 01 de 2023 Conjunta SEMNNIMB-SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



elaboración para la inactivación o eliminación de virus. A pesar de estas medidas, cuando se administran medicamentos elaborados a partir de sangre o plasma humano, no se puede descartar totalmente la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos. Lo mismo sucede en el caso de virus desconocidos o emergentes y otros patógenos.

Se considera que las medidas que se han tomado son efectivas contra virus encapsulados como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la hepatitis C (VHC) así como contra los virus no encapsulados de la hepatitis A (VHA) y el parvovirus B19.

Se cuenta con experiencia clínica reconfortante con respecto a la ausencia de transmisión de hepatitis A o del parvovirus B19 a través de las inmunoglobulinas. Además, se asume que el contenido de anticuerpos realiza un aporte significativo a la seguridad viral.

Se recomienda encarecidamente llevar un registro del nombre y del número de lote del producto cada vez que se administre inmunoglobulina humana a un paciente para contar con información que relacione al paciente con el lote del producto.

Niños y adolescentes

Transitorio y leve glucosuria (presencia de glucosa en orina) sin signos clínicos se ha observado tras la administración Inmunoglobulina humana normal en pacientes pediátricos.

Este suceso puede estar relacionado con la maltosa, contenida en Pin Para ig desde en los túbulos renales, Maltosa se hidroliza a glucosa que se reabsorbe y generalmente muy poco se excreta en la orina.

La reabsorción de glucosa es dependiente de la edad. El aumento transitorio de la maltosa en plasma puede exceder la capacidad renal de la reabsorción del azúcar, y dar lugar a la prueba positiva para la glucosa en la orina.

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

La presencia de anticuerpos en las preparaciones de inmunoglobulina puede interferir con las respuestas de los pacientes a vacunas vivas como las vacunas contra sarampión, paperas, rubéola y varicela.

Vacunas de virus atenuados

La administración de la inmunoglobulina puede deteriorar, durante un período de al menos seis semanas y hasta tres meses, la eficacia de las vacunas de virus atenuados como por ejemplo las vacunas contra el sarampión, la rubéola, las paperas y la varicela. Después de la administración de este medicamento debe transcurrir un intervalo de tres meses antes de la vacunación con vacunas de virus vivos atenuados. En el caso de las vacunas contra

Acta No. 01 de 2023 Conjunta SEMNIMB-SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



el sarampión, el deterioro puede persistir por hasta un año. Por lo tanto, los pacientes que reciben la vacuna contra el sarampión deben controlar su estado de anticuerpos.

Prueba sanguínea

La Inmunoglobulina humana normal puede interferir con algunas pruebas sanguíneas debido al aumento transitorio de los anticuerpos transferidos pasivamente a su sangre después de la inyección de inmunoglobulina; este aumento de anticuerpos puede conllevar a resultados engañosos en las pruebas serológicas. La transmisión pasiva de anticuerpos a los antígenos de eritrocitos, por ejemplo A, B, D (que determinan el grupo sanguíneo), pueden interferir con algunas pruebas serológicas para anticuerpos contra glóbulos rojos, por ejemplo la prueba de antiglobulina directa (DAT, prueba directa de Coombs).

Interferencia con exámenes de laboratorio

Después de la infusión de inmunoglobulina, el aumento transitorio de los diferentes anticuerpos transferidos pasivamente a la sangre del paciente puede ocasionar resultados positivos engañosos en exámenes serológicos, por ej. hepatitis A, hepatitis B, sarampión y varicela. La transmisión pasiva de anticuerpos a antígenos eritrocíticos, por ej. A, B, D, puede interferir con algunos exámenes serológicos para la determinación de anticuerpos de glóbulos rojos, como por ej. el test de antiglobulina (test de Coombs).

Se pueden presentar hiperproteinemia e incremento en la viscosidad del suero en pacientes que estén recibiendo tratamiento con IGIV. Además, se puede presentar hiponatremia relacionada con productos de IGIV. Clínicamente es supremamente importante distinguir la hiponatremia verdadera de una pseudohiponatremia que esté asociada con la disminución concomitante de osmolalidad sérica calculada o brecha osmolar elevada, debido a que el tratamiento enfocado en la reducción de suero sin agua en pacientes con pseudohiponatremia puede dar como resultado el agotamiento del volumen, un mayor aumento en la viscosidad sérica y una posible predisposición a eventos tromboembólicos.

Prueba de Glucosa Sanguínea

Algunos tipos de sistemas de pruebas de glucosa sanguínea (por ejemplo los métodos que se basan en la glucosa deshidrogenasa pirroloquinolino quinona (GDH-PQQ) o glucosa-dióxidorreductasa) interpretan falsamente la maltosa (100 mg/ml) contenida en Pin Para IG como glucosa. Esto puede resultar en elevación falsa de las lecturas de glucosa durante una infusión y durante un período de aproximadamente quince horas después de finalizada la infusión y, en consecuencia, en caso de administración inapropiada de insulina, conllevar a hipoglicemia potencialmente mortal o incluso fatal. Además, los casos de hipoglicemia real podrían no tratarse si el estado hipoglucémico se enmascara por lecturas de glucosa falsamente elevadas. En consecuencia, cuando se administre Pin Para IG u otros productos que contengan maltosa parenteral, la medición de la glucosa sanguínea debe realizarse con un método específico para glucosa. La información del producto del sistema de prueba de glucosa sanguínea, incluido el de las tiras reactivas, debe revisarse cuidadosamente para determinar si el sistema es apropiado para utilizarlo con productos parenterales que

Acta No. 01 de 2023 Conjunta SEMNIMB-SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



contienen maltosa. Si existe alguna incertidumbre, contacte al fabricante del sistema de prueba para determinar si el sistema es apropiado para utilización con productos parenterales que contengan maltosa.

Embarazo y lactancia

No se cuenta con información suficiente en mujeres en embarazo o en madres lactantes. Se ha comprobado que los productos de IGIV administrados a las madres atraviesan la placenta, en mayor grado durante las últimas doce semanas de gestación. El personal médico debe prestar atención a los posibles riesgos y beneficios para cada paciente de manera individual. Existe riesgo de caída de la presión arterial, reacción alérgica o shock anafiláctico. En el caso de presentarse debe suspenderse el tratamiento e iniciar tratamiento establecido.

Embarazo: la seguridad de Pin Para IG en el embarazo no se ha establecido en ensayos clínicos controlados y, por tanto, debe administrarse con precaución en mujeres embarazadas y madres en periodo de lactancia. Se ha observado que las IGIV administradas durante el embarazo atraviesan la placenta, de forma creciente durante el tercer trimestre. La experiencia clínica con inmunoglobulinas indica que no es de esperar efectos perjudiciales durante el embarazo, en el feto, ni en el recién nacido. **Lactancia:** las inmunoglobulinas se excretan en la leche materna y pueden contribuir a proteger al neonato frente a patógenos que entran a través de las mucosas. **Fertilidad:** La experiencia clínica con inmunoglobulinas sugiere que no deben esperarse efectos adversos sobre la fertilidad.

Conducción y operación de máquinas

En la actualidad no se cuenta con información sobre los efectos de la administración de inmunoglobulina humana IV en la capacidad de conducir o manejar automóviles o maquinaria pesada.

Pin Para IG contiene maltosa

Pin Para IG contiene 100 mg de maltosa por ml, un azúcar disacárido, el cual proviene del maíz. Los pacientes que estén al tanto de tener alergia al maíz deben evitar usar Pin Para IG o ser observados cuidadosamente por signos y síntomas de reacciones de hipersensibilidad agudas.

Reacciones adversas

Como ocurre con todos los medicamentos, Pin Para IG puede producir efectos secundarios, aunque no todas las personas los presentan. Los siguientes efectos secundarios pueden presentarse generalmente después del tratamiento con inmunoglobulinas: Escalofríos, cefalea, mareo, fiebre, vómito, náuseas, reacciones alérgicas, artralgias (dolores en las articulaciones), presión arterial baja y dolor lumbar moderado reportados ocasionalmente. Se han reportado raramente caída repentina de la presión arterial y, en casos aislados, reacciones de hipersensibilidad (shock anafiláctico), incluso cuando el paciente no había

Acta No. 01 de 2023 Conjunta SEMNNIMB-SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



demostrado hipersensibilidad a la administración previa. Casos de meningitis transitoria no infecciosa (meningitis aséptica reversible), casos aislados de reducción temporal de glóbulos rojos (anemia hemolítica reversible/hemólisis) y casos raros de reacciones cutáneas transitorias.

Aumento en el nivel de creatinina sérica en la sangre y/o falla renal repentina.
Eventos tromboembólicos (formación de coágulos sanguíneos) que pueden causar infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, obstrucción de las venas pulmonares (embolia pulmonar) y trombosis venosa profunda reportados muy raramente.

Los efectos secundarios que se han reportado después de la administración de Inmunoglobulina humana normal en ensayos clínicos y durante el uso postcomercialización del medicamento se listan a continuación en orden descendente de frecuencia.

Poco frecuentes (pueden afectar a 1 de 100 personas)

Dolor de espalda

Raros (pueden afectar a 1 de 1000 personas)

Náuseas

Debilidad generalizada, fatiga, fiebre Dolor muscular Cefalea, somnolencia

Frecuencia desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles)

- Meningitis no infecciosa
- Destrucción y falta resultante de glóbulos rojos
- Reacciones alérgicas y choque alérgico potencialmente mortal
- Estado de confusión
- Accidente cerebrovascular, mareo, temblores descontrolados, entumecimiento u hormigueo en la piel o en una extremidad
- Ataque cardíaco, coloración azul o púrpura en la piel, ritmo cardíaco acelerado, ritmo cardíaco lento, latidos irregulares del corazón
- Coágulos sanguíneos en las venas y vasos sanguíneos mayores, presión arterial baja, presión arterial alta, palidez
- Coágulos sanguíneos en la arteria principal del pulmón, volumen anormal de líquido en los pulmones, dificultad para respirar con sibilancia o tos
- Vómito, diarrea, dolor abdominal
- Hinchazón rápida de la piel, urticaria, enrojecimiento e inflamación de la piel, erupción cutánea, picazón, eczema, sudoración excesiva
- Dolor articular y muscular, dolor de espalda, dolor de cuello, rigidez musculoesquelética
- Falla renal repentina Inflamación de las venas en el lugar de la inyección, escalofríos, dolor o malestar en el pecho, inflamación de la cara, malestar general
- Aumento del nivel de creatinina en sangre

Si cualquiera de los efectos secundarios se vuelve serio o si observa algún efecto secundario no listado en este inserto, por favor infórmele al médico.

Acta No. 01 de 2023 Conjunta SEMNNIMB-SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Población pediátrica

No existen riesgos pediátricos específicos relacionados con ninguno de los anteriores efectos adversos. Los pacientes pediátricos pueden ser más susceptibles a la sobrecarga de volumen.

Transitorio y leve glucosuria (presencia de glucosa en orina) sin significancia clínica se ha observado tras la administración de Inmunoglobulina Humana normal en los niños.

Interacciones

La presencia de anticuerpos en las preparaciones de inmunoglobulina puede interferir con las respuestas de los pacientes a vacunas vivas como las vacunas contra sarampión, paperas, rubéola y varicela.

Vacunas de virus atenuados

La administración de la inmunoglobulina puede deteriorar, durante un período de al menos seis semanas y hasta tres meses, la eficacia de las vacunas de virus atenuados como por ejemplo las vacunas contra el sarampión, la rubeola, las paperas y la varicela. Después de la administración de este medicamento debe transcurrir un intervalo de tres meses antes de la vacunación con vacunas de virus vivos atenuados. En el caso de las vacunas contra el sarampión, el deterioro puede persistir por hasta un año. Por lo tanto, los pacientes que reciben la vacuna contra el sarampión deben controlar su estado de anticuerpos.

Prueba sanguínea

Pin Para IG puede interferir con algunas pruebas sanguíneas debido al aumento transitorio de los anticuerpos transferidos pasivamente a su sangre después de la inyección de inmunoglobulina; este aumento de anticuerpos puede conllevar a resultados engañosos en las pruebas serológicas. La transmisión pasiva de anticuerpos a los antígenos de eritrocitos, por ejemplo A, B, D (que determinan el grupo sanguíneo), pueden interferir con algunas pruebas serológicas para anticuerpos contra glóbulos rojos, por ejemplo la prueba de antiglobulina directa (DAT, prueba directa de Coombs).

Interferencia con exámenes de laboratorio

Después de la infusión de inmunoglobulina, el aumento transitorio de los diferentes anticuerpos transferidos pasivamente a la sangre del paciente puede ocasionar resultados positivos engañosos en exámenes serológicos, por ej. hepatitis A, hepatitis B, sarampión y varicela. La transmisión pasiva de anticuerpos a antígenos eritrocíticos, por ej. A, B, D, puede interferir con algunos exámenes serológicos para la determinación de anticuerpos de glóbulos rojos, como por ej. el test de antiglobulina (test de Coombs).

Acta No. 01 de 2023 Conjunta SEMNNIMB-SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Se pueden presentar hiperproteinemia e incremento en la viscosidad del suero en pacientes que estén recibiendo tratamiento con IGIV. Además, se puede presentar hiponatremia relacionada con productos de IGIV. Clínicamente es supremamente importante distinguir la hiponatremia verdadera de una pseudohiponatremia que esté asociada con la disminución concomitante de osmolalidad sérica calculada o brecha osmolar elevada, debido a que el tratamiento enfocado en la reducción de suero sin agua en pacientes con pseudohiponatremia puede dar como resultado el agotamiento del volumen, un mayor aumento en la viscosidad sérica y una posible predisposición a eventos tromboembólicos.

Prueba de Glucosa Sanguínea

Algunos tipos de sistemas de pruebas de glucosa sanguínea (por ejemplo los métodos que se basan en la glucosa deshidrogenasa pirroloquinolino quinona (GDH-PQQ) o glucosa-di-óxidorreductasa) interpretan falsamente la maltosa (100 mg/ml) contenida en Pin Para IG como glucosa. Esto puede resultar en elevación falsa de las lecturas de glucosa durante una infusión y durante un período de aproximadamente quince horas después de finalizada la infusión y, en consecuencia, en caso de administración inapropiada de insulina, conllevar a hipoglicemia potencialmente mortal o incluso fatal. Además, los casos de hipoglicemia real podrían no tratarse si el estado hipoglucémico se enmascara por lecturas de glucosa falsamente elevadas. En consecuencia, cuando se administre Pin Para IG u otros productos que contengan maltosa parenteral, la medición de la glucosa sanguínea debe realizarse con un método específico para glucosa. La información del producto del sistema de prueba glucosa sanguínea, incluido el de las tiras reactivas, debe revisarse cuidadosamente para determinar si el sistema es apropiado para utilizarlo con productos parenterales que contienen maltosa. Si existe alguna incertidumbre, contacte al fabricante del sistema de prueba para determinar si el sistema es apropiado para utilización con productos parenterales que contengan maltosa.

Embarazo y lactancia

No se cuenta con información suficiente en mujeres en embarazo o en madres lactantes. Se ha comprobado que los productos de IGIV administrados a las madres atraviesan la placenta, en mayor grado durante las últimas doce semanas de gestación.

El personal médico debe prestar atención a los posibles riesgos y beneficios para cada paciente de manera individual. Existe riesgo de caída de la presión arterial, reacción alérgica o shock anafiláctico. En el caso de presentarse debe suspenderse el tratamiento e iniciar tratamiento establecido.

Embarazo: la seguridad de Pin Para IG en el embarazo no se ha establecido en ensayos clínicos controlados y, por tanto, debe administrarse con precaución en mujeres embarazadas y madres en periodo de lactancia. Se ha observado que las IgIV administradas durante el embarazo atraviesan la placenta, de forma creciente durante el tercer trimestre. La experiencia clínica con inmunoglobulinas indica que no es de esperar efectos perjudiciales durante el embarazo, en el feto, ni en el recién nacido.

Acta No. 01 de 2023 Conjunta SEMNNIMB-SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Lactancia: las inmunoglobulinas se excretan en la leche materna y pueden contribuir a proteger al neonato frente a patógenos que entran a través de las mucosas.

Fertilidad: La experiencia clínica con inmunoglobulinas sugiere que no deben esperarse efectos adversos sobre la fertilidad.

Vía de administración (acorde al estándar de datos): Intravenosa

Dosificación y grupo etario

Dosificación:

Los tratamientos de reemplazo deberían iniciarse y monitorizarse bajo la supervisión de un médico experimentado en el tratamiento de inmunodeficiencias.

Posología: La dosis y el régimen posológico dependen de la indicación. Es posible que se deba individualizar la dosis para cada paciente dependiendo de su respuesta clínica. La dosis basada en el peso corporal puede requerir un ajuste en pacientes con un peso bajo o elevado. Así pues, en pacientes con sobrepeso, la dosis se debe basar en el peso corporal estándar fisiológico.

Los siguientes regímenes posológicos se pueden usar como referencia: Terapia de sustitución en síndromes de inmunodeficiencia primaria:

El régimen posológico debe alcanzar un nivel valle de inmunoglobulina G (IgG) (medido justo antes de la perfusión siguiente) de al menos 6 g/l o dentro del intervalo de referencia normal para la edad de la población. Se requieren de tres a seis meses después del inicio de la terapia para llegar al equilibrio (concentraciones de IgG en estado estacionario).

La dosis inicial recomendada es de 0,4-0,8 g/kg en una sola dosis, seguida de al menos 0,2 g/kg administrados cada tres o cuatro semanas.

La dosis requerida para alcanzar un nivel valle de 6 g/l es del orden de 0,2-0,8 g/kg/mes.

El intervalo de dosificación cuando se ha alcanzado el estado de equilibrio varía de 3 a 4 semanas. Deberían medirse y evaluarse los niveles mínimos de IgG, junto con la incidencia de las infecciones bacterianas. Para reducir la tasa de infección puede resultar necesario incrementar la dosificación y perseguir niveles mínimos mayores.

Inmunodeficiencias secundarias:

La dosis recomendada es de 0,2 – 0,4 g/kg cada tres o cuatro semanas.

Acta No. 01 de 2023 Conjunta SEMNNIMB-SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Las concentraciones valle de IgG se deben medir y evaluar junto con la incidencia de infección. La dosis se debe ajustar según sea necesario para lograr una protección óptima frente a las infecciones, y puede ser necesario un incremento en pacientes con infección persistente, así como también se debe considerar una reducción cuando el paciente permanezca sin infecciones.

Púrpura trombocitopénica inmunitaria:

Existen dos pautas de tratamiento alternativas:

- 0,8-1g/kg administrado una vez el primer día; esta dosis puede repetirse una vez en el plazo de 3 días
 - 0,4 g/kg administrado diariamente durante 2 a 5 días.
- El tratamiento se puede repetir si hay una recaída.

Síndrome de Guillain Barré:

- 0,4 g/kg/día durante 5 días (posible repetición de la administración en caso de recaída).

Enfermedad de Kawasaki:

- Deberán administrarse 2,0 g/kg en una sola dosis. Los pacientes han de recibir un tratamiento concomitante con ácido acetilsalicílico.

Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP): Dosis inicial: 2 g/kg divididos a lo largo de entre 2 y 5 días consecutivos.

Dosis de mantenimiento:

1 g/kg a lo largo de 1 a 2 días consecutivos cada 3 semanas.

El efecto del tratamiento se debe evaluar tras cada ciclo. Si no se observa ningún efecto del tratamiento tras 6 meses, se debe suspender el mismo.

Si el tratamiento es eficaz, el tratamiento a largo plazo debe estar sujeto al criterio del médico de acuerdo con la respuesta del paciente y a la respuesta de mantenimiento.

Es posible que la administración y los intervalos necesiten adaptarse de acuerdo con la evolución individual de la enfermedad.

Neuropatía motora multifocal (NMM):

Dosis inicial: 2 g/kg administrados a lo largo de 2-5 días consecutivos.

Dosis de mantenimiento: 1 g/kg cada 2 a 4 semanas o 2 g/kg cada 4 a 8 semanas.

El efecto del tratamiento se debe evaluar tras cada ciclo. Si no se observa ningún efecto del tratamiento tras 6 meses, se debe suspender el mismo.

Acta No. 01 de 2023 Conjunta SEMNNIMB-SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Si el tratamiento es eficaz, el tratamiento a largo plazo debe estar sujeto al criterio del médico de acuerdo con la respuesta del paciente y a la respuesta de mantenimiento. Es posible que la administración y los intervalos necesiten adaptarse de acuerdo con la evolución individual de la enfermedad.

Indicación	Dosis	Frecuencia de Inyección
Terapia de sustitución		
Síndromes de inmunodeficiencia primaria	dosis inicial: entre 0,4 y 0,8 g/kg Dosis de mantenimiento: entre 0,2 y 0,8 g/kg	cada 3 - 4 semanas
Inmunodeficiencia	entre 0,2 y	cada 3 - 4

Acta No. 01 de 2023 Conjunta SEMNNIMB-SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



a secundaria	0,4 g/kg	semanas
Inmunomodulación		
Trombocitopenia inmune primaria	entre 0,8 y 1 g/kg o 0,4 g/kg/día	el 1er día, posiblemente repetidos una vez en el plazo de 3 días.
Síndrome de Guillain Barré	0,4 g/kg/día	Durante 2-5 días
Enfermedad de Kawasaki	2 g/kg	En una dosis en asociación con ácido acetilsalicílico
Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP)	Dosis inicial: 2 g/kg Dosis de mantenimiento: 1 g/kg	En dosis divididas durante 2-5 días Cada 3 semanas durante 1-2 días
Neuropatía motora multifocal (NMM)	Dosis inicial: 2 g/kg Dosis de mantenimiento: 1 g/kg o 2 g/kg	Durante 2-5 días consecutivos Cada 2-4 semanas o Cada 4-8 semanas durante 2-5 días

Acta No. 01 de 2023 Conjunta SEMNNIMB-SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Población pediátrica: La posología en niños y adolescentes no se diferencia de la de los adultos, dado que la posología correspondiente a cada indicación viene dada por el peso corporal y se ajusta al resultado clínico de las enfermedades mencionadas anteriormente.
Insuficiencia hepática: No se dispone de datos para que sea necesario un ajuste de la dosis.
Insuficiencia renal: No se necesita ajuste de la dosis, a menos que esté clínicamente justificado.

Pacientes de edad avanzada: No se necesita ajuste de la dosis, a menos que esté clínicamente justificado.

Pin Para IG debe administrarse mediante infusión intravenosa a una tasa inicial de 0,46 - 0,92 ml/kg/hora (10-20 gotas por minuto) durante 20 a 30 minutos. Si se tolera bien, la tasa de administración podría aumentarse gradualmente a un máximo de 1,85 ml/kg/hora (40 gotas/minuto)

-En pacientes PID que toleran la velocidad de infusión de 0,92 ml/kg/hr, la tasa de administración puede aumentarse gradualmente a 2 ml/kg/hr, 4 ml/kg/hr, hasta un máximo de 6 ml/kg/hr, cada 20-30 minutos y sólo si el paciente tolera la infusión.

En general, dosis y velocidades de infusión tienen que ser adaptados individualmente según las necesidades del paciente. En función del peso corporal, la dosis y la aparición de reacciones adversas, el paciente puede no alcanzar el máximo de infusión de velocidad. En caso de reacciones adversas, la infusión debe interrumpirse inmediatamente y debe ser reanudado en la correspondiente velocidad de perfusión para el paciente.

Poblaciones especiales

En pacientes pediátricos (0-18 años) y ancianos (mayores de 64 años), la tasa inicial de administración debe ser de 0,46 - 0,92 ml/kg/hr (10 - 20 gotas por minuto) durante 20 - 30 minutos. Si bien tolerada y considerando paciente condiciones clínicas, la tasa se puede aumentar gradualmente hasta un máximo de 1,85 ml/kg/hr (40 gotas/minuto).

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión 1 allegado mediante radicado No. 20221212773
- Información para prescribir versión 1 allegado mediante radicado No. 20221212773

Acta No. 01 de 2023 Conjunta SEMNNMB-SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos; y la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora encuentran que el interesado solicita registro sanitario para un producto competidor de inmunoglobulina G, informa que se presenta por ruta de comparabilidad abreviada, se le recuerda al interesado que para esta vía es indispensable que se aporte información muy robusta en cuanto a calidad, en la que se demuestre que la comparabilidad concluye que el producto es indistinguible frente al producto de referencia, que para Colombia debe cumplir con lo establecido en la Resolución 2950 de 2019 “Por la cual se expide la Guía para la Evaluación de Comparabilidad de Medicamentos Biológicos y se dictan otras disposiciones” y el Decreto 1782 de 2014 “Por el cual se establecen los requisitos y el procedimiento para las Evaluaciones Farmacológica y Farmacéutica de los medicamentos biológicos en el trámite del registro sanitario”. El interesado no allega información farmacológica que permita una adecuada evaluación, por lo cual, la Sala solicita que la allegue debidamente ajustada a la información aprobada en Colombia para el producto de referencia, al estado del arte y de acuerdo al Decreto 1782 de 2014, lo que incluye entre otros la evaluación de inmunogenicidad.

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

Además, allegar el Plan de Gestión de Riesgo para el producto siguiendo la estructura descrita en el anexo técnico de la Resolución 213 de 2022, adicionalmente se le recuerda al interesado que el PSUR debe estar acuerdo a la directriz de E2C, establecida por la ICH.

3.2.3. ENOXANEXT ® -

Expediente : 20198064
Radicado : 20211034792 / 20211079302 / 20211080559/ 20221024575 /20221122130
/ 20221125631 / 20231048134
Fecha : 28/02/2023
Interesado : Next Pharma Sourcing S.A.S

Composición:
Cada ml contiene 100 mg de Enoxaparina sódica

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Acta No. 01 de 2023 Conjunta SEMNNIMB-SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Indicaciones:

- Profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa (prevención de formación de trombos en las venas), especialmente después de ciertos procedimientos.
- Prevención de formación de trombos en la circulación extracorpórea durante la hemodiálisis.
- Tratamiento de la trombosis de vena profunda.
- Tratamiento de angina inestable e infarto de miocardio sin onda-Q durante la fase aguda en combinación con aspirina.

Contraindicaciones:

Este medicamento no debe utilizarse en los siguientes casos:

- Hipersensibilidad (alergia) a la enoxaparina, la heparina u otras heparinas de bajo peso molecular.
- Enfermedades graves de la coagulación
- Antecedentes personales de trombocitopenia (fuerte disminución del recuento de plaquetas) con enoxaparina o con otras heparinas.
- Úlcera gastrointestinal activa o lesión orgánica con posibilidades de sangrado.
- Endocarditis infecciosa aguda (inflamación del revestimiento interno del corazón), excepto cuando afecte un reemplazo de la válvula mecánica.

Este medicamento generalmente no se recomienda en los siguientes casos:

- Disfunción renal grave
- Accidente cerebrovascular hemorrágico
- Hipertensión arterial no controlada
- En combinación con otros medicamentos.
- En caso de dudas consultar a un médico o farmacéutico.

Precauciones y advertencias:

No inyectar, vía intramuscular.

Mantener fuera del alcance de los niños.

Las heparinas de bajo peso molecular no deben utilizarse indistintamente debido a que difieren en sus pesos moleculares, actividades Anti-Xa específicas y posología. Es absolutamente esencial prestar cuidadosa atención y adherirse al método específico de uso de cada producto. La enoxaparina debe utilizarse con extrema precaución en pacientes con antecedentes de trombocitopenia inducida por heparina.

Acta No. 01 de 2023 Conjunta SEMNNIMB-SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Anestesia epidural/raquídea:

Como ocurre con otros anticoagulantes, durante el uso concurrente de enoxaparina sódica y anestesia raquídea/epidural, se han reportado casos de hematomas neuroaxiales. Estos pueden conllevar a parálisis prolongada o permanente. El riesgo de estos eventos es mayor con el uso de catéteres epidurales permanentes posoperatorios o con el uso concomitante de medicamentos que afectan la hemostasia, tales como AINES, inhibidores de plaquetas u otros anticoagulantes. El riesgo también parece aumentar debido a las punciones neuroaxiales traumáticas o repetidas.

Cuando se planea utilizar o se utiliza anestesia/analgesia epidural o raquídea con enoxaparina, la colocación y retiro del catéter se realiza mejor antes de la administración de la enoxaparina. De lo contrario, debe realizarse cuando la actividad anticoagulante de la enoxaparina es baja. Si un catéter permanente permanece en el lugar por más de 24 horas después de la cirugía, el momento del retiro del catéter es extremadamente importante: debe retirarse 24 horas después de la dosis más reciente de enoxaparina sódica. La dosis subsiguiente de enoxaparina sódica no debe administrarse antes de las 2 horas después del retiro del catéter. Se requiere estricta vigilancia y monitoreo frecuente del estado neurológico del paciente. Si se sospechan signos de hematoma neuroaxial es necesario el diagnóstico y tratamiento urgentes, incluyendo descompresión de la médula espinal.

Este medicamento debe administrarse únicamente bajo supervisión médica.

Nunca se debe interrumpir el tratamiento sin consultar al médico.

- Trombocitopenia inducida por heparina

El uso de enoxaparina sódica en pacientes con antecedentes de trombocitopenia inmunitaria inducida por heparina (TIH) durante los últimos 100 días o en presencia de anticuerpos circulantes está contraindicado. Los anticuerpos circulantes pueden durar varios años. La enoxaparina sódica debe ser utilizada con extrema precaución en pacientes con antecedentes de trombocitopenia inducida por heparina (TIH) (más de 100 días) sin la presencia de anticuerpos circulantes. La decisión de utilizar enoxaparina sódica en tales casos debe realizarse luego de evaluar el riesgo/beneficio y luego de considerar otros tratamientos alternativos no heparínicos.

- Procedimientos de revascularización coronaria percutánea

Para minimizar el riesgo de hemorragia después de la instrumentación vascular durante el tratamiento de angina inestable, infarto del miocardio sin elevación del segmento ST (sin onda Q) e infarto del miocardio agudo con elevación del segmento ST, cumpla rigurosamente con los intervalos recomendados entre las dosis de enoxaparina inyectable. Es importante alcanzar la hemostasis en los sitios de punción después de la intervención coronaria percutánea (ICP). En caso de que se utilice un dispositivo cerrado, la vaina se

Acta No. 01 de 2023 Conjunta SEMNNIMB-SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



debe retirar inmediatamente. si se usa un método de compresión manual, la vaina debe ser retirada 6 horas después de la última inyección IV/SC de enoxaparina sódica. Si el tratamiento con enoxaparina sódica se continúa, la siguiente dosis planeada se debe administrar no menos de 6 a 8 horas después del retiro de la vaina. Se debe observar el sitio del procedimiento para detectar signos de hemorragia o formación de hematomas.

En mujeres embarazadas con prótesis mecánicas de válvulas cardíacas no se ha estudiado adecuadamente. en un estudio clínico de mujeres embarazadas con prótesis mecánicas de válvulas cardíacas que recibieron enoxaparina 1 mg/kg dos veces al día) para reducir el riesgo de tromboembolismo, 2 de 8 mujeres desarrollaron coágulos que produjeron bloqueo de la válvula y la muerte de la madre y del feto. Hay reportes postcomercialización aislados de trombosis valvular en mujeres embarazadas con prótesis mecánicas de válvulas cardíacas mientras recibían enoxaparina para trombopprofilaxis.

Las mujeres embarazadas con prótesis mecánicas de válvulas cardíacas podrían tener un mayor riesgo de tromboembolismo.

- Pruebas de laboratorio

En las dosis usadas para profilaxis del tromboembolismo venoso, enoxaparina sódica no afecta significativamente el tiempo de sangría ni las pruebas globales de coagulación sanguínea, así como tampoco afecta la agregación plaquetaria o la unión de fibrinógeno a las plaquetas. A dosis más altas, se puede observar un incremento en tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPA) y del tiempo de coagulación activada (TCA). Los incrementos en TTPA y TCA no están linealmente correlacionados con el incremento de la actividad antitrombótica de enoxaparina sódica y, por tanto, son inadecuados y no confiables para el monitoreo de la actividad de enoxaparina sódica.

- Endocarditis infecciosa aguda

Generalmente no se recomienda el uso de heparina en pacientes con endocarditis infecciosa aguda debido al riesgo de hemorragia cerebral. Si este uso se considera absolutamente necesario, la decisión se debe tomar sólo después de una cuidadosa evaluación individual del riesgo-beneficio.

- Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática, se debe utilizar con precaución enoxaparina sódica debido a un aumento potencial del riesgo de sangrado. en pacientes con cirrosis hepática es poco fiable y no se recomienda el ajuste de dosis basándose en la monitorización de los niveles de anti-xa. o hiperpotasemia las heparinas pueden inhibir la secreción adrenal de aldosterona, provocando una hiperpotasemia, en especial en pacientes que padecen diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica, acidosis metabólica preexistente, y que estén

Acta No. 01 de 2023 Conjunta SEMNNIMB-SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



tomando medicamentos que se conoce que aumentan el potasio. Se debe controlar de forma regular el potasio en sangre, especialmente en pacientes con alto riesgo.

Precauciones de Utilización:

Se debe observar cuidadosamente el procedimiento de inyección de enoxaparina. El monitoreo de los niveles de recuento de plaquetas es necesario independientemente de la indicación terapéutica y de la dosis administrada. Se recomienda que el recuento de plaquetas se determine antes de iniciar el tratamiento y regularmente durante el tratamiento. Debe interrumpirse el tratamiento si se observa una disminución significativa del recuento de plaquetas (de 30 a 50% del recuento inicial). La enoxaparina debe utilizarse con precaución en casos de insuficiencia renal o hepática, antecedentes de úlcera péptica o lesiones orgánicas con posibilidad de sangrado, accidente cerebrovascular hemorrágico, hipertensión arterial grave no controlada, retinopatía diabética, cirugía neurológica u oftalmológica reciente y en caso de anestesia epidural/raquídea.

En caso de dudas consultar a un médico o farmacéutico

Reacciones adversas:

Se ha evaluado la enoxaparina en más de 15.000 pacientes que recibieron enoxaparina sódica en ensayos clínicos. Estos incluyeron 1.776 para profilaxis de trombosis venosa profunda sometidos a cirugía ortopédica o abdominal en pacientes con riesgo de complicaciones tromboembólicas, 1.169 para profilaxis de trombosis venosa profunda en pacientes médicos con patología aguda y movilidad gravemente reducida, 559 para el tratamiento de la TVP con o sin EP, 1.578 para el tratamiento de angina inestable e infarto de miocardio sin onda Q y 10.176 para el tratamiento del IAMCEST agudo.

La pauta posológica de enoxaparina sódica administrada durante estos ensayos clínicos varía dependiendo de las indicaciones. La dosis de enoxaparina sódica fue de 4.000 UI (40 mg) SC una vez al día para la profilaxis de la trombosis venosa profunda después de cirugía o pacientes médicos con patología aguda y movilidad gravemente reducida. En el tratamiento de la TVP con o sin EP, los pacientes que recibían enoxaparina sódica fueron tratados con una dosis de 100 UI/kg (1 mg/kg) SC cada 12 horas o con una dosis de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) SC una vez al día. En los estudios clínicos para el tratamiento de angina inestable e infarto de miocardio sin onda Q, la dosis fue de 100 UI/kg (1 mg/kg) SC cada 12 horas, y en el estudio clínico para el tratamiento del IAMCEST agudo, la pauta posológica de enoxaparina sódica fue de 3.000 UI (30 mg) IV en bolo, seguido de 100 UI/kg (1 mg/kg) SC cada 12 horas.

En estudios clínicos, las reacciones notificadas más frecuentemente fueron hemorragias, trombocitopenia y trombocitosis.

Acta No. 01 de 2023 Conjunta SEMNIMB-SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Tabla de reacciones adversas

Las frecuencias se definen de la siguiente forma: 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 ($<1/10.000$) o frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada sistema de clase de órganos

- Trastornos vasculares: Raras: hematoma espinal* (o hematoma neuroaxial). Estas reacciones resultaron en diversos grados de daños neurológicos a largo plazo o en parálisis permanente.
- Trastornos hepatobiliares: Muy frecuentes: aumento de las enzimas hepáticas (principalmente transaminasas, niveles > 3 veces del límite superior de normalidad). Poco frecuentes: lesión hepática hepatocelular*. Raras: lesión hepática colestásica*.
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Frecuentes: urticaria, prurito, eritema. Poco frecuentes: dermatitis bullosa. Raras: alopecia*, vasculitis cutánea*, necrosis cutánea* normalmente sobrevenida en el punto de inyección (estos fenómenos habitualmente son precedidos por la aparición de púrpura o de placas eritomatosas, infiltradas y dolorosas) Nódulos en el lugar de inyección* (nódulos inflamados, que no consisten en un enquistamiento de enoxaparina). Estos problemas desaparecen en unos días y no debe interrumpirse el tratamiento por ellos.
- Trastornos músculo esqueléticos y del tejido conjuntivo: Raras: osteoporosis* después del tratamiento a largo plazo (mayor de 3 meses). Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración. Frecuentes: hematoma en el punto de inyección, dolor en el punto de inyección, otras reacciones en el punto de inyección (como edema, hemorragia, hipersensibilidad, inflamación, masa, dolor, o reacción), Poco frecuentes: Irritación local, necrosis cutánea en el punto de inyección.
- Exploraciones complementarias. Raras: Hiperpotasemia*

Interacciones:

Con el fin de evitar posibles interacciones medicamentosas, se debe informar al médico acerca de cualquier otro tratamiento actual. No se recomiendan las siguientes combinaciones (sustancias que aumentan el riesgo de hemorragia): ácido acetilsalicílico (y sus derivados) a dosis analgésicas y antipiréticas. Medicamentos antiinflamatorios no esteroides (vía de administración general), ticlopidina, dextrano 40 (uso parenteral). Combinaciones que deben utilizarse con precaución: anticoagulantes orales, medicamentos tromboembolíticos, ácido acetilsalicílico a dosis anticoagulantes y

Acta No. 01 de 2023 Conjunta SEMNIMB-SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



antiagregantes de plaquetas (en el tratamiento de angina in del miocardio si onda Q), glucocorticoides (vía de administración general).

Vía de administración: Subcutánea, intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Posología y método de administración:

1 mg (0,01 mL) de enoxaparina corresponde aproximadamente a 100 UI de anti-Xa. La enoxaparina debe inyectarse por vía subcutánea profunda para tratamiento profiláctico o terapéutico y por VÍA Intravascular durante la hemodiálisis.

No inyectar por vía intramuscular.

- Técnica de inyección subcutánea:

Las jeringas prellenadas están listas para usar. La burbuja de aire de la jeringa no debe expelerse antes de la inyección. La inyección subcutánea debe administrarse preferiblemente con el paciente acostado. La enoxaparina se administra en el tejido celular subcutáneo de la pared abdominal anterolateral y posterolateral, alternando entre el lado derecho y el izquierdo. La inyección como tal consiste en introducir la aguja perpendicularmente y no tangencialmente, en toda su longitud, dentro de un pliegue cutáneo formado entre los dedos índice y pulgar. El pliegue debe mantenerse durante toda la inyección.

- Profilaxis de la trombosis venosa:

En cirugía con riesgo trombogénico moderado y cuando los pacientes no presentan alto riesgo tromboembólico, la dosis recomendada es 20 mg (0,2 mL) una vez al día mediante una única inyección subcutánea. En cirugía con alto riesgo de tromboembolismo (cirugía de cadera y rodilla) y/o en pacientes con alto riesgo de tromboembolismo, la dosis debe ser 40 mg (0,4 mL) una vez al día mediante una única inyección subcutánea. En cirugía general, la primera inyección debe administrarse aproximadamente 2 horas antes del procedimiento quirúrgico. En cirugía ortopédica, la primera inyección debe administrarse 12 horas antes del procedimiento quirúrgico. Podría considerarse una dosis profiláctica mayor cuando aumente el riesgo de tromboembolismo debido al tipo de cirugía y/o a los antecedentes del paciente.

El tratamiento con enoxaparina generalmente se prescribe por un periodo promedio de 7 a 10 días.

Acta No. 01 de 2023 Conjunta SEMNNIMB-SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En ciertos casos, puede ser apropiado un tratamiento más prolongado que deberá continuar administrándose mientras exista riesgo de tromboembolismo venoso y hasta que el paciente deambule.

- Prevención de trombos extracorpóreos durante la hemodiálisis:

La dosis recomendada es 1 mg/kg. La enoxaparina debe introducirse en la línea arterial del circuito al inicio de la sesión de diálisis. El efecto de esta dosis generalmente es suficiente para una sesión de 4 horas; en caso de encontrarse anillos de fibrina, podría administrarse una dosis adicional de 0,5 a 1 mg/kg.

- Tratamiento de trombosis venosa profunda establecida:

Debe administrarse una dosis de 1 mg/kg vía subcutánea cada 12 horas. La duración del tratamiento no debe exceder 10 días.

- Tratamiento de angina inestable e infarto de miocardio sin onda Q:

Debe administrarse una dosis de 1 mg/kg vía subcutánea cada 12 horas. El tratamiento recomendado debe prescribirse por un período de 2 a 8 días, hasta la estabilización clínica del paciente. La enoxaparina debe coadministrarse con aspirina (100 a 325 mg diarios vía oral).

- Adultos mayores: no se requiere ajuste de la dosis durante el tratamiento profiláctico. Durante el tratamiento terapéutico se recomienda la medición de la actividad Anti-Xa.

- Niños: no se recomienda la enoxaparina en niños.

- Insuficiencia renal: no se requiere ajuste a dosis profilácticas. A dosis terapéuticas es necesario el ajuste de la dosis y el monitoreo de la actividad Anti-Xa.

- Pacientes con peso menor a 40 kg y mayor a 100 kg: es necesaria una estricta vigilancia clínica con el fin de ajustar la dosis si se requiere. En todos los casos se debe seguir estrictamente la prescripción médica.

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. 2021016858 emitido mediante Acta No. 11 de 2021 numeral 3.2.1. SEMNNIMB, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Información para prescribir versión 1 allegado mediante radicado No. 20221125631

Acta No. 01 de 2023 Conjunta SEMNNIMB-SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos; y la Sala Especializada de Medicamentos recomienda negar la evaluación para el producto de la referencia, puesto que no presentó respuesta satisfactoria al Auto No. 2021016858 emitido mediante Acta No. 11 de 2021 numeral 3.2.1. SEMNNIMB, en lo relacionado con los aspectos de calidad los cuales se especificarán en el acto administrativo.

Adicionalmente, tampoco da respuesta satisfactoria a lo solicitado en relación con farmacovigilancia PGR, en el PGR no modificaron los riesgos identificados importantes, ni hace referencia a los errores de medicación. Tampoco allega un PSUR actualizado.

Se le recuerda al interesado que la información farmacológica debe estar ajustada a la aprobada para el medicamento de referencia y al estado del arte.

3.4. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES

3.4.2. Medicamentos biológicos

3.4.2.1. INTRATECT® X 50 ML

Expediente : 19972381
Radicado : 20211021115 / 20211278047
Fecha : 13/12/2021
Interesado : Amarey Nova Medical S.A.

Composición:

Cada vial por 50 mL contiene 2.5 g de proteínas de plasma humano que contiene no menos de 96% de inmunoglobulinas (contenido de inmunoglobulina a menor o igual a 900 mcg/mL, distribución de la subclase IGG: IGG1 APROX. 57%, IGG2 APROX. 37%, IGG3 APROX. 3%, IGG4 APROX. 3%)

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Acta No. 01 de 2023 Conjunta SEMNNIMB-SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Terapia de sustitución en: a) síndromes de inmunodeficiencia primaria como: - agammaglobulinemia e hipogammaglobulinemia congénitas - inmunodeficiencia común variable - inmunodeficiencia combinada grave - síndrome de wiskott aldrich. B) mieloma o leucemia linfocítica crónica con hipogammaglobulinemia secundaria grave e infecciones recurrentes c) niños con sida congénito e infecciones recurrentes.

Inmunomodulación a) púrpura trombocitopénica idiopática (pti), en niños o adultos con riesgo elevado de hemorragia o antes de someterse a una operación quirúrgica para corregir el recuento de plaquetas b) síndrome de guillain barré c) enfermedad de kawasaki trasplante alogénico de médula ósea coadyuvante en el manejo de la neuropatía motora multifocal nmm. Indicado en el tratamiento de poliradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (cipd).

Contraindicaciones: (Del Registro)

Contraindicaciones:

El uso de inmunoglobulinas intravenosas está contraindicado en pacientes con una historia de respuestas anafilácticas o de hipersensibilidad a inmunoglobulina (humana).

Pacientes con deficiencia de iga pueden desarrollar anticuerpos contra iga, lo cual puede causar una severa reacción anafiláctica.

Embarazo

Existe información insuficiente con respecto al uso de inmunoglobulinas intravenosas en mujeres embarazadas o madres lactantes. Se ha comprobado que los productos ivig administrados a madres pasan a través de la placenta, en una mayor extensión durante las últimas 12 semanas de gestación. El personal médico debe prestar atención a posibles riesgos y beneficios para cada paciente individualmente antes de prescribir las inmunoglobulinas intravenosas.

Lactancia

Las inmunoglobulinas se excretan en la leche y pueden contribuir a proteger al neonato de patógenos los cuales tienen un portal de entrada por las mucosas.

Fertilidad

La experiencia clínica con inmunoglobulina sugiere que no se espere ningún efecto dañino sobre la fertilidad.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021013357 emitido mediante Acta No. 08 de 2021 numeral 3.4.2.9, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Modificación de indicaciones
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Nueva dosificación y grupo etario

Acta No. 01 de 2023 Conjunta SEMNNIMB-SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Inserto versión 07 de 2020 allegado mediante radicado No. 20211278047

Nuevas indicaciones

Terapia de remplazo en adultos, y niños y adolescentes (0 - 18 años) en:

- Síndrome de inmunodeficiencia primaria (PID) con déficit en la producción de anticuerpos.
- Inmunodeficiencias secundarias (SID) en pacientes que sufren de infecciones severas o recurrentes, tratamiento antimicrobiano no efectivo y presentan falla de anticuerpos específicos comprobada (PSAF)* o nivel sérico de IgG < 4 g/l
- * PSAF = Falla al aumentar una elevación de por lo menos 2 veces el título de anticuerpos IgG a vacunas de polisacárido y antígeno poli peptídico de neumococo.

Inmuno modulación en adultos, y niños y adolescentes (0 - 18 años) en:

- Trombocitopenia inmune primaria (ITP), en pacientes en alto riesgo de sangrado o previo a la cirugía para corregir el recuento de plaquetas.
- Síndrome de Guillain Barré.
- Enfermedad de Kawasaki (en conjunto con ácido acetilsalicílico) - Poli radículo neuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP).
- Neuropatía motora multifocal (MMN)

Nuevas contraindicaciones

Hipersensibilidad a la sustancia activa (inmunoglobulinas humanas) o a cualquiera de los excipientes. Pacientes con deficiencia selectiva de IgA quienes desarrollaron anticuerpos a la IgA, ya que la administración de un producto que contiene IgA puede resultar en anafilaxis.

Nuevas precauciones y advertencias:

Rastreabilidad

Con el fin de mejorar la rastreabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del producto administrado deberían registrarse en forma clara.

Precauciones de uso:

Complicaciones potenciales pueden frecuentemente evitarse garantizando que los pacientes:

- No sean sensibles a la inmunoglobulina humana normal inyectando inicialmente el producto de forma lenta (1.4 ml/kg/h correspondiente a 0.023 ml/kg/min),

Acta No. 01 de 2023 Conjunta SEMNIMB-SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Se monitoreen cuidadosamente en busca de cualquier síntoma durante todo el período de infusión. En particular, pacientes no expuestos previamente a inmunoglobulina humana normal, pacientes que cambiaron de un producto IVIg alternativo o cuando se ha presentado un intervalo largo desde la infusión previa, deberían monitorearse en el hospital durante la primera infusión y durante la primera hora después de la primera infusión, con el fin de detectar potenciales signos adversos.

Todos los otros pacientes deberían ser observados durante por lo menos 20 minutos después de la administración.

En todos los pacientes, la administración de IVIg requiere:

- Hidratación adecuada previa al inicio de la infusión de IVIg
- Monitoreo de salida de orina
- Monitoreo de niveles séricos de creatinina
- Evitar el uso concomitante de diuréticos de ASA. En caso de reacción adversa, se debe bien sea reducir la tasa de administración o detener la infusión. El tratamiento requerido depende de la naturaleza y severidad de la reacción adversa.

Reacción a la infusión:

Ciertas reacciones adversas (por ejemplo, dolor de cabeza, rubor, escalofríos, mialgia, sibilancia, taquicardia, dolor lumbar, náuseas e hipotensión) pueden estar relacionadas con la tasa de infusión. La tasa de infusión recomendada suministrada bajo la Sección 4.2 debe seguirse de manera cercana. Los pacientes deben monitorearse de forma cercana y observarse cuidadosamente en busca de cualquier síntoma durante todo el periodo de infusión.

Reacciones adversas pueden ocurrir de forma más frecuente:

- En pacientes que reciben inmunoglobulina humana normal por primera vez, o en raros casos, cuando el producto de inmunoglobulina humana normal se cambia o cuando se ha presentado un intervalo largo desde la infusión previa.
- En pacientes con infección no tratada o inflamación crónica subyacente.

Hipersensibilidad:

Las reacciones de hipersensibilidad son raras.

Se puede desarrollar anafilaxis en pacientes

- con IgA no detectable quienes presentan anticuerpos anti IgA
- quienes han tolerado tratamiento previo con inmuno globulina humana normal. En caso de shock, debería implementarse el tratamiento médico estándar para shock.

Acta No. 01 de 2023 Conjunta SEMNNIMB-SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Tromboembolia:

Existe evidencia clínica de una asociación entre administración de IVIg y eventos tromboembólicos tales como infarto del miocardio, accidente cerebrovascular (que incluye apoplejía), embolia pulmonar y trombosis venosa profunda, lo que se asume que está relacionado con un incremento relativo en la viscosidad de la sangre mediante el alto influjo de inmunoglobulina en pacientes en riesgo. Debería tenerse precaución al prescribir e infundir IVIg en pacientes obesos y en pacientes con factores de riesgo preexistentes para eventos trombóticos (tales como edad avanzada, hipertensión, diabetes mellitus y una historia de enfermedad vascular o episodios trombóticos, pacientes con trastornos trombofílicos adquiridos o heredados, pacientes con períodos prolongados de inmovilización, pacientes con hipovolemia severa, pacientes con enfermedades que incrementan la viscosidad sanguínea).

En pacientes en riesgo de reacciones adversas tromboembólicas, los productos IVIg deberían administrarse a la tasa mínima de infusión y dosis practicable.

Insuficiencia renal aguda:

Casos de insuficiencia renal aguda se han reportado en pacientes que reciben terapia con IVIg. En la mayoría de los casos, se han identificado factores de riesgo, tales como insuficiencia renal preexistente, diabetes mellitus, hipovolemia, sobrepeso, medicamentos nefrotóxicos concomitantes o edad superior a 65 años.

Los parámetros renales deberían valorarse antes de la infusión de IVIg, particularmente en pacientes que se juzga que presentan riesgo potencial incrementado para el desarrollo de insuficiencia renal aguda, y nuevamente a intervalos apropiados. En pacientes en riesgo de insuficiencia renal aguda, los productos de IVIg deberían administrarse a la mínima tasa de infusión y dosis practicable.

En caso de impedimento renal, debería considerarse la suspensión de IVIg.

Mientras que informes de disfunción renal e insuficiencia renal aguda se han asociado con el uso de muchos de los productos IVIg con licencia que contienen diversos excipientes tales como sacarosa, glucosa y maltosa, aquellos que contienen sacarosa como estabilizante respondieron por una participación desproporcionada del número total. En los pacientes en riesgo, puede ser considerado el uso de productos IVIg que no contienen estos excipientes. Intratect no contiene sacarosa, maltosa ni glucosa.

Síndrome de meningitis aséptica (AMS):

Se ha reportado que el Síndrome de meningitis aséptica ocurre en asociación con el tratamiento con IVIg.

Acta No. 01 de 2023 Conjunta SEMNIMB-SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



El síndrome usualmente comienza dentro de las siguientes horas hasta 2 días a continuación del tratamiento con IVIg. Frecuentemente, los estudios de fluido cerebroespinal son positivos, con pleocitosis hasta varios miles de células por mm³, predominantemente de la serie granulocítica y niveles elevados de proteína hasta varios cientos de mg/dl.

AMS puede ocurrir de forma más frecuente en asociación con tratamiento de IVIg de alta dosis (2 g/kg).

Los pacientes que exhiben tales signos y síntomas deberían recibir un examen neurológico riguroso, que incluya estudios de CSF, para descartar otras causas de meningitis.

La suspensión del tratamiento con IVIg ha resultado en remisión de AMS dentro de los pocos días siguientes sin secuelas.

Anemia hemolítica:

Los productos de IVIg pueden contener anticuerpos al grupo sanguíneo, los cuales pueden actuar como hemolisinas e inducir un recubrimiento in vivo de eritrocitos con inmunoglobulina, causando una reacción antiglobulina positiva directa (ensayo de Coombs) y, de forma rara, hemólisis. Puede desarrollarse anemia hemolítica subsiguiente a la terapia con IVIg debido a aumento en secuestro de eritrocitos (RBC). Los receptores de IVIg deberían monitorearse en busca de signos y síntomas clínicos de hemólisis.

Neutropenia / Leucopenia:

Una disminución transitoria en el recuento de neutrófilos y/o episodios de neutropenia, algunas veces severa, se han reportado después del tratamiento con IVIGs. Esto ocurre típicamente dentro de las siguientes horas o días después de la administración de IVIg y se resuelve espontáneamente dentro de los siguientes 7 a 14 días.

Daño pulmonar agudo relacionado con la transfusión (TRALI):

En pacientes que reciben IVIg, se han presentado algunos informes de edema pulmonar agudo no cardiogénico [Daño pulmonar agudo relacionado con la transfusión (TRALI)].

TRALI se caracteriza por hipoxia severa, disnea, taqui apnea, cianosis, fiebre e hipotensión. Los síntomas de TRALI se desarrollan típicamente durante una transfusión o dentro de las siguientes 6 horas, frecuentemente dentro de las siguientes 1 - 2 horas. Por lo tanto, los receptores de IVIg deben monitorearse y la infusión de IVIg debe detenerse de forma inmediata en caso de reacciones pulmonares adversas. TRALI es una condición potencialmente fatal que requiere un manejo inmediato en la unidad de cuidados intensivos.

Acta No. 01 de 2023 Conjunta SEMNNIMB-SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Interferencia con los ensayos de serología:

Después de la administración de inmunoglobulina, el aumento transitorio de los diversos anticuerpos transferidos de forma pasiva a la sangre del paciente puede resultar en engañosos resultados positivos en los ensayos de serología.

La transmisión pasiva de anticuerpos a los antígenos de eritrocitos, por ejemplo, A, B, D, puede interferir con algunos ensayos serológicos en cuanto a anticuerpos de eritrocitos, por ejemplo, el Ensayo directo de antiglobulina (DAT, ensayo de Coombs directo).

Agentes transmisibles:

Las medidas estándar para evitar infecciones que resultan del uso de medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano incluyen selección de donantes, clasificación de donaciones individuales y conjuntos de plasma en busca de marcadores específicos de infección y la inclusión de pasos de fabricación efectivos para la inactivación / remoción de los virus. A pesar de esto, cuando se administran medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano, la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos no puede excluirse totalmente. Esto también aplica a virus desconocidos o emergentes y otros patógenos.

Las medidas tomadas se consideran efectivas para virus encapsulados tales como el Virus de la inmunodeficiencia humana (HIV), Virus de la hepatitis B (HBV) y Virus de la hepatitis C (HCV). Las medidas tomadas pueden ser de valor limitado contra virus no encapsulados tales como el virus de la hepatitis A y el parvovirus B19.

Existe una experiencia clínica reafirmante con respecto a la ausencia de transmisión de hepatitis A o parvovirus B19 con inmunoglobulinas y también se asume que el contenido de anticuerpos hace una contribución importante a la seguridad ante el virus.

Se recomienda fuertemente que cada vez que se administre Intratect a un paciente, se registre el nombre y número de lote del producto con el fin de mantener un vínculo entre el paciente y el lote del producto.

Población pediátrica:

Las advertencias y precauciones especiales para uso mencionadas para los adultos deberían también considerarse para la población pediátrica.

Nueva dosificación y grupo etario

Posología y método de administración

Acta No. 01 de 2023 Conjunta SEMNIMB-SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La terapia de remplazo debería iniciarse y monitorearse bajo la supervisión de un médico experimentado en el tratamiento de inmunodeficiencia.

Posología

La dosis y régimen de dosis es dependiente de la indicación.

La dosis puede tener que individualizarse para cada paciente dependiendo de la respuesta clínica. La dosis basada en peso corporal puede requerir ajuste en pacientes con exceso o deficiencia de peso.

Los siguientes regímenes de dosis se suministran como una guía.

Terapia de remplazo en síndromes de inmunodeficiencia primaria

El régimen de dosis debería alcanzar un nivel valle de IgG (medido antes de la siguiente infusión) de por lo menos 6 g/l o dentro del rango de referencia normal para la edad de la población. Se requieren de 3 a 6 meses después del inicio de la terapia para que ocurra el equilibrio (niveles de IgG en estado estable). La dosis inicial recomendada es de 0.4 - 0.8 g/kg suministrados una vez, seguidos de por lo menos 0.2 g/kg suministrados cada 3 a 4 semanas.

La dosis requerida para alcanzar un nivel valle de IgG de 6 g/l es del orden de 0.2 - 0.8 g/kg/mes. El intervalo de dosificación cuando se ha alcanzado el estado estable varía de 3 - 4 semanas.

Los niveles valle de IgG deberían medirse y valorarse en conjunto con la incidencia de infección. Para reducir la tasa de infecciones bacterianas, puede ser necesario incrementar la dosificación y buscar niveles valle más altos.

Inmunodeficiencias secundarias

La dosis recomendada es de 0.2 - 0.4 g/kg cada 3 a 4 semanas. Los niveles valle de IgG deberían medirse y valorarse en conjunto con la incidencia de infección. La dosis debería ajustarse según sea necesario para alcanzar protección óptima contra las infecciones; puede ser necesario un incremento en pacientes con infección persistente; puede considerarse una disminución de dosis cuando el paciente permanece libre de infecciones.

Trombocitopenia inmune primaria

Existen dos programaciones de tratamiento alternativas: - 0.8 - 1 g/kg suministrado en el día 1, esta dosis puede ser repetida una vez durante los 3 días siguientes. - 0.4 g/kg suministrado diariamente de 2 a 5 días.

El tratamiento puede repetirse si ocurre relapso.

Acta No. 01 de 2023 Conjunta SEMNIMB-SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Síndrome de Guillain Barré

0.4 g/kg/día durante 5 días (posible repetición de dosis en caso de relapso).

Enfermedad de Kawasaki

2.0 g/kg debería administrarse como una dosis única. Los pacientes deberían recibir tratamiento concomitante con ácido acetilsalicílico.

Poli neuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP)

Dosis de inicio: 2 g/kg dividida durante 2 - 5 días consecutivos

Dosis de mantenimiento: 1 g/kg durante 1 - 2 días consecutivos cada 3 semanas.

El efecto del tratamiento después de seis meses, el tratamiento debería suspenderse.

Si el tratamiento es efectivo, el tratamiento a largo plazo debería sujetarse a la discreción de los médicos con base en la respuesta del paciente y la respuesta de mantenimiento. La dosificación e intervalos pueden tener que adaptarse de acuerdo al curso individual de la enfermedad.

Neuropatía motora multifocal (MMN)

Dosis de inicio: 2 g/kg suministrada durante 2 - 5 días consecutivos. Dosis de mantenimiento: 1 g/kg cada 2 a 4 semanas o 2 g/kg cada 4 a 8 semanas. El efecto del tratamiento debería evaluarse después de cada ciclo; si no se observa ningún efecto del tratamiento después de seis meses, el tratamiento debería suspenderse.

Si el tratamiento es efectivo, el tratamiento a largo plazo debería sujetarse a la discreción de los médicos con base en la respuesta del paciente y la respuesta de mantenimiento. La dosificación e intervalos pueden tener que adaptarse de acuerdo al curso individual de la enfermedad.

Las recomendaciones de dosificación se resumen en la siguiente tabla:



Indicación	Dosis	Frecuencia de las inyecciones
Terapia de remplazo		
Síndromes de inmunodeficiencia primaria	Dosis de inicio: 0.4 - 0.8 g/kg Dosis de mantenimiento: 0.2 - 0.8 g/kg	Cada 3 - 4 semanas
Inmunodeficiencias secundarias (según lo definido en la Sección 4.1)	0.2 - 0.4 g/kg	Cada 3 - 4 semanas
Inmuno modulación:		
Trombocitopenia inmune primaria	0.8 - 1 g/kg o 0.4 g/kg/día	En el día 1, posiblemente repetido una vez dentro de los 3 días siguientes por 2 - 5 días
Síndrome de Guillain Barré	0.4 g/kg/día	Por 5 días
Enfermedad de Kawasaki	2 g/kg	En una dosis en asociación con ácido acetilsalicílico
Poli radículo neuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP)	Dosis de inicio: 2 g/kg Dosis de mantenimiento: 1 g/kg	En dosis divididas durante 2 - 5 días Durante 1 - 2 días cada 3 semanas
Neuropatía motora multifocal (MMN)	Dosis de inicio: 2 g/kg Dosis de mantenimiento: 1 g/kg o 2 g/kg	Durante 2 - 5 días consecutivos Cada 2 - 4 semanas o Cada 4 - 8 semanas durante 2 - 5 días

Población pediátrica

La posología en niños y adolescentes (0 - 18 años) no es diferente a aquella de adultos ya que la posología para cada indicación se suministra por peso corporal y se ajusta al resultado clínico de las condiciones mencionadas anteriormente.

Insuficiencia hepática

No hay evidencia disponible que requiera un ajuste de dosis.

Insuficiencia renal

Acta No. 01 de 2023 Conjunta SEMNNIMB-SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Ningún ajuste de dosis a menos que se justifique clínicamente

Ancianos

Ningún ajuste de dosis a menos que se justifique clínicamente

Método de administración

Para uso intravenoso. Intratect debería infundirse de manera intravenosa a una tasa inicial de no más de 1.4 ml/kg/h por 30 minutos. En caso de reacción adversa, debe reducirse la tasa de administración o detenerse la infusión. Si se tolera bien, la tasa de administración puede ser incrementada gradualmente hasta un máximo de 1.9 ml/kg/h.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado como respuesta a los requerimientos emitidos en Auto No. 2021013357 emitido mediante Acta No. 08 de 2021 numeral 3.4.2.9., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos; y la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora acogen los argumentos del interesado y recomienda aprobar la siguiente información únicamente así:

-Indicaciones:

Terapia de remplazo en adultos, y niños y adolescentes (0 - 18 años) en:

- Síndrome de inmunodeficiencia primaria (PID) con déficit en la producción de anticuerpos.
- Inmunodeficiencias secundarias (SID) en pacientes que sufren de infecciones severas o recurrentes, tratamiento antimicrobiano no efectivo y presentan falla de anticuerpos específicos comprobada (PSAF)* o nivel sérico de IgG < 4 g/l

* PSAF = Falla al aumentar una elevación de por lo menos 2 veces el título de anticuerpos IgG a vacunas de polisacárido y antígeno poli peptídico de neumococo.

Inmuno modulación en adultos, y niños y adolescentes (0 - 18 años) en:

- Trombocitopenia inmune primaria (ITP), en pacientes en alto riesgo de sangrado o previo a la cirugía para corregir el recuento de plaquetas.
- Síndrome de Guillain Barré.
- Enfermedad de Kawasaki (en conjunto con ácido acetilsalicílico)
- Poli radículo neuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP).
- Neuropatía motora multifocal (MMN)

-Nueva dosificación y grupo etario.

Acta No. 01 de 2023 Conjunta SEMNNIMB-SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Posología y método de administración

La terapia de remplazo debería iniciarse y monitorearse bajo la supervisión de un médico experimentado en el tratamiento de inmunodeficiencia.

-Posología

La dosis y régimen de dosis es dependiente de la indicación.

La dosis puede tener que individualizarse para cada paciente dependiendo de la respuesta clínica. La dosis basada en peso corporal puede requerir ajuste en pacientes con exceso o deficiencia de peso.

Los siguientes regímenes de dosis se suministran como una guía.

Terapia de remplazo en síndromes de inmunodeficiencia primaria

El régimen de dosis debería alcanzar un nivel valle de IgG (medido antes de la siguiente infusión) de por lo menos 6 g/l o dentro del rango de referencia normal para la edad de la población. Se requieren de 3 a 6 meses después del inicio de la terapia para que ocurra el equilibrio (niveles de IgG en estado estable). La dosis inicial recomendada es de 0.4 - 0.8 g/kg suministrados una vez, seguidos de por lo menos 0.2 g/kg suministrados cada 3 a 4 semanas.

La dosis requerida para alcanzar un nivel valle de IgG de 6 g/l es del orden de 0.2 - 0.8 g/kg/mes. El intervalo de dosificación cuando se ha alcanzado el estado estable varía de 3 – 4 semanas.

Los niveles valle de IgG deberían medirse y valorarse en conjunto con la incidencia de infección. Para reducir la tasa de infecciones bacterianas, puede ser necesario incrementar la dosificación y buscar niveles valle más altos.

Inmunodeficiencias secundarias

La dosis recomendada es de 0.2 - 0.4 g/kg cada 3 a 4 semanas. Los niveles valle de IgG deberían medirse y valorarse en conjunto con la incidencia de infección. La dosis debería ajustarse según sea necesario para alcanzar protección óptima contra las infecciones; puede ser necesario un incremento en pacientes con infección persistente; puede considerarse una disminución de dosis cuando el paciente permanece libre de infecciones.

Trombocitopenia inmune primaria

Acta No. 01 de 2023 Conjunta SEMNNIMB-SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Existen dos programaciones de tratamiento alternativas: - 0.8 - 1 g/kg suministrado en el día 1, esta dosis puede ser repetida una vez durante los 3 días siguientes. - 0.4 g/kg suministrado diariamente de 2 a 5 días.
El tratamiento puede repetirse si ocurre relapso.

Síndrome de Guillain Barré

0.4 g/kg/día durante 5 días (posible repetición de dosis en caso de relapso).

Enfermedad de Kawasaki

2.0 g/kg debería administrarse como una dosis única. Los pacientes deberían recibir tratamiento concomitante con ácido acetilsalicílico.

Poli neuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP)

Dosis de inicio: 2 g/kg dividida durante 2 - 5 días consecutivos

Dosis de mantenimiento: 1 g/kg durante 1 - 2 días consecutivos cada 3 semanas.

El efecto del tratamiento después de seis meses, el tratamiento debería suspenderse.

Si el tratamiento es efectivo, el tratamiento a largo plazo debería sujetarse a la discreción de los médicos con base en la respuesta del paciente y la respuesta de mantenimiento. La dosificación e intervalos pueden tener que adaptarse de acuerdo al curso individual de la enfermedad.

Neuropatía motora multifocal (MMN)

Dosis de inicio: 2 g/kg suministrada durante 2 - 5 días consecutivos. Dosis de mantenimiento: 1 g/kg cada 2 a 4 semanas o 2 g/kg cada 4 a 8 semanas. El efecto del tratamiento debería evaluarse después de cada ciclo; si no se observa ningún efecto del tratamiento después de seis meses, el tratamiento debería suspenderse.

Si el tratamiento es efectivo, el tratamiento a largo plazo debería sujetarse a la discreción de los médicos con base en la respuesta del paciente y la respuesta de mantenimiento. La dosificación e intervalos pueden tener que adaptarse de acuerdo al curso individual de la enfermedad.

Las recomendaciones de dosificación se resumen en la siguiente tabla:

Acta No. 01 de 2023 Conjunta SEMNIMB-SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Indicación	Dosis	Frecuencia de las inyecciones
Terapia de remplazo		
Síndromes de inmunodeficiencia primaria	Dosis de inicio: 0.4 - 0.8 g/kg Dosis de mantenimiento: 0.2 - 0.8 g/kg	Cada 3 - 4 semanas
Inmunodeficiencias secundarias (según lo definido en la Sección 4.1)	0.2 - 0.4 g/kg	Cada 3 - 4 semanas
Inmuno modulación:		
Trombocitopenia inmune primaria	0.8 - 1 g/kg o 0.4 g/kg/día	En el día 1, posiblemente repetido una vez dentro de los 3 días siguientes por 2 - 5 días
Síndrome de Guillain Barré	0.4 g/kg/día	Por 5 días
Enfermedad de Kawasaki	2 g/kg	En una dosis en asociación con ácido acetilsalicílico
Poli radículo neuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP)	Dosis de inicio: 2 g/kg Dosis de mantenimiento: 1 g/kg	En dosis divididas durante 2 - 5 días Durante 1 - 2 días cada 3 semanas
Neuropatía motora multifocal (MMN)	Dosis de inicio: 2 g/kg Dosis de mantenimiento: 1 g/kg o 2 g/kg	Durante 2 - 5 días consecutivos Cada 2 - 4 semanas o Cada 4 - 8 semanas durante 2 - 5 días

Población pediátrica

La posología en niños y adolescentes (0 - 18 años) no es diferente a aquella de adultos ya que la posología para cada indicación se suministra por peso corporal y se ajusta al resultado clínico de las condiciones mencionadas anteriormente.

Insuficiencia hepática

No hay evidencia disponible que requiera un ajuste de dosis.

Insuficiencia renal

Acta No. 01 de 2023 Conjunta SEMNIMB-SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Ningún ajuste de dosis a menos que se justifique clínicamente

Ancianos

Ningún ajuste de dosis a menos que se justifique clínicamente

Método de administración

Para uso intravenoso. Intratect debería infundirse de manera intravenosa a una tasa inicial de no más de 1.4 ml/kg/h por 30 minutos. En caso de reacción adversa, debe reducirse la tasa de administración o detenerse la infusión. Si se tolera bien, la tasa de administración puede ser incrementada gradualmente hasta un máximo de 1.9 ml/kg/h.

-Nuevas contraindicaciones

Hipersensibilidad a la sustancia activa (inmunoglobulinas humanas) o a cualquiera de los excipientes. Pacientes con deficiencia selectiva de IgA quienes desarrollaron anticuerpos a la IgA, ya que la administración de un producto que contiene IgA puede resultar en anafilaxis.

-Nuevas precauciones y advertencias:

Rastreabilidad

Con el fin de mejorar la rastreabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del producto administrado deberían registrarse en forma clara.

Precauciones de uso:

Complicaciones potenciales pueden frecuentemente evitarse garantizando que los pacientes:

- No sean sensibles a la inmunoglobulina humana normal inyectando inicialmente el producto de forma lenta (1.4 ml/kg/h correspondiente a 0.023 ml/kg/min),**
- Se monitoreen cuidadosamente en busca de cualquier síntoma durante todo el período de infusión. En particular, pacientes no expuestos previamente a inmunoglobulina humana normal, pacientes que cambiaron de un producto IVIg alternativo o cuando se ha presentado un intervalo largo desde la infusión previa, deberían monitorearse en el hospital durante la primera infusión y durante la primera hora después de la primera infusión, con el fin de detectar potenciales signos adversos.**

Acta No. 01 de 2023 Conjunta SEMNIMB-SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Todos los otros pacientes deberían ser observados durante por lo menos 20 minutos después de la administración.

En todos los pacientes, la administración de IVIg requiere:

- **Hidratación adecuada previa al inicio de la infusión de IVIg**
- **Monitoreo de salida de orina**
- **Monitoreo de niveles séricos de creatinina**
- **Evitar el uso concomitante de diuréticos de ASA. En caso de reacción adversa, se debe bien sea reducir la tasa de administración o detener la infusión. El tratamiento requerido depende de la naturaleza y severidad de la reacción adversa.**

Reacción a la infusión:

Ciertas reacciones adversas (por ejemplo, dolor de cabeza, rubor, escalofríos, mialgia, sibilancia, taquicardia, dolor lumbar, náuseas e hipotensión) pueden estar relacionadas con la tasa de infusión. La tasa de infusión recomendada suministrada bajo la Sección 4.2 debe seguirse de manera cercana. Los pacientes deben monitorearse de forma cercana y observarse cuidadosamente en busca de cualquier síntoma durante todo el periodo de infusión.

Reacciones adversas pueden ocurrir de forma más frecuente:

- **En pacientes que reciben inmunoglobulina humana normal por primera vez, o en raros casos, cuando el producto de inmunoglobulina humana normal se cambia o cuando se ha presentado un intervalo largo desde la infusión previa.**
- **En pacientes con infección no tratada o inflamación crónica subyacente.**

Hipersensibilidad:

Las reacciones de hipersensibilidad son raras.

Se puede desarrollar anafilaxis en pacientes

- **con IgA no detectable quienes presentan anticuerpos anti IgA**
- **quienes han tolerado tratamiento previo con inmuno globulina humana normal. En caso de shock, debería implementarse el tratamiento médico estándar para shock.**

Tromboembolia:

Existe evidencia clínica de una asociación entre administración de IVIg y eventos tromboembólicos tales como infarto del miocardio, accidente cerebrovascular (que incluye apoplejía), embolia pulmonar y trombosis venosa profunda, lo que se asume que está relacionado con un incremento relativo en la viscosidad de la sangre

Acta No. 01 de 2023 Conjunta SEMNIMB-SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



mediante el alto influjo de inmunoglobulina en pacientes en riesgo. Debería tenerse precaución al prescribir e infundir IVIg en pacientes obesos y en pacientes con factores de riesgo preexistentes para eventos trombóticos (tales como edad avanzada, hipertensión, diabetes mellitus y una historia de enfermedad vascular o episodios trombóticos, pacientes con trastornos trombofílicos adquiridos o heredados, pacientes con períodos prolongados de inmovilización, pacientes con hipovolemia severa, pacientes con enfermedades que incrementan la viscosidad sanguínea).

En pacientes en riesgo de reacciones adversas tromboembólicas, los productos IVIg deberían administrarse a la tasa mínima de infusión y dosis practicable.

Insuficiencia renal aguda:

Casos de insuficiencia renal aguda se han reportado en pacientes que reciben terapia con IVIg. En la mayoría de los casos, se han identificado factores de riesgo, tales como insuficiencia renal preexistente, diabetes mellitus, hipovolemia, sobrepeso, medicamentos nefrotóxicos concomitantes o edad superior a 65 años.

Los parámetros renales deberían valorarse antes de la infusión de IVIg, particularmente en pacientes que se juzga que presentan riesgo potencial incrementado para el desarrollo de insuficiencia renal aguda, y nuevamente a intervalos apropiados. En pacientes en riesgo de insuficiencia renal aguda, los productos de IVIg deberían administrarse a la mínima tasa de infusión y dosis practicable.

En caso de impedimento renal, debería considerarse la suspensión de IVIg.

Mientras que informes de disfunción renal e insuficiencia renal aguda se han asociado con el uso de muchos de los productos IVIg con licencia que contienen diversos excipientes tales como sacarosa, glucosa y maltosa, aquellos que contienen sacarosa como estabilizante respondieron por una participación desproporcionada del número total.

En los pacientes en riesgo, puede ser considerado el uso de productos IVIg que no contienen estos excipientes. Intratect no contiene sacarosa, maltosa ni glucosa.

Síndrome de meningitis aséptica (AMS):

Se ha reportado que el Síndrome de meningitis aséptica ocurre en asociación con el tratamiento con IVIg.

El síndrome usualmente comienza dentro de las siguientes horas hasta 2 días a continuación del tratamiento con IVIg. Frecuentemente, los estudios de fluido cerebroespinal son positivos, con pleocitosis hasta varios miles de células por mm³,

Acta No. 01 de 2023 Conjunta SEMNIMB-SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



predominantemente de la serie granulocítica y niveles elevados de proteína hasta varios cientos de mg/dl.

AMS puede ocurrir de forma más frecuente en asociación con tratamiento de IVIg de alta dosis (2 g/kg).

Los pacientes que exhiben tales signos y síntomas deberían recibir un examen neurológico riguroso, que incluya estudios de CSF, para descartar otras causas de meningitis.

La suspensión del tratamiento con IVIg ha resultado en remisión de AMS dentro de los pocos días siguientes sin secuelas.

Anemia hemolítica:

Los productos de IVIg pueden contener anticuerpos al grupo sanguíneo, los cuales pueden actuar como hemolisinas e inducir un recubrimiento in vivo de eritrocitos con inmunoglobulina, causando una reacción antiglobulina positiva directa (ensayo de Coombs) y, de forma rara, hemólisis. Puede desarrollarse anemia hemolítica subsiguiente a la terapia con IVIg debido a aumento en secuestro de eritrocitos (RBC). Los receptores de IVIg deberían monitorearse en busca de signos y síntomas clínicos de hemólisis.

Neutropenia / Leucopenia:

Una disminución transitoria en el recuento de neutrófilos y/o episodios de neutropenia, algunas veces severa, se han reportado después del tratamiento con IVIGs. Esto ocurre típicamente dentro de las siguientes horas o días después de la administración de IVIg y se resuelve espontáneamente dentro de los siguientes 7 a 14 días.

Daño pulmonar agudo relacionado con la transfusión (TRALI):

En pacientes que reciben IVIg, se han presentado algunos informes de edema pulmonar agudo no cardiogénico [Daño pulmonar agudo relacionado con la transfusión (TRALI)].

TRALI se caracteriza por hipoxia severa, disnea, taqui apnea, cianosis, fiebre e hipotensión. Los síntomas de TRALI se desarrollan típicamente durante una transfusión o dentro de las siguientes 6 horas, frecuentemente dentro de las siguientes 1 - 2 horas. Por lo tanto, los receptores de IVIg deben monitorearse y la infusión de IVIg debe detenerse de forma inmediata en caso de reacciones

Acta No. 01 de 2023 Conjunta SEMNIMB-SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



pulmonares adversas. TRALI es una condición potencialmente fatal que requiere un manejo inmediato en la unidad de cuidados intensivos.

Interferencia con los ensayos de serología:

Después de la administración de inmunoglobulina, el aumento transitorio de los diversos anticuerpos transferidos de forma pasiva a la sangre del paciente puede resultar en engañosos resultados positivos en los ensayos de serología.

La transmisión pasiva de anticuerpos a los antígenos de eritrocitos, por ejemplo, A, B, D, puede interferir con algunos ensayos serológicos en cuanto a anticuerpos de eritrocitos, por ejemplo, el Ensayo directo de antiglobulina (DAT, ensayo de Coombs directo).

Agentes transmisibles:

Las medidas estándar para evitar infecciones que resultan del uso de medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano incluyen selección de donantes, clasificación de donaciones individuales y conjuntos de plasma en busca de marcadores específicos de infección y la inclusión de pasos de fabricación efectivos para la inactivación / remoción de los virus. A pesar de esto, cuando se administran medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano, la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos no puede excluirse totalmente. Esto también aplica a virus desconocidos o emergentes y otros patógenos.

Las medidas tomadas se consideran efectivas para virus encapsulados tales como el Virus de la inmunodeficiencia humana (HIV), Virus de la hepatitis B (HBV) y Virus de la hepatitis C (HCV). Las medidas tomadas pueden ser de valor limitado contra virus no encapsulados tales como el virus de la hepatitis A y el parvovirus B19.

Existe una experiencia clínica reafirmante con respecto a la ausencia de transmisión de hepatitis A o parvovirus B19 con inmunoglobulinas y también se asume que el contenido de anticuerpos hace una contribución importante a la seguridad ante el virus.

Se recomienda fuertemente que cada vez que se administre Intratect a un paciente, se registre el nombre y número de lote del producto con el fin de mantener un vínculo entre el paciente y el lote del producto.

Población pediátrica:

Las advertencias y precauciones especiales para uso mencionadas para los adultos deberían también considerarse para la población pediátrica.

Acta No. 01 de 2023 Conjunta SEMNIMB-SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el Inserto versión 07 de 2020 allegado mediante radicado No. 20211278047

3.6. RENOVAIONES DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

3.6.1. FLEBOGAMMA 5% DIF solución para perfusión 5 g / 100 ml

Expediente : 20060118
Radicado : 20191211386 / 20201191731 / 20211244711
Fecha : 18/11/2021
Interesado : Instituto Grifols S.A.,

Composición:

Cada 100 mL contienen 5 g de Inmunoglobulina humana normal

Forma farmacéutica: Solución para perfusión

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 2021048611 del 29 de octubre de 2021, cuyo concepto se encuentra en el Acta No 15 de 2021 numeral 3.6.5 en el sentido de:

Revocar parcialmente la resolución No 2021048611 del 29 de octubre de 2021, por medio de la cual se aprueba la evaluación farmacológica del producto de la referencia, con el fin de:

corregir las indicaciones, las versiones del inserto y el Plan de Gestión de Riesgo PGR del producto en referencia. De acuerdo con los antecedentes descritos en el recurso de reposición.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por interesado, en el recurso de reposición contra la Resolución No 2021048611 frente al concepto se encuentra en el Acta No 15 de 2021 numeral 3.6.5, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos; y la Sala Especializada de Medicamentos acogen los argumentos del interesado y recomienda aprobar las indicaciones únicamente así:

Indicaciones:

Acta No. 01 de 2023 Conjunta SEMNNIMB-SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Tratamiento de reposición en inmunodeficiencia primaria con déficit en la producción de anticuerpos.

Tratamiento de reposición en inmunodeficiencia secundaria en pacientes que han demostrado una deficiencia de anticuerpos específicos (PSAF)* o un nivel sérico de <4g/l.

SIDA congénito.

Hipogammaglobulinemia (<4g/L) en pacientes después de un trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas.

Inmunomodulación:

Trombocitopenia inmune primaria, síndrome de Guillain Barré, enfermedad de Kawasaki

De acuerdo con información allegada en el recurso se evidencia que la versión correcta del Plan de gestión de Riesgo es 7.2_COL_1 para el producto Flebogamma. Se solicita informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto allegado mediante radicado 20201191731 de la respuesta a auto.

3.6.2. SUMIMED HEPAMAX-S ®

Expediente : 20029707
Radicado : 20221282722
Fecha : 30/12/2022
Interesado : BLAU FARMACEUTICA S.A.

Composición: Cada mL contiene Heparina Sódica 5000, 00 UI

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Acta No. 01 de 2023 Conjunta SEMNNIMB-SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Terapia anticoagulante; fibrinolítico; profilaxis de tromboembolismo postoperatorio, como anticoagulante en transfusiones de sangre, circulación extracorpórea, procedimientos de diálisis y muestra de sangre para laboratorio clínico.

Contraindicaciones:

Insuficiencia renal, daño hepático, diátesis hemorrágica, hipertensión maligna, úlcera gastrointestinal, endocarditis bacterial aguda y periodo post operatorio.

Precauciones y advertencias: la menstruación normal no constituye una contraindicación. ha sido relatado que pacientes sub heparinizados, pueden desarrollar trombocitopenia inducida por la heparina, resultando de la activación de las plaquetas y de la coagulación sanguínea. este proceso puede llevar a complicaciones tromboembólicas venosas o arterias grave, o coagulación intravascular diseminada. de esta forma, la administración de heparina deberá ser inmediatamente discontinuada si el paciente desarrolla una trombocitopenia debajo del 50% del conteo inicial de plaquetas. si la continuación de la anticoagulación fuera esencial, la administración de otro anticoagulante deberá ser indicada, como los heparinoides. Contiene alcohol bencílico, por lo que no debe usarse en lactantes y/o niños prematuros.

Precauciones y advertencias:

La menstruación normal no constituye una contraindicación. Ha sido relatado que pacientes sub heparinizados, pueden desarrollar trombocitopenia inducida por la heparina, resultando de la activación de las plaquetas y de la coagulación sanguínea. Este proceso puede llevar a complicaciones tromboembólicas venosas o arterias grave, o coagulación intravascular diseminada. De esta forma, la administración de heparina deberá ser inmediatamente discontinuada si el paciente. Desarrolla una trombocitopenia debajo del 50% del conteo inicial de plaquetas. Si la continuación de la anticoagulación fuera esencial, la administración de otro anticoagulante deberá ser indicada, como los Heparinoides.

Contiene alcohol bencílico, por lo que No debe usarse en lactantes y/o niños prematuros.

Se deben realizar pruebas de coagulación sanguínea para comprobar el progreso del tratamiento. En el uso de la heparina profiláctica vía subcutánea se debe rotar el sitio de la inyección para evitar la presencia de hematomas. Frente a sospechas de hipersensibilidad, se recomienda el uso de una dosis de 1000 UI antes de usar la dosis habitual. Controlar el uso de Heparina durante la diálisis.

Uso durante el embarazo:

Acta No. 01 de 2023 Conjunta SEMNIMB-SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La Heparina no atraviesa la barrera placentaria, pero su uso sólo se recomienda si el médico lo considera necesario. Si el embarazo se produce durante o poco después del tratamiento con HEPAMAX-S® (heparina sódica), suspenda el medicamento e informe a su médico de inmediato.

Este medicamento no debe ser utilizado por mujeres embarazadas sin Consejo médico o del cirujano dental

Uso durante la lactancia materna:

La heparina no se pasa al bebé a través de la leche materna. Las madres que estén amamantando deben informarlo a su médico.

Uso en pediatría:

La heparina demostró ser eficaz en niños en las dosis recomendadas y no causó efectos secundarios u otros problemas diferentes de los observados en adultos.

Uso en ancianos:

Puede haber un mayor riesgo de sangrado en pacientes mayores de 80 años de edad. Se recomienda una estrecha vigilancia.

Reacciones adversas:

Requieren atención médica: Incidencia menos frecuente o rara: Reacción alérgica (fiebre con o sin escalofríos; rinorrea; dolor de cabeza; náuseas con o sin vómitos; sensación de falta de aire, dificultad para respirar, sibilancias u opresión en el pecho; rash cutáneo, prurito o urticaria; ojos llorosos); posiblemente incluyendo shock anafilácticos; dolor en el pecho; erección frecuente o persistente; prurito y sensación de ardor, especialmente en las plantas de los pies; dolor, frío y color azul en la piel de brazos o piernas; neuropatía periférica (entumecimiento u hormigueo en manos o pies).

Nota: Los signos y síntomas que sugieren isquemia pueden producirse en una o más extremidades aproximadamente de 6 a 10 días después del comienzo del tratamiento. Si se continúa el tratamiento con heparina, la progresión de la reacción puede dar lugar a cianosis, taquiapnea y cefalea.

Signos y síntomas de anticoagulación excesiva que necesitan atención médica: Signos tempranos de anticoagulación excesiva: Encías que sangran al cepillarse los dientes; fuerte hemorragia o supuración de cortes o heridas; hematomas o zonas purpúreas inexplicables en la piel; hemorragias nasales inexplicables; hemorragia menstrual inusualmente fuerte o inesperada. La hemorragia o los hematomas inexplicables también pueden indicar trombocitopenia.

Signos y síntomas de hemorragia interna: Incidencia del 5% al 15%: Dolor o hinchazón en el abdomen; dolor o molestias de espalda; sangre en la orina; heces alquitranadas, negras

Acta No. 01 de 2023 Conjunta SEMNNIMB-SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



o sanguinolentas; estreñimiento provocado por íleo paralítico inducido por hemorragia u obstrucción intestinal; hemoptisis; mareos; dolores de cabeza intensos o continuos; dolor, rigidez o hinchazón de las articulaciones; vómitos de sangre o de material semejante a los posos del café.

Se producen durante el tratamiento a largo plazo (6 meses o más) y requieren atención médica: Osteoporosis (dolor de espalda o costillas, disminución de la altura); pérdida de pelo no habitual.

Se producen en el lugar de la administración y requieren atención médica: Incidencia menos frecuente o rara con las inyecciones subcutáneas profundas: Hematoma (acumulación de sangre bajo la piel [ampolla sanguínea]); reacción semejante a la producida por histamina; urticaria localizada; irritación, dolor, enrojecimiento o ulceración; necrosis cutánea (exfoliación o escamas de la piel): también se han descrito varios casos de necrosis en tejidos, asociados probablemente con hemorragias cutáneas, tras la administración intravenosa de heparina.

Interacciones:

Puede interactuar con: Sangre con glucosa y citrato (ACD); Corticosteroides glucocorticoides o Corticotropina, especialmente en uso terapéutico crónico o Ácido etacrínico o Salicilatos no acetilados; Anticoagulantes derivados de la cumarina o de la indandiona; Antihistamínicos o Glucósidos digitálicos o Nicotina o Tetraciclinas; Analgésicos antiinflamatorios no esteroideos o inhibidores de la agregación plaquetaria, especialmente Ácido acetilsalicílico, Sulfonpirazona; Cefamandol o Cefoperazona o Cefotetan o Latamoxef o Plicamicina o Ácido valproico; Cloroquina o Hidroxicloroquina; Tiamazol o Propiltiouracilo; Nitroglicerina intravenosa; Probenecid; Trombolíticos, como: Alteplasa, Anistreplasa, Estreptoquinasa o Uroquinasa.

Vía de administración: Intravenosa, subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Todos los medicamentos de uso parenteral deben ser inspeccionados visualmente, previo a su administración, en relación a la presencia de material extraño y descoloración. Una leve descoloración no altera su potencia.

Cuando al Heparina es adicionada a una solución de infusión para su administración intravenosa continua, el matraz debe ser invertido a lo menos seis veces para asegurar una adecuada mezcla y prevenir la acumulación puntual de Heparina en la solución.

La Heparina sódica no es efectiva por una administración oral y debe ser dada por inyección intravenosa intermitente, infusión intravenosa, inyección subcutánea profunda (intraadiposa, por ejemplo, sobre la cresta ilíaca o la capa grasa abdominal). La ruta de administración abdominal debe ser evitada debido a frecuente ocurrencia de hematoma en el sitio de inyección.

Acta No. 01 de 2023 Conjunta SEMNIMB-SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La dosificación de Heparina sódica debe ser ajustada de acuerdo a los resultados de las pruebas de coagulación del paciente. Cuando al Heparina es dada por infusión intravenosa continua, el tiempo de coagulación debe ser determinado aproximadamente cada 4 horas en los estados tempranos de tratamientos.

Cuando la droga es administrada intermitentemente por inyección intravenosa, las pruebas de coagulación deben ser realizadas antes de cada inyección durante los primeros estados de tratamiento y a intervalos apropiados después.

La dosificación se considera adecuada cuando el Tiempo Parcial de Tromboplastina Activada (T.P.T.A) es de 1,5 a 2 veces normal o cuando el tiempo de coagulación de sangre completa está elevado aproximadamente 2,5 a 3 veces por sobre el valor de control. Después de inyecciones subcutáneas profundas (intraadiposas), las pruebas para la adecuación de la dosificación son mejor realizadas en muestras extraídas a 6 horas después de las inyecciones.

Están recomendados frecuentes conteos plaquetarios, hematocritos y pruebas para detectar sangre oculta en las heces durante el curso completo de la terapia con Heparina, independiente de la ruta de administración.

Conversión a un anticoagulante oral: Cuando debe ser comenzado el tratamiento con un anticoagulante oral del tipo de las cumarinas o similar en los pacientes ya recibiendo Heparina sódica, deben ser determinadas pruebas basales y posteriores de la actividad de protombina a un tiempo cuando la protombina a un tiempo cuando la actividad de la Heparina está también baja para efectuar el tiempo de protombina. Este es cerca de 5 horas, después del último bolo I.V. y 24 horas después de la última dosis subcutánea. Si es usada una infusión

I.V. continua de Heparina, el tiempo de protombina puede ser generalmente medido a cualquier tiempo.

En la conversión desde la Heparina a un anticoagulante oral, la dosis del anticoagulante oral debe ser la cantidad usual y entonces debe ser determinado el tiempo de protrombina a los niveles usuales.

Para asegurar una anticoagulación continua, es conveniente continuar la terapia completa con Heparina por varios días después de que el tiempo de protombina ha alcanzado el rango terapéutico. La terapia con Heparina puede entonces ser discontinuada sin problemas.

Efecto anticoagulante terapéutico con dosis completa de Heparina: A pesar de que la dosificación debe ser ajustada para los pacientes en forma individual de acuerdo a los resultados de las pruebas de Laboratorio adecuadas, los siguientes esquemas de dosificación pueden ser usados como una guía.

Uso pediátrico: Seguir las recomendaciones de los textos pediátricos de referencia adecuados. En general, el siguiente esquema de dosificación puede ser usado como una guía: Dosis inicial: 50 Unidades/kg (goteo I.V.) - Dosis de mantención: 100 Unidades/kg (goteo I.V.) cada 4 horas, o 20.000 unidades/ m² /24 horas en forma continua.

Acta No. 01 de 2023 Conjunta SEMNNIMB-SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Cirugía cardíaca y de vasos sanguíneos: Los pacientes bajo una perfusión corporal total para una cirugía de corazón abierto deben recibir una dosis inicial de no menos de 150 unidades de Heparina sódica por kilogramo de peso corporal. Frecuentemente, una dosis de 300 unidades de Heparina sódica por kilogramo de peso corporal es usada para procedimientos estimados de menos de 60 minutos 6.400 Unidades por kilogramo para aquellos estimados de más de 60 minutos.

Profilaxis de tromboembolismo post-operatorio con bajas dosis: Un número de ensayos bien controlados han demostrado que una profilaxis de Heparina en bajas dosis, dadas inmediatamente antes y después de la cirugía, reducirá la incidencia de una trombosis post-operatoria de venas profundas de las piernas y de un embolismo pulmonar clínico.

La dosificación más ampliamente usada ha sido 5.000 Unidades cada 8 a 12 horas por 7 días o hasta que el paciente este totalmente ambulatorio, cualquiera sea la duración. La heparina dada por una inyección subcutánea profunda en el brazo o abdomen con una aguja delgada (25 a 26 G) minimiza el trauma tisular. Está recomendada una solución concentrada de Heparina sódica. Esta profilaxis debe ser reservada para pacientes con más de 40 años sometidos a cirugía mayor. Deben ser incluidos los pacientes con desórdenes de sangramiento, sufriendo neurocirugía, Anestesia espinal, Cirugía ocular u operaciones potencialmente sanguíneas, tanto como los pacientes recibiendo anticoagulantes orales o drogas activas a las plaquetas. El valor de esta profilaxis en cirugía de cadera no se ha establecido.

Debe tenerse en mente la posibilidad de un incremento del sangramiento durante la cirugía o el postoperatorio. Si ocurre este sangramiento durante la cirugía o el postoperatorio. Si ocurre este sangramiento es conveniente la discontinuación de la Heparina y la neutralización con Protamina sulfato. Si se desarrolla una evidencia clínica de tromboembolismo, a pesar de la profilaxis con dosis bajas, deben ser dadas dosis terapéuticas completas de anticoagulantes a menos que estén contraindicados. Todos los pacientes deben ser monitorizados previo a la heparinización para descartar los desórdenes del sangramiento y este monitoreo debe ser realizado con pruebas de coagulación adecuadas inmediatamente antes de la cirugía. Los valores de las pruebas de coagulación deben estar normales o levemente elevados. No es usualmente necesario el monitoreo diario de los efectos de la dosis bajas de Heparina en los pacientes con parámetros de coagulación normales.

Uso de diálisis extracorpórea: Seguir indicaciones operativas del equipo.

Transfusión sanguínea: Adicionar de 400 a 600 unidades por 100 mL de sangre completa. Usualmente 7.500 unidades de Heparina sódica son agregadas a 100 mL de solución inyectable de cloruro de sodio (ó 75.000 unidades por 1.000 mL de la misma solución) y mezcladas, y desde esa misma solución, 6 a 8 mL son adicionados por 100 mL sangre completa. El conteo leucocitario debe ser realizado sobre sangre heparinizada dentro de dos horas después de la adición de Heparina. La sangre heparinizada no debe ser usada para el conteo de isoaglutinina, complemento, prueba de fragilidad eritrocitaria o plaquetaria.

Acta No. 01 de 2023 Conjunta SEMNNIMB-SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Muestras de laboratorio: Una adición de 70 a 150 unidades de Heparina sódica por 10 a 20 mL de muestras de sangre completa es generalmente empleada para prevenir su coagulación.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto Versión 3 allegado mediante radicado No. 20221282722
- IPP Versión 3

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos y la Sala Especializada de Medicamentos consideran que el interesado debe allegar un documento con información para prescribir y otro documento con inserto para pacientes, siguiendo los lineamientos dados por el INVIMA en el numeral 6. LINEAMIENTOS PARA LA ELABORACIÓN Y ARMONIZACIÓN DE INSERTOS/IPP de la “GUÍA PARA LA PRESENTACIÓN DE MODIFICACIONES AL REGISTRO SANITARIO PARA LA DIRECCIÓN DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS”- Código: ASS-RSA-GU044 y en armonía con la información conocida para el principio activo, pues el documento allegado como inserto no cumple con los lineamientos ni con el estado del arte.

Adicionalmente, las Salas solicitan al interesado presentar un análisis de los 27 reportes asociados a fallo terapéutico identificados en el reporte periódico de seguridad de junio de 2020 a agosto de 2022.

Así mismo, las Salas consideran que, el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad, los cuales se relacionarán y detallarán en el acto administrativo.

Acta No. 01 de 2023 Conjunta SEMNNIMB-SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



3.6.3 HEPARINA SODICA INYECTABLE 5.000 U.I./mL

Expediente : 19970942
Radicado : 20221088344 / 20221235423 / 20221252289
Fecha : 01/12/2022
Interesado : B. Braun Medical S.A

Composición: Cada mL contiene 5.000 U.I. de heparina de sódica

Forma farmacéutica: Solución inyectable para perfusión

Indicaciones:

Anticoagulante

Contraindicaciones:

Insuficiencia renal grave, daño hepático grave, diátesis hemorrágica, hipertensión maligna, úlcera

gastrointestinal, endocarditis bacteriana aguda o subaguda y periodo postoperatorio.

– hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

– hipersensibilidad conocida a los productos del cerdo

– sangrado activo

– trombocitopenia inducida por heparina (tipo II), ya sea conocida por los antecedentes del paciente o sospechada por observaciones clínicas.

– hemorragia intracraneal

– aneurisma arterial cerebral

– retinopatías, hemorragias del cuerpo vítreo

– lesiones o procedimientos quirúrgicos oftálmicos

– tuberculosis activa

– aborto inminente

Puesto que Heparina Sódica Iny 5.000 U.I./ml contiene alcohol bencílico, su uso está contraindicado en neonatos, especialmente en prematuros inmaduros.

Precauciones y advertencias:

En general, la administración del medicamento debe evitarse en las siguientes circunstancias, a menos que los beneficios esperados superen claramente los posibles riesgos

•Riesgo de hemorragia (p. ej., en cirugía mayor de una sospecha de tumor maligno especialmente del sistema nervioso central, nefrolitiasis y ureterolitiasis).;

Acta No. 01 de 2023 Conjunta SEMNIMB-SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Abuso crónico del alcohol.

Se requiere una vigilancia médica especialmente cuidadosa:

- si la heparina debe administrarse por períodos prolongados durante el embarazo.
- en pacientes de avanzada edad, sobre todo mujeres.
- pacientes críticos,
- durante la medicación con medicamentos que afectan la función plaquetario o el sistema de coagulación.

Debe prestarse atención cuando se administre el medicamento a pacientes con hipertensión.

La heparina puede reprimir la secreción suprarrenal de aldosterona dando como resultado hiperpotasemia. Por tanto, las concentraciones de potasio sérico deben vigilarse en pacientes con riesgo de sufrir hiperpotasemia (p. ej., por diabetes mellitus, deterioro de la función renal o por productos medicinales que aumentan la concentración de potasio).

La anestesia neuroaxial en pacientes tratados con heparina se asocia con un mayor riesgo de hemorragia espinal y desarrollo de hematoma es parálisis a largo plazo o incluso permanente.

Es necesario un intervalo de tiempo mínimo de 4 horas entre la última dosis de heparina y la inserción de la aguja epidural/espinal o la retirada del catéter. Si la heparina se administra en dosis terapéuticas, es necesaria la normalización del TTPa. La administración de heparina puede reiniciarse 1 hora después del procedimiento.

Durante el tratamiento con heparina deben evitarse las inyecciones intramusculares debido al riesgo de sufrir un hematoma.

En caso de que ocurran complicaciones tromboembólicas durante la terapia con heparina, debe considerarse la posibilidad de una trombocitopenia tipo II inducida por heparina y deben hacerse recuentos de plaquetas.

Los pacientes en tratamiento con heparina no deben exponerse a sufrir heridas.

Después de la administración prolongada y especialmente en pacientes predispuestos, puede desarrollarse osteoporosis (es decir, en personas de avanzada edad: especialmente mujeres posmenopáusicas, mujeres embarazadas y en período de lactancia y niños).

La heparina puede producir el aumento y la prolongación de la menorragia. En caso de un sangrado uterino inusualmente intenso o acíclico, debe excluirse cualquier enfermedad orgánica que requiera tratamiento específico mediante un examen ginecológico adicional.

Acta No. 01 de 2023 Conjunta SEMNNIMB-SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La administración terapéutica de heparina debe controlarse mediante el uso de un ensayo de TTPa calibrado de forma local con un rango terapéutico recomendado del TTPa de 1,5 a 2,5.

El TTPa debe controlarse al menos una vez al día con la medida repetida de unas 4 horas tras cada ajuste de la dosis.

Antes de administrar heparina, deben determinarse el tiempo de tromboplastina parcial y el tiempo de trombina. Esos valores deben estar dentro del intervalo normal.

Para poder detectar lo antes posible la aparición de una trombocitopenia tipo II inducida por heparina, deben efectuarse recuentos de plaquetas antes de iniciar el tratamiento y en los días 5, 7 y 9. En pacientes con exposición reciente a la heparina, el recuento de plaquetas debe determinarse de forma adicional entre 12 y 24 horas tras el inicio del tratamiento.

La heparina puede afectar el tiempo de protrombina, lo cual debe tenerse en cuenta al determinar la dosis de derivados de la cumarina

La heparina debe usarse con precaución en pacientes con hipersensibilidad a la heparina de bajo peso.

Grupos especiales de pacientes

Pacientes con insuficiencia hepática o renal

Si la heparina se administra a pacientes con insuficiencia hepática o renal, es imprescindible una vigilancia estrecha con comprobaciones del estado de coagulación. Esto también es válido para el uso de la heparina como profilaxis de la tromboembolia (terapia de “dosis bajas”). En los pacientes con insuficiencia hepática o renal existe un riesgo de acumulación de alcohol bencílico que conduce a una toxicidad por alcohol bencílico (acidosis metabólica).

Embarazo

Si está disponible, se recomienda la heparina sin conservantes cuando se necesita tratamiento con heparina durante el embarazo. No existen desenlaces adversos conocidos asociados con la exposición fetal al conservante alcohol bencílico por parte de las madres tras la administración del fármaco. No obstante, puesto que el alcohol bencílico puede cruzar la barrera placentaria, es preferible que durante el embarazo no se administre heparina con alcohol bencílico.

La administración de heparina en dosis terapéuticas debe interrumpirse al menos 24 horas antes de la inducción del parto o de la cesárea.

Acta No. 01 de 2023 Conjunta SEMNIMB-SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Población pediátrica

El alcohol bencílico puede producir reacciones tóxicas y reacciones anafilactoides en lactantes y niños de hasta 3 años. Dado que existe un mayor riesgo de acumulación de alcohol bencílico en niños pequeños (menores de 3 años), este medicamento no debe administrarse normalmente durante más de una semana.

Si la heparina se administra a lactantes o niños, es imprescindible una vigilancia estrecha con comprobaciones del estado de coagulación. Esto también es válido para el uso de la heparina como profilaxis de la tromboembolia (terapia de “dosis bajas”).

Resistencia a la heparina

Algunos pacientes necesitan dosis de heparina inusualmente altas para alcanzar el nivel terapéutico del TTPa (resistencia a la heparina). En algunos casos, esto puede atribuirse a una capacidad de respuesta variable del ensayo del TTPa. Por tanto, la administración de mayores dosis de heparina en pacientes con resistencia a la misma solamente puede excluirse sobre la base de medidas adicionales de las concentraciones de anti-Xa (rango objetivo de entre 0,35 y 0,7 U/ml).

Advertencias y precauciones especiales con respecto a los excipientes

Este medicamento contiene 12,5 mg de alcohol bencílico por ml.

Este medicamento contiene hasta 25 mg de sodio por vial, lo que equivale al 1,3 % de la ingesta máxima diaria recomendada por la OMS de 2 g de sodio para un adulto.

Reacciones adversas:

Los efectos más frecuentes son los acontecimientos de sangrado de cualquier órgano o tejido.

Además de esto, pueden producirse reacciones locales en el lugar de la administración.

La trombocitopenia de tipo II inducida por la heparina ocurre de forma rara ($<1/1.000$) pero esta reacción adversa puede volverse grave. Se supone que es una reacción de hipersensibilidad mediada por anticuerpos específicos. Véanse los detalles a continuación

Otras reacciones adversas pueden incluir reacciones alérgicas locales o sistémicas

Lista de efectos adversos

Los efectos adversos se clasifican según su frecuencia como sigue:

Acta No. 01 de 2023 Conjunta SEMNIMB-SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Muy frecuentes	($\geq 1/10$)
Frecuentes	($\geq 1/100$ a $< 1/10$)
Poco frecuentes	($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)
Raros	($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)
Muy raros	($< 1/10.000$)
Frecuencia no conocida	No puede estimarse a partir de los datos disponibles

Todas las reacciones derivadas de la experiencia postcomercialización (informes espontáneos y literatura) solamente se basan en una población de pacientes que en su mayoría se desconoce. Por tanto, las incidencias exactas no pueden proporcionarse y se expresan como «Frecuencia no conocida».

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Frecuentes

Trombocitopenia de tipo I inducida por la heparina

Al inicio de la terapia con heparina, trombocitopenia tipo I leve inducida por heparina (recuento de plaquetas de 100.000 a 150.000 por microlitro), sin trombosis. La trombocitopenia suele producirse en los primeros 5 días de tratamiento y se debe probablemente a un efecto directo sobre las plaquetas

Frecuencia no conocida:

Eosinofilia.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuencia no conocida:

Parálisis permanente o temporal debida a hematomas subaracnoideos o epidurales tras la anestesia neuroaxial.

Reacciones tóxicas debidas al alcohol bencílico.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Poco frecuentes:

Alopecia transitoria tras la administración a largo plazo, necrosis cutánea.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuencia no conocida:

Osteoporosis (tras la administración a largo plazo de heparina).

Acta No. 01 de 2023 Conjunta SEMNIMB-SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Trastornos endocrinos

Raros:

Hipoaldosteronismo, que tiene como resultado hiperpotasemia y acidosis metabólica, en especial en pacientes con deterioro de la función renal y diabetes mellitus.

Trastornos vasculares

Muy frecuentes:

Hemorragia;

Dependiendo de la dosis, mayor incidencia de hemorragias de cualquier órgano o tejido.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes:

Reacciones tisulares locales en el sitio de la inyección como induración, enrojecimiento, cambios de color y hematomas pequeños.

Trastornos del sistema inmunitario

Poco frecuentes:

Reacciones alérgicas de todo tipo y nivel de gravedad, con manifestaciones, (por ejemplo, urticaria, prurito, disnea, broncoespasmo, hipotensión).

Raros:

- Reacciones Alérgicas al alcohol bencílico.

- Trombocitopenia grave inducida por heparina, mediada por anticuerpos (trombocitopenia tipo II inducida por heparina, véanse los detalles más adelante).

Muy raros:

- Shock anafiláctico, en especial, en pacientes sensibilizados que habían recibido heparina anteriormente.

- Aparición de trombocitopenia de tipo II con una demora de varias semanas después de finalizada la administración de heparina.

Frecuencia no conocida:

- Reacción de hipersensibilidad de tipo IV (p. ej., pápulas eritematosas y placas localizadas en el sitio de inyección) que puede producirse con una latencia de hasta varios meses.

Trastornos hepatobiliares

Muy frecuentes:

Aumento de las enzimas hepáticas (aumentos de las concentraciones séricas de transaminasas (GOT, GPT), gamma glutamiltranspeptidasa, lactato deshidrogenasa y

Acta No. 01 de 2023 Conjunta SEMNIMB-SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



lipasa, dando lugar posiblemente a aumentos en los ácidos grasos libres). Sin embargo, estas reacciones son reversibles Trastornos del aparato reproductor y de la mama
Muy raros: Priapismo.

Información sobre efectos adversos particulares

Trombocitopenia tipo II inducida por heparina

La trombocitopenia grave inducida por heparina, mediada por anticuerpos (trombocitopenia tipo II, HIT II), se caracteriza por recuentos de plaquetas marcadamente inferiores a 100.000 por microlitro o una rápida disminución a menos del 50 % del valor inicial, acompañada por trombosis o embolias arteriales o venosas, coagulopatía por consumo, necrosis cutánea en el sitio de la inyección. El efecto anticoagulante de la heparina puede estar reducido.

En pacientes sin hipersensibilidad preexistente a la heparina, la disminución de los recuentos de plaquetas comienza en los casos típicos entre 5 y 14 días después de iniciar la terapia con heparina. En pacientes con anticuerpos existentes contra la heparina, dicha disminución ya puede manifestarse después de unas horas. Cuanto mayor es el grado de traumatismo y de liberación de PF4, más probable es que los pacientes desarrollen anticuerpos HIT y HIT clínica.

Si aparece una trombocitopenia tipo II, la administración de heparina debe interrumpirse de inmediato. El tratamiento de emergencia depende del tipo y gravedad de los síntomas. Está absolutamente contraindicada la nueva exposición del paciente a la heparina por vía parenteral.

Pacientes sometidos a circulación extracorpórea

Esencialmente, pueden producirse las mismas reacciones farmacológica adversas que se producen en otros pacientes. Los pacientes sometidos hemodiálisis pueden encontrarse en un riesgo mayor de desarrollar reacciones anafilácticas o anafilactoides.

Nota:

Los pacientes deben informar a su médico o farmacéutico si notan cualquier efecto secundario no mencionado en este prospecto.

Interacciones:

Otros productos medicinales

Aumento del efecto de la heparina

Los siguientes productos pueden causar un aumento clínicamente significativo del efecto de la heparina, posiblemente asociado con un aumento de la tendencia hemorrágica:

Acta No. 01 de 2023 Conjunta SEMNIMB-SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- inhibidores de la agregación plaquetaria, como el ácido acetilsalicílico, la ticlopidina, el clopidogrel, el dipiridamol en dosis altas, bloqueadores del receptor de glucoproteína IIb/IIIa.
- fibrinolíticos.
- otros anticoagulantes (p. ej., los derivados de la cumarina fondaparinux, dabigatrán, otras heparinas o sustancias similares a la heparina).
- algunos antiinflamatorios no esteroideos (por ejemplo, ketorolaco, diclofenaco por vía intravenosa).
- penicilina en dosis altas.
- medicamentos citostáticos, excepto la doxorubicina.
- dextranos

Disminución del efecto de la heparina

El efecto de la heparina puede ser disminuido por

- Doxorubicina
- Nitratos: se ha notificado una actividad reducida de la heparina con la infusión intravenosa de trinitrato de glicerilo por vía intravenosa.
- Medicamentos básicos (por ejemplo, fenotiazina, psicofármacos tricíclicos, antihistamínicos): debilitan el efecto de cada uno de ellos mediante la formación de sales).

Influencia de la heparina sobre el efecto de otros principios activos:

Medicamentos que producen un aumento de la concentración de potasio sérico (p. ej., aliskireno e inhibidores de la ECA) deben administrarse junto con la heparina solamente bajo cuidadosa vigilancia.

Se sabe que la heparina activa la lipoproteína lipasa plasmática, lo que debe tenerse en cuenta cuando la heparina se administra de forma concomitante junto con fármacos con una conocida alta unión a las proteínas plasmáticas y una estrecha amplitud terapéutica (por ejemplo, glucósidos cardíacos).

Abuso de la nicotina

La nicotina puede incrementar la eliminación de la heparina, por lo que contrarresta parcialmente el efecto anticoagulante de la misma.

Vía de administración: Subcutánea o intravenosa.

Dosificación y Grupo etario:

Posología y forma de administración

Acta No. 01 de 2023 Conjunta SEMNIMB-SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Determinar la dosis de heparina de forma individual en cada paciente.

La posología depende de los valores reales de los parámetros de coagulación sanguínea, del tipo y la evolución de la enfermedad, de la respuesta del paciente al tratamiento, y del tipo y gravedad de las reacciones adversas, así como de la edad y el peso corporal (PC) del paciente. Debe tenerse en cuenta la variabilidad en la sensibilidad a la heparina así como un patrón de tolerancia alterado a la heparina en el curso de la terapia.

Posologías recomendadas

Terapia de la tromboembolia aguda venosa y arterial (inclusive el tratamiento precoz del infarto de miocardio y la angina inestable)

Las dosis terapéuticas se deben ajustar de acuerdo con la vigilancia regular de los valores del TTPa.

Bolo	Mantenimiento
80 UI/kg de PC por vía intravenosa	18 UI/kg de PC por hora de infusión intravenosa
5.000 UI por vía intravenosa*	No menos de 30.000 UI al día
5.000 UI por vía intravenosa*	250 UI/kg de PC dos veces al día por vía subcutánea
333 UI/kg de PC por vía subcutánea	250 UI/kg de PC dos veces al día por vía subcutánea

* Recomendación posológica no basadas en el peso indicadas para un paciente con un peso promedio de 70 kg

Tratamiento de la angina del pecho inestable o del infarto de miocardio sin elevación del segmento ST:

Bolo	Mantenimiento
60-70 UI/kg de PC (con una dosis máxima de 5.000 UI) por vía intravenosa	12-15 UI/kg de PC por hora (con un máximo de 1.000 UI por hora) de infusión intravenosa

Terapia del infarto de miocardio con elevación del segmento ST con agentes fibrinolíticos:

Bolo	Mantenimiento
60 UI/kg de PC (con un máximo de 4.000 UI) por vía intravenosa	12 UI/kg de PC por hora (con un máximo de 1.000 UI por hora) de infusión intravenosa

Acta No. 01 de 2023 Conjunta SEMNIMB-SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Población pediátrica

Administración por vía intravenosa:

Lactantes y bebés de 1 mes a 1 año de edad:

Bolo	Mantenimiento
75 UI/kg de PC	25 UI/kg de PC por hora, ajustada de acuerdo con el TTPa

Bebés, niños y adolescentes de 1 a 18 años de edad:

Bolo	Mantenimiento
75 UI/kg de PC	20 UI/kg de PC por hora, ajustada de acuerdo con el TTPa

Administración por inyección subcutánea:

Lactantes, niños y adolescentes de 1 mes a 18 años de edad:

250 UI/kg de PC dos veces al día, ajustadas de acuerdo con el TTPa.

Profilaxis tromboembólica

Adultos:

5.000 UI por vía subcutánea cada 8 o 12 horas normalmente durante al menos 5 días o hasta el alta o hasta el alta si esta ocurre primero.

En pacientes que van a someterse a una operación, la primera dosis se debe administrar 2 horas antes de comenzar la misma y la profilaxis de la tromboembolia debe durante 2-3 semanas tras la cirugía.

Población pediátrica:

Lactantes, bebés, niños y adolescentes de 1 mes a 18 años de edad:

100 UI/kg de PC (máximo de 5000 UI) dos veces al día en inyección subcutánea, ajustadas en función del TTPa.

Prevención de la coagulación sanguínea durante el uso de circulación extracorpórea (p. ej., máquina corazón-pulmón, hemodiálisis)

Máquina corazón-pulmón:

Acta No. 01 de 2023 Conjunta SEMNNIMB-SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



300 a 400 UI/kg de PC más dosis adicionales para alcanzar y mantener un tiempo de coagulación activado >480 segundos.

Hemodiálisis:

50 UI/kg de PC en la línea arterial; mantenimiento: 500 a 1.500 UI por hora.

Grupos de pacientes especiales

- Pacientes con insuficiencia hepática o renal

Puede ser necesaria la reducción de la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática o renal.

- Pacientes de edad avanzada

Los requisitos de dosis de heparina podrían disminuir en las personas de edad avanzada dependiendo de su condición individual (p. ej., función renal).

Fumadores

Dependiendo de la cantidad de nicotina presente en el cuerpo, podría ser necesario aumentar la dosis.

- Pacientes obesos

Los ensayos clínicos sugieren que con el fin de proporcionar suficiente anticoagulante en los pacientes con obesidad mórbida puede ser necesario un aumento en las dosis de heparina. Sin embargo, no se pueden hacer recomendaciones específicas acerca de la dosis.

- Embarazo

Profilaxis de la tromboembolia:

Inyecciones subcutáneas dos veces al día con o sin bolo inicial por vía intravenosa. La dosis debe ajustarse de acuerdo con el TTPa determinado 6 horas después de cada inyección. El tratamiento continuará durante al menos 6 semanas tras el parto (para una duración total mínima de la terapia de tres meses)

- Pacientes con resistencia a la heparina:

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Acta No. 01 de 2023 Conjunta SEMNIMB-SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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

- Evaluación farmacológica
- Inserto Versión 0126/ 12807 MM7.020D 18 de fecha 01.2020 allegado mediante radicado No. 20221088344

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos y la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora consideran que, el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad, los cuales se relacionarán y detallarán en el acto administrativo.

Una vez revisada la información que reposa en el expediente no se encontró información pos-comercialización ni el Plan de Gestión de Riesgo, por lo anterior se solicita allegar el Plan de Gestión de Riesgo PGR y el ultimo PSUR vigente.

3.6.4. ENOXPAR® INYECTABLE 60 MG /0.6 ML

Expediente : 19960641
Radicado : 20221156899
Fecha : 27/07/2022
Interesado : Laboratorios Chalver de Colombia S.A.S.

Composición: cada jeringa prellenada por 0.6 ml contiene enoxaparina sódica 60 mg equivalente a 6000 UI 60.00000 mg,

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Anticoagulante usado en profilaxis de enfermedad tromboembólica venosa (ETV), en particular cuando puede estar asociada con cirugía ortopédica o general. Profilaxis del tromboembolismo en pacientes médicos confinados a cama debido a una enfermedad aguda incluyendo insuficiencia cardíaca, falla respiratoria, infección severa y enfermedades reumáticas. Tratamiento de trombosis venosa profunda (TVP), con o sin embolismo pulmonar. Tratamiento de la angina inestable y del infarto al miocardio sin onda q,

Acta No. 01 de 2023 Conjunta SEMNNIMB-SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



administrado concurrentemente con ácido acetilsalicílico. Prevención de la formación de trombos en la circulación extracorpórea durante la hemodiálisis. Tratamiento del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la Enoxaparina sódica o a cualquiera de los constituyentes de la fórmula, heparina o sus derivados, incluyendo otras heparinas de bajo peso molecular. Hemorragia severa activa y condiciones con elevado riesgo de hemorragia no controlable, incluso evento cerebro vascular (ECV) hemorrágico reciente.

Precauciones y advertencias:

No administre el fármaco por vía intramuscular. El uso intravascular está indicado solamente en hemodiálisis. Producto de uso delicado que sólo debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.

General: Las Heparinas de Bajo Peso Molecular no deben ser intercambiadas unidad por unidad, ya que ellas difieren en su proceso de fabricación, peso molecular, actividad anti-Xa específica, unidades y dosificación. Esto provoca diferencias en farmacocinética y actividades biológicas asociadas (ej. Actividad antitrombina e interacciones plaquetarias). Por tanto, es preciso prestar atención especial y seguir las instrucciones de uso específico de cada heparina de bajo peso molecular.

Hemorragias: Al igual que con otros anticoagulantes, el sangrado puede ocurrir en cualquier sitio. Si el sangrado ocurre, el origen de la hemorragia deberá ser investigado e instituido el tratamiento apropiado. Debe usarse con precaución en condiciones que aumenten el potencial de sangrado, como hemostasis alterada antecedentes de úlcera péptica, evento cerebrovascular isquémico reciente, hipertensión arterial severa no controlada, retinopatía diabética neurocirugía o cirugía oftalmológica reciente, uso concomitante con medicamentos que alteren la hemostasis, antecedente de trombocitopenia inducida por heparina con o sin trombosis, en procedimientos de revascularización coronaria por vía percutánea.

Hemorragias en ancianos: Los ancianos pueden estar expuestos a mayor riesgo de complicaciones por sangrado, con rangos de dosis terapéuticas. Realizar un cuidadoso control clínico.

Pacientes y mujeres embarazadas con prótesis valvulares cardíacas mecánicas: Se han reportado casos aislados de trombosis valvular en pacientes embarazadas con prótesis valvulares cardíacas mecánicas mientras recibían enoxaparina para trombopprofilaxis. Las mujeres embarazadas con prótesis valvulares cardíacas mecánicas pueden estar en mayor

Acta No. 01 de 2023 Conjunta SEMNNIMB-SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



riesgo de tromboembolismo. El uso de enoxaparina sódica en pacientes y mujeres embarazadas con prótesis valvulares cardíacas, dependerá del balance riesgo/beneficio.

Insuficiencia renal: En pacientes con insuficiencia renal hay un incremento en el riesgo de sangrado. En caso de deterioro renal severo, (depuración de creatinina < 30 mL/min) es recomendable ajustar la dosis en los rangos de dosificación terapéutica y profiláctica. Aunque no se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (depuración de creatinina 50-80 mL/min) y moderada (depuración de creatinina 30-50 mL/min) se aconseja un cuidadoso monitoreo clínico.

Peso corporal: En mujeres de bajo peso (< 45 Kg) y hombres de bajo peso (< 57 Kg) se recomienda un estricto monitoreo clínico.

Trombocitopenia inducida por heparina - Monitoreo de plaquetas: La enoxaparina sódica debe ser usada con extrema precaución en pacientes con historia de trombocitopenia inducida por heparinas. Se recomienda efectuar el conteo de plaquetas antes de empezar la terapia con enoxaparina sódica, y luego regularmente mientras dure el tratamiento. En la práctica, si se confirma una disminución significativa en el conteo de plaquetas (de 30 a 50% del valor inicial), debe suspenderse inmediatamente el tratamiento con enoxaparina sódica, y cambiar la terapia al paciente.

Pruebas de laboratorio: A dosis mayores puede presentarse un incremento en el PTTa (tiempo parcial de tromboplastina activada) y del TCA (tiempo de coagulación activado). Los incrementos en el PTTa y el ACT no están correlacionados en forma lineal con un incremento en la actividad antitrombótica de la enoxaparina sódica y por lo tanto no son métodos adecuados ni confiables para monitorear la actividad de la enoxaparina sódica.

Anestesia espinal y/o epidural: Al igual que con otros anticoagulantes, se han reportado casos de hematoma espinal con el uso concomitante de enoxaparina sódica y anestesia espinal/epidural. Estos eventos son raros con dosis de enoxaparina sódica de 40 mg una vez al día, o menores. El riesgo es mayor con dosis mayores de enoxaparina sódica, con el uso de catéteres permanentes postoperatorios o con el uso concomitante de medicamentos que afectan la hemostasis, tales como los AINEs.

El riesgo parece incrementarse también por la punción espinal repetida o traumática. Para reducir el riesgo potencial de sangrado asociado con el uso concomitante de enoxaparina sódica y anestesia/ analgesia epidural o espinal debe ser considerado el perfil farmacocinético de la enoxaparina sódica.

La colocación y remoción del catéter debe ser realizada preferentemente cuando el efecto anticoagulante de la enoxaparina es bajo, debe ser demorada por 10 a 12 horas después de la administración de dosis profilácticas de enoxaparina sódica para trombosis venosa profunda, mientras que los pacientes que reciben altas dosis de enoxaparina sódica (1 mg/kg dos veces al día ó 1.5 mg/kg una vez al día) requerirán mayor tiempo antes de la siguiente administración (24 horas). La dosis subsiguiente de enoxaparina sódica debe ser

Acta No. 01 de 2023 Conjunta SEMNIMB-SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



administrada no antes de 2 horas después de la remoción del catéter. Si el médico decide administrar anticoagulantes en el contexto de una anestesia peridural/ espinal, se requiere extrema vigilancia y monitoreo frecuente del estado neurológico del paciente, para detectar cualquier signo o síntoma de deterioro neurológico, como dolor lumbar en línea media, déficit sensorial y motor (debilidad o disminución de la percepción cutánea de los miembros inferiores) y la disfunción intestinal o vesical.

Procedimiento de resvascularización coronaria percutánea: Con el fin de minimizar el riesgo de sangrado luego de instrumentación vascular durante el tratamiento de la angina inestable, el catéter para el acceso vascular debe permanecer en el sitio por 6 a 8 horas luego de una dosis subcutánea de enoxaparina sódica. La siguiente dosis programada debe ser administrada no antes de 6 a 8 horas luego de la remoción del catéter. El sitio del procedimiento debe ser observado en búsqueda de signos de sangrado o de formación de hematoma.

Embarazo y lactancia: Como no hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas, éste medicamento no debe ser administrado durante el embarazo ni lactancia a menos que el médico lo indique. Como precaución, debe recomendárseles a las madres, evitar la lactancia mientras estén recibiendo enoxaparina sódica.

Otros: El riesgo beneficio debe ser considerado cuando existan los siguientes problemas: parto reciente, pericarditis ó derrame pericárdico, deterioro de la función hepática.

Reacciones adversas:

Hemorragia: Al igual que con otros agentes anticoagulantes, durante la terapia con enoxaparina sódica puede ocurrir sangrado en presencia de factores de riesgo asociados tales como: lesiones susceptibles de sangrar, procedimientos invasivos o uso de medicaciones que afecten la hemostasis. Se ha reportado casos de hemorragia mayor, incluyendo sangrado retroperitoneal e intracraneal. Algunos de estos casos han sido letales. Se han presentado reportes de hematomas neuroaxiales con el uso concomitante de enoxaparina sódica y anestesia espinal/epidural o punción lumbar. Estos eventos han provocado diversos grados de lesión neurológica, incluyendo parálisis a largo plazo o permanente.

Trombocitopenia: Se ha reportado trombocitopenia leve, transitoria y asintomática durante los primeros días de terapia. En algunos casos, la trombosis se complicó con infarto del órgano o isquemia de los miembros inferiores.

Reacciones locales: Dolor, hematoma e irritación local leve después de la inyección subcutánea de enoxaparina sódica. Raras veces se han observado en el sitio de la inyección nódulos inflamatorios duros, que no son encapsulamientos quísticos de

Acta No. 01 de 2023 Conjunta SEMNNIMB-SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



enoxaparina sódica. Ellos se resuelven después de pocos días y no deben causar la suspensión del tratamiento.

Otras: Aunque raras, se pueden presentar reacciones alérgicas cutáneas (erupciones bullosas) o sistémicas. Incluyendo reacciones anafilacroides. En algunos casos, puede ser necesaria la suspensión del tratamiento. Se han reportado incrementos asintomáticos y reversibles en el conteo de plaquetas y en los niveles de enzimas hepáticas.

Reacciones que requieren atención médica: Incidencia menos frecuente: Complicaciones hemorrágicas (incluyendo sangre en orina, deposiciones sanguinolentas o melena), hemorragia gingival, hemoptisis, equimosis, hematoma, anemia hipocrómica, hemorragia nasal, sangrado persistente o drenaje de membranas mucosas en heridas quirúrgicas, sensación de falta de aire, confusión, fiebre, edema periférico, trombocitopenia (que puede causar gangrena) infarto de órganos, embolismo pulmonar y accidentes cerebrovasculares. Incidencia rara: Angioedema, toxicidad cardiovascular, hematoma espinal o epidural, rash o urticaria.

Reacciones que requieren atención médica sólo si continúan o son muy molestas: Incidencia menos frecuente o rara: Incremento del sangrado menstrual, irritación, dolor o enrojecimiento en el sitio de la inyección, náuseas, vómitos.

Interacciones:

Antes de la terapia con enoxaparina sódica se recomienda suspender la administración de agentes que afecten la hemostasis, a menos que estén estrictamente indicados, tales como: Salicilatos sistémicos, ácido acetilsalicílico y fármacos antiinflamatorios no esteroides (AINEs), incluyendo ketorolaco, dextrán 40, ticlopidina y clopidogrel, glucocorticoides sistémicos, plicamicina o ácido valproico, trombolíticos y anticoagulantes, otros agentes antiplaquetarios incluyendo los antagonistas de las glicoproteínas IIb/IIIa. Si la combinación está indicada, la enoxaparina sódica debe usarse con un cuidadoso monitoreo clínico y de laboratorio, cuando sea apropiado. Antes de la terapia con enoxaparina sódica se recomienda suspender la administración de agentes que afecten la hemostasis, a menos que estén estrictamente indicados, tales como: Salicilatos sistémicos, ácido acetilsalicílico y fármacos antiinflamatorios no esteroides (AINEs), incluyendo ketorolaco, dextrán 40, ticlopidina y clopidogrel, glucocorticoides sistémicos, plicamicina o ácido valproico, trombolíticos y anticoagulantes, otros agentes antiplaquetarios incluyendo los antagonistas de las glicoproteínas IIb/IIIa. Si la combinación está indicada, la enoxaparina sódica debe usarse con un cuidadoso monitoreo

Vía de administración: Subcutánea, Intravascular

Dosificación y Grupo etario:

Acta No. 01 de 2023 Conjunta SEMNIMB-SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Profilaxis de la enfermedad tromboembólica de origen venoso, en particular cuando puede estar asociada con cirugía general y ortopédica: En pacientes con un riesgo moderado de tromboembolismo (por ejemplo, sometidos a cirugía abdominal), la dosis recomendada de enoxaparina sódica es de 20 mg o de 40 mg una vez al día mediante inyección subcutánea. En cirugía general, la primera inyección debe ser administrada 2 horas antes del procedimiento quirúrgico.

En cirugía ortopédica. Inicial: En pacientes con un alto riesgo de tromboembolismo (por ejemplo, sometidos a cirugía ortopédica), la dosis recomendada de enoxaparina sódica administrada mediante inyección subcutánea es de 40 mg una vez al día, iniciada 12 horas antes de la cirugía o 30 mg dos veces al día, iniciada 12 a 24 horas antes de la cirugía. El tratamiento con enoxaparina sódica usualmente es prescrito para un período de 7 a 10 días. En algunos pacientes puede ser apropiada una duración mayor del tratamiento y la aplicación de enoxaparina sódica debe continuarse por tanto tiempo como lo indique el riesgo de tromboembolismo venoso y hasta que el paciente sea ambulatorio. La terapia continua con 40 mg una vez al día durante 3 semanas posteriores a la terapia inicial ha comprobado ser benéfica en la cirugía ortopédica.

Profilaxis del tromboembolismo venoso en pacientes médicos: La dosis recomendada es de 40 mg una vez al día, vía subcutánea. El tratamiento con la enoxaparina sódica se prescribe por un mínimo de 6 días y se continúa hasta que se retorne a la situación ambulatoria plena, durante un máximo de 14 días.

Tratamiento de trombosis venosa profunda con o sin embolismo pulmonar: la enoxaparina sódica puede ser administrada por vía subcutánea ya sea como una inyección única de 1.5 mg/kg o como inyecciones dos veces al día de 1 mg/kg. En los pacientes con desórdenes tromboembólicos complicados, se recomienda una dosis de 1 mg/kg administrada dos veces al día.

El tratamiento con la enoxaparina sódica es usualmente prescrito para un período promedio de 10 días. La terapia anticoagulante oral debe iniciarse cuando sea apropiado y el tratamiento con la enoxaparina sódica debe continuarse hasta que sea alcanzado un efecto anticoagulante terapéutico (Razón Internacional de Normalización (INR) de 2 a 3).

Tratamiento de angina inestable y del infarto al miocardio sin onda Q: 1 mg/kg cada 12 horas. El tratamiento con enoxaparina sódica en estos pacientes debe ser prescrito por un

Acta No. 01 de 2023 Conjunta SEMNIMB-SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



mínimo de 2 días y continuando hasta la estabilidad clínica del paciente. la duración usual del tratamiento es de 2 a 8 días.

Prevención de la formación de trombos en la circulación extra-corpórea durante la hemodiálisis: la dosis recomendada es de 1 mg/kg de enoxaparina sódica. Para los pacientes con alto riesgo de hemorragia, la dosis debe reducirse a 0.5 mg/kg para doble acceso vascular o a 0,75 mg/kg para acceso vascular único. Durante la hemodiálisis, la enoxaparina sódica debe introducirse en la línea arterial del circuito al principio de la sesión de diálisis. El efecto de esta dosis es usualmente suficiente para una sesión de 4 horas, sin embargo, si se encuentran anillos de fibrina, por ejemplo, después de una sesión más larga de lo normal, debe administrarse una dosis adicional de 0.5 a 1 mg/kg.

Insuficiencia renal: Se recomienda ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina :5 30 ml/min), en caso de dosis terapéutica se disminuye de 1 mg/kg cada 12 horas a 1 mg/kg una vez al día o 1.5 mg/kg una vez al día a 1 mg/kg una vez al día y para la dosis profiláctica se reduce de 40 mg/día a 20 mg/día, ya que la exposición de enoxaparina sódica ésta incrementada significativamente en este grupo de pacientes.

Niños: No se ha establecido la seguridad y eficacia de la enoxaparina sódica en niños.

Condición de venta: Venta con fórmula médica, uso institucional

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

- Evaluación farmacológica

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora y la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora consideran que el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad, los cuales serán especificados en el acto administrativo.

Acta No. 01 de 2023 Conjunta SEMNIMB-SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



**3.6.5. YERVOY® 5 MG /ML SOLUCION INYECTABLE PARA INFUSION
INTRAVENOSA**

Expediente: 20031989

Radicado: 20231035807

Fecha: 20/02/2023

Interesado: Bristol Myers Squibb de Colombia S.A.

Composición:

Cada vial por 10 mL contiene ipilimumab 50 mg

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:

- Melanoma metastásico o no resecable

YERVOY está indicado para el tratamiento del melanoma metastásico o no resecable.

- Carcinoma avanzado de células renales

YERVOY, en combinación con nivolumab, está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma avanzado de células renales (RCC, por sus siglas en inglés) con riesgo intermedio o alto que no han recibido tratamiento previo

- Cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico o recurrente

Ipilimumab en combinación con nivolumab y 2 ciclos de quimioterapia con doblete de platino, esta indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) metastásico o recurrente, sin aberraciones tumorales genómicas EGFR o ALK.

Contraindicaciones

YERVOY está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad previamente demostrada a ipilimumab o a cualquier componente del producto.

Precauciones y advertencias

Acta No. 01 de 2023 Conjunta SEMNIMB-SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



YERVOY puede provocar reacciones graves y mortales mediadas por la respuesta inmunitaria [Ver Recuadro de Advertencias].

1. Enterocolitis/colitis mediada por la respuesta inmunitaria

Se puede producir enterocolitis mediada por la respuesta inmunitaria, incluidos casos mortales, con YERVOY.

Monitorear a los pacientes en busca de signos y síntomas de enterocolitis (tales como diarrea, dolor abdominal, moco o sangre en la materia fecal, con o sin fiebre) y de perforación intestinal (tales como signos peritoneales e íleo). En los pacientes sintomáticos, descartar etiologías infecciosas y considerar una evaluación endoscópica en caso de síntomas persistentes o graves. Se ha reportado infección/reactivación de citomegalovirus (CMV) en pacientes con colitis mediada por la respuesta inmune refractaria a los corticosteroides. En casos de colitis refractaria a los corticosteroides, considerar una repetición de las pruebas de detección de infecciones para descartar etiologías alternativas. En la colitis mediada por la respuesta inmune refractaria a los corticosteroides, se debe considerar la adición de un agente inmunosupresor alternativo a la terapia con corticosteroides, o el reemplazo de la terapia con corticosteroides, si se excluyen otras causas.

Discontinuar YERVOY permanentemente en pacientes con enterocolitis grave e iniciar corticosteroides sistémicos en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente. Una vez alcanzada la mejora hasta grado 1 o menor, iniciar una disminución gradual de los corticosteroides y continuarla durante al menos 1 mes. En los ensayos clínicos, la disminución rápida de corticosteroides dio por resultado la recurrencia o el empeoramiento de los síntomas de enterocolitis en algunos pacientes. Considerar la adición de un agente anti-TNF u otros agentes inmunosupresores para el manejo de la enterocolitis mediada por la respuesta inmunitaria que no responde a los corticosteroides sistémicos dentro de los 3 a 5 días o que recurre tras la mejora de los síntomas, si se excluyen otras causas.

Suspender la dosis de YERVOY en caso de enterocolitis moderada; administrar tratamiento antidiarreico y, si persiste durante más de 1 semana, iniciar corticosteroides sistémicos en una dosis de 0,5 mg/kg/día de prednisona o equivalente.

YERVOY como monoterapia
Melanoma metastásico

En los pacientes que recibieron YERVOY 3 mg/kg en el estudio MDX010- 20, hubo 34 casos (7%) de enterocolitis mediada por la respuesta inmunitaria en pacientes que fueron tratados con YERVOY. Estos casos fueron graves, con riesgo de muerte o mortales (diarrea con 7 o más deposiciones sobre el nivel basal, fiebre, íleo y signos peritoneales; grados 3 a 5). Asimismo, 28 pacientes (5%) que recibían tratamiento con YERVOY presentaron enterocolitis moderada (diarrea con hasta 6 deposiciones sobre el nivel basal, dolor

Acta No. 01 de 2023 Conjunta SEMNIMB-SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



abdominal, moco o sangre en las deposiciones; grado 2). Entre todos los pacientes que recibieron tratamiento con YERVOY (n=511), 5 (1%) pacientes desarrollaron perforación intestinal, 4 (0,8%) pacientes murieron a causa de complicaciones, y 26 (5%) pacientes fueron hospitalizados a causa de una enterocolitis grave.

La mediana del tiempo hasta el inicio de la enterocolitis de grado 3 a 5 fue de 1,7 meses (rango: 11 días a 3,1 meses) y para la enterocolitis de grado 2 fue de 1,4 meses (rango: 2 días a 4,3 meses).

Veintinueve pacientes (85%) con enterocolitis de grados 3 a 5 recibieron tratamiento con dosis altas de corticosteroides (≥ 40 mg de prednisona o un equivalente al día), con una dosis mediana de 80 mg/día de prednisona o un equivalente; la mediana de duración del tratamiento fue de 16 días (se extendió hasta 3,2 meses) y luego la administración de corticosteroides se redujo progresivamente. Entre los 28 pacientes con enterocolitis moderada, el 46% no recibió corticosteroides sistémicos, el 29% recibió tratamiento con < 40 mg de prednisona o una sustancia equivalente al día durante una mediana de duración de 1,2 meses, y el 25% de los pacientes fueron tratados con dosis altas de corticosteroides durante una mediana de tiempo de 10 días antes de reducir progresivamente la administración de corticosteroides. Se administró infliximab a 5 (8%) de los 62 pacientes que presentaron enterocolitis moderada, grave o con riesgo de muerte, mediada por la respuesta inmunitaria luego de una respuesta inadecuada a los corticosteroides.

De los 34 pacientes con enterocolitis de grados 3 a 5, el 74% resolvió en forma completa, el 3% presentó una mejoría a grado 2, y el 24% no presentó mejoría. Entre los 28 pacientes con enterocolitis de grado 2, el 79% presentó una mejoría completa, el 11% presentó una mejoría, y el 11% no presentó mejoría.

YERVOY 1 mg/kg administrado con nivolumab 3 mg/kg

Se produjo colitis mediada por la respuesta inmune en el 10% (52/547) de los pacientes con RCC. La mediana del tiempo hasta el inicio de la colitis mediada por la respuesta inmune fue de 1,7 meses (rango: 2 días a 19,2 meses) en pacientes con RCC.

La colitis mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente de YERVOY con nivolumab en el 3,5% de los pacientes con RCC y a la suspensión de YERVOY con nivolumab en el 4,2% [véase Posología/Dosis y Administración (2.3)]. Aproximadamente el 83% de los pacientes con colitis recibieron dosis altas de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 21 días (rango: 1 día a 27 meses). Aproximadamente el 23% de los pacientes con colitis mediada por la respuesta inmune requirieron que se agregara infliximab a las altas dosis de corticosteroides. Se produjo la resolución completa en el 89% de los pacientes. Dos pacientes con RCC tuvieron recurrencia de la colitis tras reiniciar nivolumab con YERVOY.

Acta No. 01 de 2023 Conjunta SEMNNIMB-SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



2. Hepatitis mediada por la respuesta inmunitaria

Se puede producir hepatitis mediada por la respuesta inmunitaria, incluidos casos mortales, con YERVOY.

Monitorear las pruebas de la función hepática (niveles de transaminasas hepáticas y bilirrubina) y evaluar a los pacientes para detectar signos y síntomas de hepatotoxicidad antes de cada dosis de YERVOY. En pacientes con hepatotoxicidad, descartar causas infecciosas o malignas y aumentar la frecuencia del monitoreo de las pruebas de la función hepática hasta su resolución.

Discontinuar YERVOY permanentemente en pacientes con hepatotoxicidad de grado 3 a 4, y administrar corticosteroides sistémicos en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente. Cuando las pruebas de la función hepática muestren una mejoría sostenida o el regreso a la condición basal, iniciar una disminución gradual de los corticosteroides y continuarla durante 1 mes. En todo el programa de desarrollo clínico de YERVOY, se ha administrado tratamiento con micofenolato a pacientes con hepatitis grave persistente a pesar de las altas dosis de corticosteroides. Suspender YERVOY en pacientes con hepatotoxicidad de grado 2.

YERVOY como monoterapia Melanoma metastásico

En los pacientes que recibieron YERVOY 3 mg/kg en el estudio MDX010- 20, 8 (2%) pacientes tratados con YERVOY presentaron una hepatotoxicidad grave, con riesgo de muerte o mortal (elevaciones de la AST o la ALT 5 veces superiores al límite superior normal o elevaciones en los niveles de bilirrubina total 3 veces superiores al límite superior normal; grados 3 a 5). El 0,2% de los pacientes que recibieron tratamiento con YERVOY presentaron una insuficiencia hepática mortal, y el 0,4% de los pacientes tuvieron que ser hospitalizados. Otros 13 pacientes (2,5%) presentaron una hepatotoxicidad moderada que se manifestó en anomalías en las pruebas de la función hepática (elevaciones de la AST o la ALT de más de 2,5 veces, aunque no más de 5, del límite superior normal, o una elevación de la bilirrubina total de más de 1,5 veces, aunque no más de 3, del límite superior normal; grado 2). No se confirmó patología subyacente en todos los pacientes, sin embargo, en algunos casos la biopsia confirmó la hepatitis mediada por la respuesta inmunitaria. No hubo una cantidad suficiente de pacientes cuya hepatitis haya sido confirmada mediante biopsia, a fin de caracterizar la evolución clínica de este evento.

Administración concurrente con vemurafenib

En un ensayo de hallazgo de dosis, se produjeron aumentos de grado 3 en las transaminasas, con o sin aumentos concomitantes de la bilirrubina total, en 6 de 10 pacientes que recibieron YERVOY (3 mg/kg) y vemurafenib (960 mg dos veces por día o 720 mg dos veces por día) en forma concurrente.

Acta No. 01 de 2023 Conjunta SEMNIMB-SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



YERVOY 1 mg/kg administrado con nivolumab 3 mg/kg

Se produjo hepatitis mediada por la respuesta inmune en el 7% (38/547) de los pacientes con RCC. La mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2 meses (rango: 14 días a 26,8 meses) en pacientes con RCC.

La hepatitis mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente de YERVOY con nivolumab en el 3,7% de los pacientes con RCC y a la suspensión de YERVOY con nivolumab en el 3,1% [véase Posología/Dosis y Administración (2.3)]. Aproximadamente el 92% de los pacientes con hepatitis requirieron dosis altas de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 1 mes (rango: 1 día a 4,0 meses). Aproximadamente el 19% de los pacientes con hepatitis mediada por la respuesta inmune requirieron que se agregara ácido micofenólico a las altas dosis de corticosteroides. Se produjo la resolución completa en el 87% de los pacientes sin recurrencia de la hepatitis tras reiniciar nivolumab con YERVOY.

3. Dermatitis/reacciones dérmicas adversas mediadas por la respuesta inmunitaria

Se puede producir dermatitis mediada por la respuesta inmunitaria, incluidos casos mortales, con YERVOY.

Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de dermatitis, tales como erupción cutánea y prurito. A menos que se haya identificado una etiología alternativa, los signos o síntomas de dermatitis deben considerarse mediados por la respuesta inmunitaria.

Discontinuar YERVOY permanentemente en pacientes con síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica o erupción cutánea complicada por ulceración dérmica de espesor total, o con manifestaciones necróticas, ampollosas o hemorrágicas. Administrar corticosteroides sistémicos en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente. Una vez controlada la dermatitis, se debe realizar una disminución gradual de los corticosteroides durante un período de al menos 1 mes. Suspender la dosis de YERVOY en pacientes con signos y síntomas moderados a graves.

En caso de dermatitis leve a moderada, tal como erupción cutánea y prurito localizados, tratar sintomáticamente. Administrar corticosteroides tópicos o sistémicos si no hay mejoría de los síntomas dentro de una semana.

YERVOY como monoterapia
Melanoma metastásico

En los pacientes que recibieron YERVOY 3 mg/kg en el estudio MDX010- 20, 13 (2,5%) pacientes tratados con YERVOY presentaron dermatitis grave, con riesgo de muerte o mortal mediada por la respuesta

Acta No. 01 de 2023 Conjunta SEMNIMB-SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



inmunitaria (ejemplo síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica o erupción cutánea complicada por úlceras dérmicas de espesor total, o manifestaciones necróticas, ampollosas o hemorrágicas; grados 3 a 5). Un (0,2%) paciente murió como consecuencia de una necrólisis epidérmica tóxica, y otro paciente debió ser hospitalizado a causa de una dermatitis grave. Sesenta y tres (12%) pacientes presentaron dermatitis moderada (grado 2).

La mediana del tiempo hasta el inicio de la dermatitis moderada, grave o con riesgo de muerte, mediada por la respuesta inmunitaria, fue de 22 días y se extendió hasta 4,0 meses a partir del inicio de la administración de YERVOY.

Siete (54%) pacientes tratados con YERVOY que presentaron dermatitis grave recibieron dosis altas de corticosteroides (mediana de la dosis de 60 mg de prednisona/día o equivalente) durante 3,4 meses, como máximo, seguido por la disminución gradual de la administración de corticosteroides. De estos 7 pacientes, 6 tuvieron una resolución completa; el tiempo hasta la mejoría completa fue de hasta 3,6 meses.

Entre estos 63 pacientes que presentaban dermatitis moderada, 25 (40%) recibieron tratamiento con corticosteroides sistémicos (mediana de 60 mg/día de prednisona o una sustancia equivalente) durante una mediana de 15 días; 7 (11%) pacientes recibieron tratamiento únicamente con corticosteroides tópicos, y 31 (49%) pacientes no recibieron ni corticosteroides sistémicos ni tópicos. Se informó que 44 (70%) pacientes que presentaron dermatitis moderada tuvieron una mejoría completa, 7 (11%) mejoraron y presentaron una intensidad leve (grado 1), y 12 (19%) no informaron mejorías.

YERVOY 1 mg/kg administrado con nivolumab 3 mg/kg

Se produjo erupción mediada por la respuesta inmune en el 16% (90/547) de los pacientes con RCC. La mediana del tiempo hasta el inicio fue de 1,5 meses (rango: 1 día a 20,9 meses) en los pacientes con RCC.

La erupción mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente o la suspensión de YERVOY con nivolumab en el 0,5% de los pacientes con RCC y a la suspensión de YERVOY con nivolumab en el 2,9% de los pacientes [véase Posología/Dosis y Administración (2.3)]. Aproximadamente el 19% de los pacientes con erupción recibieron dosis altas de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 25 días (rango: 1 día a 23.1 meses). Se produjo la resolución completa en el 64% de los pacientes. Se registró recurrencia de la erupción mediada por la respuesta inmune en aproximadamente el 3.6% de los pacientes que reiniciaron YERVOY con nivolumab.

Acta No. 01 de 2023 Conjunta SEMNNIMB-SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



4. Neuropatías mediadas por la respuesta inmunitaria

Se pueden producir neuropatías mediadas por la respuesta inmunitaria, incluidos casos mortales, con YERVOY.

Se debe controlar a los pacientes para detectar síntomas de neuropatía motora o sensorial, como debilidad unilateral o bilateral, alteraciones sensoriales o parestesia. Se debe discontinuar la administración de YERVOY en forma permanente en los pacientes que presentan neuropatía grave (que interfiere en sus actividades diarias), como síndromes parecidos al de Guillain-Barré. Se debe administrar un tratamiento, según corresponda, para la neuropatía grave. Debe considerarse comenzar a administrar corticosteroides sistémicos a una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente para el tratamiento de la neuropatía grave. Se debe interrumpir la dosis de YERVOY en los pacientes que presentan neuropatía moderada (que no interfiere en sus actividades diarias).

YERVOY como monoterapia
Melanoma metastásico

En los pacientes que recibieron YERVOY 3 mg/kg en el estudio MDX010- 20, se notificó 1 caso mortal de síndrome de Guillain-Barré y 1 caso de neuropatía motora periférica grave (grado 3). En todo el programa de desarrollo clínico de YERVOY, se ha reportado miastenia gravis y casos adicionales de síndrome de Guillain-Barré.

YERVOY 1 mg/kg administrado con nivolumab 3 mg/kg

Entre 547 pacientes con RCC, hubo 3 casos de parestesia/hipoestesia de Grado 3.

5. Endocrinopatías mediadas por la respuesta inmunitaria

Se pueden producir endocrinopatías mediadas por la respuesta inmunitaria, incluidos casos potencialmente mortales, con YERVOY.

Monitorear a los pacientes en busca de signos y síntomas clínicos de hipofisitis, insuficiencia suprarrenal (incluida crisis suprarrenal), e hiper- o hipotiroidismo. Los pacientes pueden presentar fatiga, cefalea, cambios en el estado mental, dolor abdominal, hábitos intestinales inusuales e hipotensión, o síntomas inespecíficos que pueden parecerse a otras causas, como metástasis cerebral o enfermedad subyacente. A menos que se haya identificado una etiología alternativa, los signos o síntomas de endocrinopatías deben considerarse mediados por la respuesta inmunitaria.

Monitorear las pruebas químicas clínicas, el nivel de hormona adrenocorticotrópica (ACTH) y las pruebas de la función tiroidea al inicio del tratamiento, antes de cada dosis y según lo clínicamente indicado sobre la base de los síntomas. En un número limitado de pacientes,

Acta No. 01 de 2023 Conjunta SEMNNIMB-SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



se diagnosticó hipofisitis por estudios por imágenes a través del agrandamiento de la glándula pituitaria.

Suspender la dosis de YERVOY en pacientes sintomáticos y considerar la consulta con un endocrinólogo. Iniciar corticosteroides sistémicos en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente, e iniciar una terapia de reemplazo hormonal apropiada [véase Posología/Dosis y Administración (2.3)].

YERVOY como monoterapia
Melanoma metastásico

En los pacientes que recibieron YERVOY 3 mg/kg en el estudio MDX010- 20, 9 (1,8%) pacientes tratados con YERVOY presentaron endocrinopatías graves o con riesgo de muerte mediadas por la respuesta inmunitaria (que requirieron hospitalización, tratamiento médico urgente o que interfirieron en sus actividades diarias; grados 3 a 4). Estos 9 pacientes presentaron hipopituitarismo, y algunos tuvieron algunas endocrinopatías concomitantes adicionales, como insuficiencia suprarrenal, hipogonadismo e hipotiroidismo. Seis de los nueve pacientes fueron hospitalizados a causa de endocrinopatías graves. Doce (2,3%) pacientes presentaron endocrinopatías moderadas (que requirieron reemplazo hormonal o tratamiento médico; grado 2). Estas

endocrinopatías incluyeron: hipotiroidismo, insuficiencia suprarrenal, hipopituitarismo y 1 caso de hipertiroidismo y 1 caso de síndrome de Cushing. La mediana del tiempo hasta el inicio de la endocrinopatía de moderada a grave mediada por la respuesta inmunitaria fue de 2,5 meses y se extendió hasta 4,4 meses después de haber comenzado el tratamiento con YERVOY.

De los 21 pacientes con endocrinopatía moderada o con riesgo de muerte, 17 pacientes necesitaron un tratamiento de reemplazo hormonal a largo plazo que incluyó, en la mayoría de los casos, hormonas suprarrenales (n=10) y hormonas tiroideas (n=13).

YERVOY 1 mg/kg administrado con nivolumab 3 mg/kg

Hipofisitis. Se produjo hipofisitis en el 4,6% (25/547) de los pacientes con RCC. La mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,8 meses (rango: 1,3 meses a 7,3 meses) en pacientes con RCC.

La hipofisitis condujo a la discontinuación permanente o a la suspensión de YERVOY con nivolumab en el 1,3% de los pacientes con RCC [véase Posología/Dosis y Administración (2.3)]. Aproximadamente el 72% de los pacientes con hipofisitis recibieron terapia de reemplazo hormonal, y el 60% recibió altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 10 días (rango: 1 día a 1,6 meses).

Acta No. 01 de 2023 Conjunta SEMNIMB-SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Insuficiencia adrenal. Se produjo insuficiencia adrenal en el 7% (41/547) de los pacientes con RCC. La mediana del tiempo hasta el inicio fue de 3,4 meses (rango: 2,0 meses a 22,3 meses) en pacientes con RCC.

La insuficiencia adrenal condujo a la discontinuación permanente de YERVOY con nivolumab en el 1,3% de los pacientes con RCC y a la suspensión de YERVOY con nivolumab en el 2,0% [véase Posología/Dosis y Administración (2.3)]. Aproximadamente el 93% de los pacientes con insuficiencia adrenal recibieron terapia de reemplazo hormonal, y el 18% recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 12 días (rango: 2 días a 5,6 meses).

Hipotiroidismo e hipertiroidismo. Se produjo hipotiroidismo o tiroiditis que causó hipotiroidismo en el 22% (119/547) de los pacientes con RCC. La mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,2 meses (rango: 1 día a 21,4 meses) en pacientes con RCC. Aproximadamente el 76% de los pacientes con hipotiroidismo o tiroiditis recibieron levotiroxina. Se produjo la resolución en el 31% de los pacientes.

Se produjo hipertiroidismo en el 12% (66/547) de los pacientes con RCC. La mediana del tiempo hasta el inicio fue de 1,4 meses (rango: 6 días a 14,2 meses) en pacientes con RCC. Aproximadamente el 14% de los pacientes con hipertiroidismo recibieron metimazol y el 3% recibieron carbimazol. Se produjo la resolución en 85% de los pacientes.

Diabetes mellitus Tipo 1. Se produjo diabetes en el 2,7% (15/547) de los pacientes con RCC. La mediana del tiempo hasta el inicio fue de 3,2 meses (rango: 19 días a 16,8 meses). Tanto YERVOY como nivolumab se suspendieron en el 33% de los pacientes, y ambos se discontinuaron permanentemente en el 20% de los pacientes que desarrollaron diabetes.

6. Neumonitis mediada por la respuesta inmunitaria

Se puede producir neumonitis mediada por la respuesta inmunitaria, incluidos casos mortales, con nivolumab combinado con YERVOY. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de neumonitis a través de imágenes radiográficas. Administrar corticosteroides en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona para la neumonitis moderada (grado 2) o más grave (grado 3-4), seguida de la disminución gradual de los corticosteroides. Suspender la administración de YERVOY en pacientes con signos y síntomas moderados a graves. Discontinuar permanentemente YERVOY en caso de neumonitis potencialmente mortal (grado 4).

YERVOY 1 mg/kg administrado con nivolumab 3 mg/kg

Acta No. 01 de 2023 Conjunta SEMNIMB-SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Se produjo neumonitis mediada por la respuesta inmune en el 4,4% (24/547) de los pacientes con RCC. La mediana del tiempo hasta el inicio de la neumonitis mediada por la respuesta inmune fue de 2,6 meses (rango: 8 días a 9,2 meses) en pacientes con RCC.

La neumonitis mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente de YERVOY con nivolumab en el 2,0% de los pacientes con RCC y la suspensión de YERVOY con nivolumab en el 1,6% [véase Posología/Dosis y Administración (2.3)]. Aproximadamente el 92% de los pacientes recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de duración de 19 días (rango: 4 días a 3,2 meses). Aproximadamente el 8% requirió que se agregara infliximab a las altas dosis de corticosteroides. Se produjo la resolución completa de la neumonitis en el 79% de los pacientes, sin recurrencia de la neumonitis después del reinicio de YERVOY con nivolumab.

7. Nefritis y disfunción renal mediadas por la respuesta inmunitaria Se puede producir nefritis mediada por la respuesta inmunitaria con nivolumab combinado con YERVOY. Monitorear a los pacientes para detectar niveles elevados de creatinina sérica antes y periódicamente durante el tratamiento. Administrar corticosteroides en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona, seguida de la disminución gradual de los corticosteroides en caso de una elevación de creatinina sérica potencialmente mortal (grado 4). Administrar corticosteroides en una dosis de 0,5 a 1 mg/kg/día de equivalentes de prednisona para aumentos de creatinina sérica moderados (grado 2) o graves (grado 3); si el cuadro empeora o no mejora, aumentar la dosis de corticosteroides a 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona. Suspender la administración de YERVOY en pacientes con signos y síntomas moderados a severos. Discontinuar permanentemente YERVOY en caso de un aumento de creatinina sérica potencialmente mortal (grado 4).

YERVOY 1 mg/kg administrado con nivolumab 3 mg/kg

Se produjo nefritis y disfunción renal mediadas por la respuesta inmune en el 4,6% (25/547) de los pacientes con RCC. La mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,5 meses (rango: 1 día a 13,2 meses).

La nefritis y la disfunción renal mediadas por la respuesta inmune condujeron a la discontinuación permanente de YERVOY con nivolumab en el 1,1% de los pacientes con RCC y a la suspensión de nivolumab con YERVOY en el 2,7% de los pacientes con RCC [véase Posología/Dosis y Administración (2.3)]. Aproximadamente el 76% de los pacientes con nefritis y disfunción renal mediadas por la respuesta inmune recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 15 días (rango: 1 día a 5,9 meses). Se produjo la resolución completa en el 64% de los pacientes. Un paciente tuvo recurrencia de nefritis o disfunción renal luego del reinicio de YERVOY con nivolumab.

Acta No. 01 de 2023 Conjunta SEMNIMB-SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



8. Encefalitis mediada por la respuesta inmunitaria

Se puede producir encefalitis mediada por la respuesta inmune con YERVOY. La evaluación de los pacientes con síntomas neurológicos puede incluir, sin limitaciones, la consulta con un neurólogo, una imagen por resonancia magnética (IRM, por sus siglas en inglés) cerebral y una punción lumbar.

Suspender YERVOY en pacientes con signos o síntomas neurológicos moderados a graves de inicio reciente, y evaluarlos para descartar enfermedades infecciosas u otras causas de deterioro neurológico moderado a severo. Si se descartan otras etiologías, administrar corticosteroides en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona en pacientes con encefalitis mediada por la respuesta inmunitaria, seguidos de la disminución gradual de los corticosteroides. Discontinuar permanentemente YERVOY por encefalitis mediada por la respuesta inmunitaria.

YERVOY 1 mg/kg administrado con nivolumab 3 mg/kg

Se produjo encefalitis mediada por la respuesta inmunitaria en un paciente (0,2%) con RCC después de aproximadamente 4 meses de exposición.

8. Reacciones a la infusión

Se pueden producir reacciones graves a la infusión con nivolumab combinado con YERVOY. Discontinuar YERVOY en pacientes con reacciones a la infusión graves o potencialmente mortales. Interrumpir o reducir la velocidad de infusión en pacientes con reacciones a la infusión leves o moderadas [véase Posología/Dosis y Administración (2.3)].

YERVOY 1 mg/kg administrado con nivolumab 3 mg/kg

Se produjeron reacciones relacionadas con la infusión en el 5,1% (28/547) de los pacientes con RCC.

10. Otras reacciones adversas mediadas por la respuesta inmunitaria

YERVOY como monoterapia

Discontinuar YERVOY permanentemente en caso de reacciones adversas mediadas por la respuesta inmunitaria clínicamente significativas o graves. Iniciar corticosteroides sistémicos en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente en caso de reacciones adversas mediadas por la respuesta inmunitaria que sean graves.

Monitorear a los pacientes para detectar signos o síntomas de toxicidad ocular, que pueden incluir visión borrosa y disminución de la agudeza visual. La toxicidad ocular mediada por la respuesta inmunitaria puede asociarse con desprendimiento de retina o pérdida

Acta No. 01 de 2023 Conjunta SEMNIMB-SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



permanente de la visión. Administrar corticosteroides en gotas oculares a pacientes que desarrollan uveítis, iritis o episcleritis. Discontinuar YERVOY permanentemente en caso de enfermedad ocular mediada por la respuesta inmunitaria que no responde a la terapia inmunosupresora local [véase Posología/Dosis y Administración (2.3)]. En el caso de que la uveítis ocurriera junto con otras reacciones adversas inmunomediadas, considere un síndrome tipo Vogt-Koyanagi-Harada, que se ha observado en pacientes que reciben YERVOY y pueden requerir tratamiento con esteroides sistémicos para reducir el riesgo de pérdida permanente de la visión.

Se puede producir enfermedad de injerto versus huésped (GVHD) grave o mortal en pacientes que reciben un anticuerpo bloqueador del receptor CTLA-4 antes o después del trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (HSCT). Seguir de cerca a los pacientes en busca de evidencia de GVHD e intervenir rápidamente [véase Experiencia Posterior a la Comercialización del Producto (6.2)]. Considerar el beneficio en función de los riesgos del tratamiento con un anticuerpo bloqueador del receptor CTLA-4 después de un HSCT alogénico.

Melanoma metastásico

En el estudio MDX010-20, se observaron las siguientes reacciones adversas mediadas por la respuesta inmunitaria clínicamente significativas en menos del 1% de los pacientes tratados con YERVOY: citopenias, nefritis, neumonitis, meningitis, pericarditis, uveítis e iritis.

Otra experiencia clínica

En los 21 ensayos de rango de dosis en los que se administró YERVOY en dosis de 0,1 a 20 mg/kg (n=2478), también se informaron las siguientes reacciones adversas probablemente mediadas por la respuesta inmunitaria con menos del 1% de incidencia a menos que se especifique lo contrario: angiopatía, arteritis temporal, vasculitis, polimialgia reumática, conjuntivitis, blefaritis, episcleritis, escleritis, iritis, vasculitis leucocitoclástica, eritema multiforme, psoriasis, artritis, tiroiditis autoinmunitaria, hipoacusia neurosensorial, neuropatía central autoinmune (encefalitis), miositis, polimiositis, miositis ocular, citopenias (2,5%), y nefritis.

YERVOY 1 mg/kg administrado con nivolumab 3 mg/kg

YERVOY puede causar otras reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune clínicamente significativas y potencialmente mortales. Las reacciones adversas mediadas por la respuesta inmunitaria pueden ocurrir después de la discontinuación del tratamiento con YERVOY. En caso de cualquier sospecha de una reacción adversa mediada por la respuesta inmunitaria, descartar otras causas. En función de la gravedad de la reacción adversa, discontinuar permanentemente o suspender YERVOY, administrar altas dosis de

Acta No. 01 de 2023 Conjunta SEMNNIMB-SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



corticosteroides y, si corresponde, iniciar terapia de reemplazo hormonal. Luego de una mejora a grado 1 o menor, iniciar una disminución gradual de los corticosteroides y continuarla durante al menos 1 mes. Considerar reiniciar YERVOY después de finalizar la disminución gradual de los corticosteroides en función de la gravedad del evento.

En los ensayos clínicos de YERVOY administrado con nivolumab o en los ensayos de nivolumab administrado como monoterapia, se produjeron las siguientes reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune clínicamente significativas, algunas con desenlace mortal, en menos del 1,0% de los pacientes: miocarditis, rabdomiólisis, miositis, uveítis, iritis, pancreatitis, parálisis facial y del nervio abducente, desmielinización, polimialgia reumática, neuropatía autoinmune, síndrome de Guillain- Barré, hipopituitarismo, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, gastritis, duodenitis, sarcoidosis, linfadenitis necrotizante histiocítica (linfadenitis de Kikuchi), disfunción motriz, vasculitis, anemia aplásica, pericarditis, síndrome miasténico, y rechazo de trasplante de órgano sólido.

11. Toxicidad Embrio-Fetal

En función de su mecanismo de acción y de los datos obtenidos en estudios en animales, YERVOY puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. En estudios de reproducción animal, la administración de ipilimumab a monos cynomolgus desde el inicio de la organogénesis hasta el parto causó una mayor incidencia de abortos, mortinatos, partos prematuros (con un correspondiente menor peso al nacer), y mayor incidencia de mortalidad infantil de manera relacionada con la dosis. Es probable que los efectos de ipilimumab sean mayores durante el segundo y el tercer trimestre del embarazo. Advertir a las mujeres embarazadas sobre el potencial riesgo para el feto. Aconsejar a las mujeres en edad fértil que usen un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con un régimen que contenga YERVOY y durante 3 meses después de la última dosis de YERVOY [véase Uso en Poblaciones Específicas (8.1, 8.3)].

12. Riesgos asociados a la administración combinada con nivolumab

Cuando YERVOY se administra en combinación con nivolumab, remítase a la información de prescripción para nivolumab a fin de obtener información adicional sobre riesgos que se aplica al uso combinado.

Se puede producir: neumonitis, nefritis, encefalitis, reacciones a la infusión La incidencia y la gravedad de la neumonitis mediada por la respuesta inmune en pacientes con NSCLC metastásico o recurrentes tratados con nivolumab 360 mg cada 3 semanas en combinación con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas y 2 ciclos de quimioterapia con doblete de platino fueron comparables con el tratamiento con nivolumab en combinación con ipilimumab.

Acta No. 01 de 2023 Conjunta SEMNNIMB-SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



13.

Yervoy® puede producir reacciones adversas inmunomediadas severas y fatales, debido a la activación y proliferación de células T. Estas reacciones inmunomediadas pueden comprometer cualquier sistema orgánico; sin embargo, las reacciones adversas inmunomediadas más comunes son: enterocolitis / colitis, hepatitis, dermatitis/reacciones dérmicas (incluyendo necrólisis epidérmica tóxica), neuropatías, endocrinopatías y otras reacciones adversas mediadas por la respuesta inmunitaria, incluidas las manifestaciones oculares. En el caso que la uveítis ocurriera junto con otras reacciones adversas inmunomediadas, considere un síndrome tipo VogtKoyanagi-Harada, que se ha observado en pacientes que reciben Yervoy® y pueden requerir tratamiento con esteroides sistémicos para reducir el riesgo de pérdida permanente de la visión.

La mayoría de estas reacciones inmuno-mediadas se manifestaron inicialmente durante el tratamiento; sin embargo, una minoría ocurrió semanas a meses después de discontinuar Yervoy®. Descontinúe Yervoy® permanentemente e inicie tratamiento con corticosteroides sistémicos a dosis alta para las reacciones inmunomediadas severas.

Algunos de estos problemas pueden ocurrir con mayor frecuencia cuando se usa Yervoy® en combinación con nivolumab.

En función de su mecanismo de acción y de los datos obtenidos en estudios en animales, Yervoy® puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada.

Reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas se analizan en mayor detalle en otras secciones del prospecto.

- Enterocolitis/colitis mediada por la respuesta inmunitaria
- Hepatitis mediada por la respuesta inmunitaria
- Dermatitis/reacciones dérmicas adversas mediadas por la respuesta inmunitaria
- Neuropatías mediadas por la respuesta inmunitaria
- Endocrinopatías mediadas por la respuesta inmunitaria
- Neumonitis mediada por la respuesta inmunitaria
- Nefritis y disfunción renal mediadas por la respuesta inmunitaria
- Encefalitis mediada por la respuesta inmunitaria
- Reacciones a la infusión
- Otras reacciones adversas mediadas por la respuesta inmunitaria
- Toxicidad embrio-fetal

Acta No. 01 de 2023 Conjunta SEMNIMB-SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En los pacientes que recibieron YERVOY 3 mg/kg por melanoma irresecable o metastásico en el estudio MDX010-20, el 15% de los pacientes que recibieron monoterapia y el 12% de los pacientes tratados en combinación con la vacuna peptídica gp100 experimentaron reacciones mediadas por la respuesta inmunitaria de grado 3 a 5.

Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 5\%$) que se presentaron en los pacientes que recibieron 3 mg/kg de Yervoy® fueron: fatiga, diarrea, prurito, erupción cutánea, y colitis.

Las reacciones adversas más comunes (reportadas en al menos el 20% de los pacientes tratados con nivolumab más Yervoy®) fueron fatiga, erupción cutánea, diarrea, dolor musculoesquelético, prurito, náuseas, tos, pirexia, artralgia y disminución del apetito.

Las reacciones adversas serias más frecuentes que se presentaron en los pacientes fueron neumonía, diarrea, neutropenia febril, anemia, lesión renal aguda, dolor musculoesquelético, disnea, neumonitis, e insuficiencia respiratoria. Se produjeron reacciones adversas mortales que incluyeron toxicidad hepática, insuficiencia renal aguda, septicemia, neumonitis, diarrea con hipopotasemia, y hemoptisis masiva en el contexto de trombocitopenia. Las reacciones adversas más comunes que llevaron a la discontinuación de la terapia fueron fatiga, dolor musculoesquelético, náuseas, diarrea, erupción cutánea, disminución del apetito, constipación y prurito.

1 Experiencia en estudios clínicos

Dado que los estudios clínicos se llevan a cabo en condiciones muy diferentes, los índices de reacciones adversas observados no pueden compararse en forma directa con los índices de otros estudios clínicos ni con la experiencia obtenida con tratamientos de la misma clase, y pueden no reflejar los índices observados en la práctica clínica.

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a YERVOY 3 mg/kg como monoterapia en el estudio MDX010-20, un estudio aleatorizado realizado en pacientes con melanoma irresecable o metastásico; y a YERVOY 1 mg/kg, administrado en combinación con nivolumab, en un estudio clínico: CHECKMATE-214, un estudio aleatorizado realizado en pacientes con carcinoma de células renales avanzado no tratado previamente.

Se evaluaron reacciones adversas clínicamente significativas en un total de 643 pacientes tratados en el estudio MDX010-20 y en 21 ensayos de rango de dosis (n=2478) en los que se administró YERVOY en dosis de 0,1 a 20 mg/kg

Melanoma irresecable o metastásico

La seguridad de YERVOY se evaluó en el estudio MDX010-20, un ensayo clínico aleatorizado, a doble ciego, en el que 643 pacientes con melanoma irresecable o metastásico previamente tratados recibieron YERVOY 3 mg/kg por 4 dosis administradas por infusión intravenosa como agente único (n=131), YERVOY con una vacuna peptídica

Acta No. 01 de 2023 Conjunta SEMNIMB-SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



gp100 experimental (gp100) (n=380) o una vacuna peptídica gp100 como agente único (n=132) [véase Estudios Clínicos (13.1)]. Los pacientes del ensayo recibieron una mediana de 4 dosis (rango: 1 a 4 dosis).

El estudio MDX010-20 excluyó a los pacientes con enfermedad autoinmune activa o a los que recibieron inmunosupresión sistémica para el trasplante de órganos.

Las características de la población de estudio fueron las siguientes: mediana de edad 57 años (rango: 19 a 90), 59% varones, 94% de raza blanca, y estado funcional ECOG basal 0 (56%).

Se discontinuó la administración de YERVOY a causa de las reacciones adversas en el 10% de los pacientes.

La Tabla 2 incluye determinadas reacciones adversas observadas en el estudio MDX010-20, que se presentaron en, al menos, el 5% de los pacientes en los grupos que recibían YERVOY y que registraron un aumento de, al menos, el 5% en su incidencia en comparación con el grupo de control que recibía gp100, para los eventos de todos los grados, y un aumento en la incidencia de, al menos, el 1% con respecto al grupo de control para los eventos de grados 3 a 5.

Acta No. 01 de 2023 Conjunta SEMNIMB-SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Tabla 2: Determinadas reacciones adversas observadas en el estudio MDX010-20

	Porcentaje (%) de pacientes ^a					
	YERVOY 3 mg/kg n=131		YERVOY 3 mg/kg + gp100 n=380		gp100 n=132	
Clasificación por sistema y órgano/término preferente	Cualquier grado	Grados 3 a 5	Cualquier grado	Grados 3 a 5	Cualquier grado	Grados 3 a 5
Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración						
Fatiga	41	7	34	5	31	3
Trastornos gastrointestinales						
Diarrea	32	5	37	4	20	1
Colitis	8	5	5	3	2	0
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo						
Prurito	31	0	21	<1	11	0
Erupción cutánea	29	2	25	2	8	0

^a Los índices de incidencia presentados en esta tabla se basan en los informes de eventos adversos, independientemente de la causalidad.

La Tabla 3 incluye la incidencia por paciente de reacciones adversas graves, con riesgo de muerte o mortales mediadas por la respuesta inmunitaria obtenida a partir del estudio MDX010-20.

Folio: Nota: En el expediente actualmente aprobado del producto reposan todas las publicaciones científicas relevantes sobre el uso de ipilimumab en melanoma metastásico o no resecable, Carcinoma avanzado de células renales y cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico o recurrente.

Otra experiencia clínica

En los estudios clínicos en los que se utilizaron dosis de YERVOY de entre 0,3 a 10 mg/kg, también se informaron las siguientes reacciones adversas (incidencia menor del 1%, a menos que se especifique lo contrario): urticaria (2%), úlcera del intestino grueso, esofagitis, síndrome disneico agudo, insuficiencia renal y reacción a la infusión.

Acta No. 01 de 2023 Conjunta SEMNNIMB-SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Carcinoma de células renales no tratado previamente

La seguridad de nivolumab 3 mg/kg, administrado con YERVOY 1 mg/kg, se evaluó en el CHECKMATE-214, un estudio aleatorizado, abierto, en el cual 1082 pacientes con RCC avanzado no tratado previamente recibieron nivolumab 3 mg/kg en combinación con YERVOY 1 mg/kg cada 3 semanas por 4 dosis, seguidas de nivolumab como monoterapia en la dosis de 3 mg/kg (n=547) cada 2 semanas o sunitinib administrado por vía oral a razón de 50 mg por día durante 4 semanas y 2 semanas de descanso, cada ciclo (n=535) [véase Estudios Clínicos (13.2)]. La mediana de la duración del tratamiento fue de 7,9 meses (rango: 1 día a 21,4+ meses) en pacientes tratados con nivolumab más YERVOY, y de 7,8 meses (rango: 1 día a 20,2+ meses) en pacientes tratados con sunitinib. En este estudio, el 57% de los pacientes de la rama de nivolumab más YERVOY estuvieron expuestos al tratamiento durante más de 6 meses, y el 38% de los pacientes estuvieron expuestos al tratamiento durante más de 1 año.

La terapia del estudio fue discontinuada por reacciones adversas en el 31% de los pacientes tratados con nivolumab más YERVOY y en el 21% de los pacientes tratados con sunitinib. El 54% de los pacientes que recibieron nivolumab más YERVOY y el 43% de los pacientes que recibieron sunitinib tuvieron un retraso del fármaco por una reacción adversa. En el grupo de sunitinib, el 53% de los pacientes requirió una reducción de la dosis; no se permitieron reducciones de dosis en el grupo de tratamiento con nivolumab más YERVOY. Se produjeron reacciones adversas serias en el 59% de los pacientes que recibieron nivolumab más YERVOY y en el 43% de los pacientes que recibieron sunitinib. Las reacciones adversas serias más frecuentes reportadas en al menos 2% de los pacientes tratados con nivolumab más YERVOY fueron diarrea, fiebre, neumonía, neumonitis, hipofisitis, lesión renal aguda, disnea, insuficiencia suprarrenal y colitis; en pacientes tratados con sunitinib, fueron neumonía, derrame pleural y disnea.

Las reacciones adversas más frecuentes (reportadas en al menos el 20% de los pacientes tratados con nivolumab más YERVOY) fueron fatiga, erupción, diarrea, dolor musculoesquelético, prurito, náuseas, tos, fiebre, artralgia, vómitos, disnea y disminución del apetito. La Tabla 4 resume las reacciones adversas que ocurrieron en más del 15% de los pacientes tratados con nivolumab más YERVOY.

Las anormalidades de laboratorio más comunes que empeoraron en comparación con el valor basal en $\geq 30\%$ de los pacientes tratados con nivolumab más YERVOY incluyen aumento de lipasa, anemia, aumento de creatinina, aumento de ALT, aumento de AST, hiponatremia, aumento de amilasa y linfopenia. La Tabla 5 resume las anormalidades de laboratorio que ocurrieron en más del 15% de los pacientes tratados con nivolumab más YERVOY.

- Experiencia posterior a la comercialización del producto

Acta No. 01 de 2023 Conjunta SEMNIMB-SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Las siguientes reacciones adversas se han identificado durante el uso de YERVOY posterior a su aprobación. Dado que estas reacciones son reportadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera confiable su frecuencia ni establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Trastornos de la sangre y el sistema linfático: linfocitosis hemofagocítica (HLH)

Trastornos del sistema inmune: enfermedad de injerto versus huésped, rechazo de trasplante de órgano sólido

Trastornos dérmicos y del tejido subcutáneo: Reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome DRESS).

- Inmunogenicidad

Al igual que con todas las proteínas terapéuticas, existe la posibilidad de inmunogenicidad. La detección de la formación de anticuerpos depende en gran medida de la sensibilidad y especificidad del ensayo. Además, la incidencia observada de positividad de anticuerpos (incluidos los anticuerpos neutralizantes) en un ensayo puede estar influenciada por varios factores, que incluyen la metodología del ensayo, la manipulación de la muestra, el momento de recolección de la muestra, los medicamentos concomitantes y la enfermedad subyacente. Por estas razones, la comparación de la incidencia de anticuerpos contra ipilimumab en los estudios descritos a continuación con la incidencia de anticuerpos en otros estudios o contra otros productos puede ser engañosa.

Once (1,1%) de 1024 pacientes evaluables con melanoma irresecable o metastásico tuvieron un resultado positivo en un ensayo de electroquimioluminiscencia (ECL) para anticuerpos de unión emergentes del tratamiento contra el ipilimumab (TE-ADA). Este ensayo presentó limitaciones sustanciales para detectar los anticuerpos contra el ipilimumab en presencia del ipilimumab.

Ningún paciente obtuvo un resultado positivo para anticuerpos neutralizantes. No se produjeron reacciones relacionadas con la infusión en pacientes con resultado positivo para TE-ADA.

De los pacientes que fueron tratados con ipilimumab y nivolumab y que fueron evaluables en cuanto a la presencia de anticuerpos anti- ipilimumab, la incidencia de anticuerpos anti-ipilimumab fue del 6,3%, y no hubo pacientes con anticuerpos neutralizantes contra ipilimumab con nivolumab 3 mg/kg seguido de ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas. No hubo evidencia de una mayor incidencia de reacciones a la infusión en presencia de anticuerpos anti-ipilimumab. De los pacientes evaluables en cuanto a la presencia de anticuerpos anti-nivolumab, la incidencia de anticuerpos anti-nivolumab fue del 26,0% y la incidencia de anticuerpos neutralizantes contra nivolumab fue del 0,5% con nivolumab 3

Acta No. 01 de 2023 Conjunta SEMNNIMB-SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



mg/kg seguido de ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas seguido de ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas

Interacciones

No se han realizado estudios formales de interacción medicamentosa con YERVOY

Vía de administración (acorde al estándar de datos): intravenosa

Dosificación y grupo etario:

1. Dosis recomendada para el melanoma metastásico o no resecable Monoterapia

La dosis recomendada de YERVOY, administrado como monoterapia, es 3 mg/kg administrados en forma intravenosa (IV) durante 90 minutos, cada 3 semanas, por un máximo de 4 dosis. En caso de toxicidad, las dosis se pueden demorar, pero todo el tratamiento debe administrarse dentro de las 16 semanas luego de la primera dosis.

Combinación

La dosis recomendada de YERVOY, administrado en combinación con nivolumab es la siguiente: Administrar nivolumab 1 mg/kg en forma de infusión intravenosa durante 60 minutos, seguido de YERVOY 3 mg/kg administrado como infusión intravenosa durante 90 minutos el mismo día, cada 3 semanas por 4 dosis. La dosis subsiguiente como monoterapia recomendada de nivolumab, es de 3 mg/kg en forma de infusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas, hasta la aparición de progresión de la enfermedad o de una toxicidad inaceptable. Leer la Información Completa sobre Prescripción para nivolumab antes de iniciar tratamiento.

Nivolumab 360 mg administrado como infusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas, YERVOY 1 mg/kg administrado como infusión intravenosa durante 30 minutos cada 6 semanas y quimioterapia con doblete de platino según histología cada 3 semanas durante 2 ciclos. Nivolumab en combinación con YERVOY se administra hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o hasta 2 años en pacientes sin progresión de la enfermedad.

2. Dosis recomendada para el RCC

La dosis recomendada de YERVOY en combinación con nivolumab es nivolumab 3 mg/kg administrado como infusión intravenosa durante 60 minutos, seguido de YERVOY 1 mg/kg administrado como infusión intravenosa durante 30 minutos el mismo día, cada 3 semanas por 4 dosis [véase Estudios Clínicos (13.2)]. Después de completar 4 dosis de la combinación, administrar nivolumab como monoterapia a 3 mg/kg cada 2 semanas,

Acta No. 01 de 2023 Conjunta SEMNIMB-SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



administrado como infusión intravenosa durante 60 minutos hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable. Consulte la Información Completa sobre Prescripción de nivolumab antes de iniciar tratamiento.

3. Dosis recomendada de YERVOY para el tratamiento en primera línea del cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico o recurrente:

Nivolumab 360 mg administrado como infusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas, YERVOY 1 mg/kg administrado como infusión intravenosa durante 30 minutos cada 6 semanas y quimioterapia con doblete de platino según histología cada 3 semanas durante 2 ciclos. Nivolumab en combinación con YERVOY se administra hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o hasta 2 años en pacientes sin progresión de la enfermedad.

4. Modificaciones de dosis recomendadas

Las recomendaciones para las modificaciones de dosis de YERVOY se proporcionan en la Tabla 1. Cuando YERVOY se administra en combinación con nivolumab, si se suspende YERVOY, también se debe suspender nivolumab. Consulte la Información sobre Prescripción de nivolumab para obtener las modificaciones de dosis recomendadas. Interrumpir o reducir la velocidad de infusión en pacientes con reacciones a la infusión leves o moderadas. Discontinuar la infusión en pacientes con reacciones a la infusión graves o potencialmente mortales.

Acta No. 01 de 2023 Conjunta SEMNNIMB-SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Tabla 1: Modificaciones de tratamiento recomendadas para reacciones adversas mediadas por la respuesta inmunitaria de YERVOY

Sistema u órgano/blanco	Reacción adversa (CTCAE v4)	Modificación del tratamiento
Endocrino	Endocrinopatía sintomática	Suspender YERVOY. Reiniciar YERVOY en pacientes con resolución completa o parcial de las reacciones adversas (grado 0 a 1) y que estén recibiendo menos de 7,5 mg de prednisona o equivalente por día.
	- Reacciones sintomáticas que duran 6 semanas o más. - Incapacidad para reducir la dosis de corticosteroides a 7,5 mg de prednisona o equivalente por día.	Discontinuar YERVOY permanentemente.
Oftalmológico	Reacciones de grado 2 a 4 - que no mejoran a grado 1 dentro de las 2 semanas mientras reciben terapia tópica, o - que requieren tratamiento sistémico	Discontinuar YERVOY permanentemente.
Todos los demás	Grado 2	Suspender YERVOY. Reiniciar YERVOY en pacientes con resolución completa o parcial de las reacciones adversas (grado 0 a 1) y que estén recibiendo menos de 7,5 mg de prednisona o equivalente por día.
	- Reacciones de grado 2 que duran 6 semanas o más. - Incapacidad para reducir la dosis de corticosteroides a 7,5 mg de prednisona o equivalente por día. - Grado 3 ó 4.	Discontinuar YERVOY permanentemente.

5. Preparación y administración

- No agitar el producto.
- Verificar visualmente que no haya partículas ni decoloración en los productos farmacológicos parenterales antes de la administración.

Desechar el vial si la solución está turbia, presenta una decoloración pronunciada (el color de la solución puede ser amarillo pálido) o si presenta partículas extrañas que no sean transparentes o blancas, o partículas amorfas.

Preparación de la solución

Acta No. 01 de 2023 Conjunta SEMNIMB-SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Dejar reposar los viales a temperatura ambiente durante, aproximadamente, 5 minutos antes de preparar la infusión.
- Extraer el volumen necesario de YERVOY y colocarlo en una bolsa para infusión intravenosa.
- Diluir con cloruro de sodio para inyección al 0,9% o dextrosa al 5% para inyección, a fin de preparar una solución diluida con una concentración final que oscile entre 1 mg/mL a 2 mg/mL. Mezclar la solución diluida por inversión suave.
- Almacenar la solución diluida durante no más de 24 horas bajo refrigeración (2°C a 8°C) o a una temperatura entre 20°C a 25°C.
- Descartar la porción de solución no utilizada. Descartar los viales parcialmente usados o vacíos de YERVOY.

Instrucciones de administración

- No mezclar YERVOY con otros medicamentos ni administrarlo como infusión junto con otros medicamentos.
- Limpiar la vía intravenosa con cloruro de sodio para inyección al 0,9% o dextrosa para inyección al 5%, después de cada dosis.
- Administrar la solución diluida durante 90 minutos a través de una vía intravenosa que contenga un filtro en línea estéril, no pirogénico, con baja unión a proteínas.

Cuando se administra en combinación con nivolumab, primero infundir nivolumab seguido de YERVOY el mismo día. Usar bolsas de infusión y filtros separados para cada infusión.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica

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

Acta No. 01 de 2023 Conjunta SEMNNIMB-SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad, los cuales serán especificados en el acto administrativo.

El interesado debe allegar un documento con información para prescribir y otro documento con inserto para pacientes, siguiendo los lineamientos dados por el INVIMA en el numeral 6. LINEAMIENTOS PARA LA ELABORACIÓN Y ARMONIZACIÓN DE INSERTOS/IPP de la “GUIA PARA LA PRESENTACIÓN DE MODIFICACIONES AL REGISTRO SANITARIO PARA LA DIRECCIÓN DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS”- Código: ASS-RSA-GU044 y en armonía con la información conocida para el principio activo.

Siendo las 4:00 pm del día 31 de marzo de 2023, se da por terminada la sesión. Se firma por los que en ella intervinieron:

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ
Miembro SEMNNIMB-SEM

MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO
Miembro SEMNNIMB-SEM

MARIO FRANCISCO GUERRERO
Miembro SEMNNIMB-SEM

FABIO ANCIZAR ARISTIZÁBAL
Miembro SEMNNIMB

JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ
Miembro SEMNNIMB-SEM

KERVIS ASID RODRÍGUEZ V.
Miembro SEMNNIMB

KENNY CRISTIAN DÍAZ BAYONA
Miembro SEMNNIMB

JENNY PATRICIA CLAVIJO ROJAS
Miembro SEMNNIMB-SEM

JOSÉ JULIÁN LÓPEZ GUTIÉRREZ
Miembro SEMNNIMB-SEM

MANUEL JAVIER TORRES SÁNCHEZ
Miembro SEMNNIMB

Acta No. 01 de 2023 Conjunta SEMNNIMB-SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



ANDREY FORERO ESPINOSA
Miembro SEMNNIMB

WILLIAM SAZA LONDOÑO
Miembro SEMNNIMB

ERWIN GUZMÁN AURELA
Miembro SEMNNIMB

HUGO ARMANDO BADILLO
ARGUELLES
Secretario SEM

GICEL KARINA LÓPEZ GONZÁLEZ
Secretaria SEMNNIMB

CLAUDIA YANETH NIÑO CORDERO
Miembro SEMNNIMB

Luis Guillermo Restrepo Vélez
Director Técnico de Medicamentos y
Productos Biológicos
Presidente SEMNNIMB-SEM

Acta No. 01 de 2023 Conjunta SEMNNIMB-SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29