

COMISIÓN REVISORA

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

ACTA No. 13 de 2023

SESIÓN EXTRAORDINARIA 21 DE NOVIEMBRE

*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 DE LA SESIÓN ANTERIOR

3. TEMAS A TRATAR

3.4. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES

3.4.1. Medicamentos de síntesis

**3.6. MODIFICACIONES POR CAMBIOS NORMATIVOS EN MEDICAMENTOS
BIOLÓGICOS**

La presente Acta incluye trámites priorizados por desabastecimiento o riesgo de desabastecimiento según el Listado de abastecimiento y desabastecimiento de medicamentos en seguimiento (2023-10-03) y de acuerdo con el compromiso con Ministerio de Salud y Protección Social en el marco de la medida cautelar Referencia: Exp. N°. 25000234100020190076300 del 30 de octubre de 2023 TRIBUNAL ADMINISTRATIVO DE CUNDINAMARCA SECCIÓN PRIMERA SUBSECCIÓN "A".

Acta No. 13 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

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

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

Secretaria SEMNNIMB
Gicel Karina López González

2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR

NA

3. TEMAS A TRATAR

3.4. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES

Acta No. 13 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

3.4.1. Medicamentos de síntesis

3.4.1.1. LITAK®

Expediente : 20036307
Radicado : 20211300573 / 20231201023
Fecha : 28/07/2023
Interesado : ZONEPHARMA SAS.

Composición: Cada mL contiene 2 mg de Cladribina

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Leucemia de células pilosas. Alternativo en el tratamiento de linfoma no Hodgkin y Leucemia linfocítica crónica.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Embarazo y Lactancia.

Pacientes menores de 18 años.

Insuficiencia renal de moderada a grave (depuración de creatinina 50 mL/min) o con Insuficiencia hepática de moderada a grave (clasificación de CHILD-PUGH 6). Uso concomitante de otros medicamentos mielosupresores.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2023002610 emitido mediante Acta No. 12 de 2022 SEMNNIMB, numeral 3.4.1.1, con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Modificación de indicaciones
- IPP Versión diciembre 2021 allegado mediante radicado 20231201023

-Modificación de indicaciones

Indicaciones Del Registro	Indicaciones solicitadas
---------------------------	--------------------------

Acta No. 13 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Leucemia de células pilosas. Alternativo en el tratamiento de linfoma no Hodgkin y Leucemia linfocítica crónica.	Leucemia de células pilosas. Histiocitosis de células de Langerhans refractaria. Alternativo en el tratamiento de Linfoma No Hodgkin y Leucemia linfocítica crónica.
--	---

CONCEPTO: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2023002610 emitido mediante Acta No. 12 de 2022 SEMNNIMB, numeral 3.4.1.1, con motivo a la solicitud de modificación de indicaciones y aprobación de IPP Versión diciembre 2021 allegado mediante radicado 20231201023.

La nueva indicación solicitada para el producto Cladribina es “Histiocitosis de células de Langerhans refractaria”.

En respuesta al auto, presenta:

1. Estudio (LCH-S-98) “20-clorodeoxiadenosina (2-CdA, Cladribina) como terapia de rescate para la histiocitosis de células de Langerhans (HCL). Resultados del protocolo LCH-S-98 de la Sociedad de Histiocitos” (Weitzman y Col, 2009). El estudio fue de diseño prospectivo de fase II, evaluó la tasa de respuesta a la 2-CdA en pacientes con HCL “de riesgo” que no respondían al tratamiento inicial. El “riesgo” se refiere al riesgo de muerte, incluyendo los pacientes con enfermedad que afecta al hígado, el bazo, los pulmones y/o el sistema hematopoyético (RO+). El ensayo también examinó la tasa de respuesta a 2-CdA en pacientes con HCL crónica recurrente de “bajo riesgo”, es decir pacientes con dos o más reactivaciones en órganos sin riesgo.

El estudio fue dividido en tres estratos. El estrato I incluyó los pacientes que habían fracasado en la terapia después de haber sido registrados y tratados en estudios de la Sociedad de Histiocitosis, los elegibles para este estrato fueron los que mostraron progresión después de 6 semanas de recibir un régimen de tres medicamentos o en la semana 12 si el régimen original fue de dos medicamentos por 6 semanas antes de que los no respondedores fuesen cambiados al brazo de tres medicamentos. El estrato 2 incluyó pacientes de riesgo que habían recibido al menos tres fármacos pero que no estaban registrados en protocolos de la Sociedad de Histiocitosis y el estrato 3 incluyó a los pacientes de bajo riesgo (sin afectación de órganos de riesgo-RO-) con enfermedad crónica reactivada, definida como pacientes con una segunda o subsiguiente reactivación. Los datos de los estratos I y II fueron analizados en conjunto. La mediana de edad en el estrato I y II fue de 1.1 y 1.6 meses respectivamente.

Acta No. 13 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Los resultados se evaluaron en términos de edad al diagnóstico, edad al inicio de la 2-CdA, número de órganos afectados en el momento del diagnóstico, el tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta el inicio del tratamiento con 2-CdA, los órganos afectados en el momento del inicio del tratamiento con 2-CdA, la duración de la terapia con 2-CdA y la supervivencia.

La población estudio fue de 92 pacientes registrados, a 83 pacientes se les hizo seguimiento para evaluación de la supervivencia, con una duración de 26 meses.

La respuesta a las 24 semanas después del inicio de la terapia con 2-CdA encontró que el 20% (9) de los pacientes con riesgo de órganos tuvo mejoría de la enfermedad (completa resolución o regresión), enfermedad estable 16% (7), empeoramiento 44% (20), sin datos 13% (6); Los pacientes sin riesgo de órganos la mejoría de la enfermedad fue del 41% (15), enfermedad estable 14% (5), empeoramiento 8% (3). Los pacientes > 2 años tuvieron enfermedad no activa 4% (2), mejoría de la enfermedad 43% (22), enfermedad estable 12% (6), empeoramiento 18% (9), sin datos 20% (10). Los pacientes < 2 años tuvieron enfermedad no activa 4% (1), mejoría de la enfermedad 4% (1), enfermedad estable 18% (5), empeoramiento 50% (14), sin datos 14% (4). La supervivencia prevista a los dos años en los pacientes órgano positivo fue de 48 +/- 0,08% (23 pacientes) desde el inicio de la 2-CdA y 56% +/- 0,07% desde el momento del diagnóstico de HCL. Para los pacientes órgano negativo la supervivencia prevista a los 2 años fue de 97% +/- 0,03% al inicio de 2-CdA. La supervivencia para todo el grupo de pacientes fue del 68% a los dos años. Fueron reportados neutropenia transitoria, supresión absoluta de monocitos y células T, infecciones severas, infección prolongada por EBV, no fueron reportados otras malignidades ni patologías amenazantes para la vida a diferencia de otros estudios en que han detectado CMML, linfoma difuso de células grandes, anemia hemolítica autoinmune, rash cutáneo severo.

Los autores concluyen que 2-CdA es activa en la HCL, produce una mayor tasa de respuesta en pacientes con enfermedad ósea multisistémica o multifocal de bajo riesgo que en aquellos con afectación de órganos de riesgo. Los pacientes "de riesgo" que no responden a la 2-CdA tienen una mortalidad elevada. La edad del paciente en el momento del tratamiento con 2-CdA y el tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta la administración de 2-CdA afectan significativamente a la respuesta y la supervivencia.

2. Estudio internacional de fase II que combinó cladribina y citarabina (Ara-C) para pacientes con histiocitosis de células de Langerhans (HCL) refractaria y positivo para órganos de riesgo e inició en 2005 (Donadieu y Col, 2015).

El protocolo, que comprendió al menos dos ciclos de 5 días de Ara-C (1 g/m²/día) más cladribina (9 mg/m²/día) seguidos de terapia de mantenimiento, se administró a 27 pacientes (mediana de edad en el momento del diagnóstico 0.7 años; mediana de

Acta No. 13 de 2023 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

seguimiento de 5.3 años). El fracaso de la terapia inicial se caracterizó por la progresión de la enfermedad en 1 o más órganos de riesgo, excepto por afectación pulmonar aislada, después de al menos 6 dosis semanales de vinblastina (VBL) y 28 días de prednisolona a una dosis mínima de 40 mg/m², con o sin la adición de un tercer fármaco. El paciente se consideró resistente a la terapia si no había mejoría en uno o más órganos de riesgo, excepto por afectación pulmonar aislada, después de la terapia. En el momento de la inclusión todos los pacientes eran refractarios tras al menos 1 ciclo de vinblastina (VBL) más corticosteroides, todos tenían afectación hepática y esplénica, 25 pacientes presentaban citopenia hematológica. Tras 2 ciclos, el estado de la enfermedad era inactivo (n= 2), mejor (n= 23) o estable (n= 2), con una tasa de respuesta global del 92%. La mediana de las puntuaciones de actividad de la enfermedad disminuyó de 12 al inicio del tratamiento a 3 después de 2 ciclos ($p < 0,0001$). Durante el tratamiento de mantenimiento, 4 pacientes experimentaron reactivación en órganos de riesgo. Se produjeron 4 muertes; 2 estaban relacionadas con la toxicidad del tratamiento y 2 con la reactivación. Todos los pacientes experimentaron toxicidad grave, entre ellas, toxicidad hematológica de grado 4 y 6 (clasificación OMS de toxicidad), 6 pacientes presentaron infecciones severas. La tasa global de supervivencia a 5 años fue del 85% (intervalo de confianza del 95%, 65.2%-94.2%). Se presentaron cuatro muertes con una mediana de 0,74 años (intervalo, 0,21-1,6 años) tras el inicio del tratamiento. La causa de la muerte se consideró relacionada con la terapia en 2 casos: 1 tras una infección invasiva por el virus de la varicela zóster y 1 en el contexto de una pancitopenia prolongada 9 meses (5 ciclos terapéuticos) después del inicio del tratamiento. En la autopsia de este último caso no se encontró HCL, y la muerte se atribuyó a una pancitopenia inducida por la quimioterapia complicada por una infección vírica desconocida. Dos fallecimientos se consideraron consecuencia de una falta de eficacia terapéutica: 1 paciente falleció de neumonitis 12 días después de un trasplante (que se administró en respuesta a una reactivación grave), y el segundo falleció de disfunción orgánica grave de riesgo poco después de la reactivación. El investigador concluyó que si bien la combinación de cladribina/Ara-C es eficaz para la HCL multisistémica refractaria, la respuesta completa se alcanza muy lentamente y se asocia a una toxicidad elevada.

Con base en la información presentada y teniendo en cuenta que la histiocitosis de células de Langerhans refractaria es una patología rara de curso grave con inicio en la edad pediátrica, la Sala encuentra que los estudios antes mencionados, a pesar de que tienen una mayor casuística, sigue teniendo alto riesgo de sesgo por no ser controlados ni aleatorizados, además que la toxicidad sigue siendo un problema mayor cuando se trata de pacientes pediátricos. Los estudios tampoco muestran análisis de calidad de vida.

Por lo anterior, la Sala considera que persiste la incertidumbre al efectuar el análisis beneficio/riesgo, puesto que si bien incrementa la tasa de respuesta esta se asocian a mayor tiempo de hospitalización y mayor mortalidad. Por lo anterior, la Sala

Acta No. 13 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

recomienda negar la solicitud de la indicación “Histiocitosis de células de Langerhans refractaria” y la IPP.

3.6. MODIFICACIONES POR CAMBIOS NORMATIVOS EN MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

3.6.1 SAIZEN® 6 mg /1.03mL (5.83mg/mL)

Expediente : 20028742
Radicado : 20211300783/20231171800
Fecha : 29/06/2023
Interesado : Merck S.A.

Composición: Cada cartucho por 1,03 mL contiene 6 mg de Somatropina (RH-GH)

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

- Tratamiento de largo plazo de niños con crecimiento deficiente debido a la secreción inadecuada de hormona de crecimiento endógena.

-Síndrome de Turner.

- Tratamiento de trastornos de crecimiento en niños de baja talla nacidos pequeños para la edad gestacional (PEG).

- Saizen está indicado en el tratamiento del retraso del crecimiento en niños prepuberales con insuficiencia renal crónica (IRC).

En el tratamiento de adultos con déficit acentuado de la hormona de crecimiento (AGHD).

Contraindicaciones:

- Neoplasia activa (ya sea recientemente diagnosticada o recurrente). Cualquier neoplasia preexistente debería ser inactiva.
- Evidencia de progresión o recurrencia de un tumor intracraneal.
- Alergia conocida a la Somatropina o a cualquiera de los excipientes de Saizen®.
- Retinopatía diabética proliferativa o preproliferativa.

Acta No. 13 de 2023 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- El tratamiento con cantidades farmacológicas de Somatropina está contraindicado en pacientes con enfermedad aguda crítica, que sufren complicaciones posquirúrgicas tras intervenciones de cirugía cardíaca abierta, cirugía abdominal, existencia de politraumatismo o de insuficiencia respiratoria aguda o alguna condición similar.
- Somatropina no debe ser utilizada para promover el crecimiento en niños con epífisis fusionada.
- En los niños con insuficiencia renal crónica, debe interrumpirse el tratamiento en el momento de un trasplante renal.

Precauciones y advertencias:

Precauciones generales

Los pacientes que presenten neoplasia intra o extracraneana en remisión que estén recibiendo tratamiento con hormona de crecimiento deben ser examinados cuidadosa y regularmente por el médico.

Los pacientes que presenten deficiencia de hormona de crecimiento secundaria a un tumor intracraneano deben someterse a exámenes frecuentes para detectar la progresión o recurrencia del proceso de la patología de base.

Los sitios de inyección deben irse variando para prevenir lipoatrofia localizada. Si se inyecta el medicamento en el mismo lugar durante mucho tiempo, puede dañar esta zona. Por tanto, es importante ir cambiando el lugar de inyección. Su médico o enfermera pueden comentarle qué partes del cuerpo se deben utilizar. La hormona del crecimiento generalmente no debe administrarse a pacientes con patologías graves.

Condiciones para la prescripción y administración del fármaco.

El fármaco debe ser utilizado solamente en las indicaciones autorizadas por prescripción médica.

El diagnóstico debe ser verificado antes de iniciar el tratamiento con el producto. Para ello hay que realizar el examen clínico del paciente con una anamnesis detallada, especialmente con respecto a las valoraciones auxológicas y la realización de exámenes de laboratorio, incluidos los ensayos de estímulo, para evaluar la funcionalidad hipotálamo-hipofisaria.

Se considera necesario que un médico, experto en diagnóstico y terapia de pacientes con problemas relacionados con el déficit de crecimiento y de hormona Somatropina, controle la terapia.

Síndrome de Prader-Willi

Acta No. 13 de 2023 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Saizen® no está indicado para el tratamiento a largo plazo de pacientes pediátricos que presenten falla de crecimiento debida a un síndrome de Prader-Willi confirmado genéticamente, a no ser que también tenga diagnóstico de deficiencia de hormona de crecimiento. Se han comunicado casos de apnea del sueño y muerte súbita luego de iniciar el tratamiento con hormona de crecimiento en pacientes pediátricos con síndrome de Prader-Willi que tenían uno o más de los siguientes factores de riesgo: obesidad severa, antecedentes de obstrucción de la vía aérea superior o apnea del sueño, o infección respiratoria no identificada.

Resistencia a la insulina

Debido a que la Somatropina puede reducir la sensibilidad de la insulina, los pacientes que utilizan hormona de crecimiento deben ser monitoreados para confirmar intolerancia a la glucosa. Si usted o su hijo es diabético o un miembro de su familia padece diabetes, su médico controlará muy de cerca el tratamiento y puede cambiar el tratamiento para la diabetes. Usted o su hijo pueden necesitar un examen ocular después de usar este medicamento. En pacientes PEG, se debe monitorear la insulina en ayunas y glucosa en sangre antes y durante la terapia con Somatropina.

Hipotiroidismo

La hormona de crecimiento aumenta la conversión extratiroidea de T4 a T3, por lo que puede desenmascarar un hipotiroidismo incipiente. Es preciso evaluar la función tiroidea antes de comenzar con el tratamiento con Saizen® y evaluarla regularmente durante el tratamiento.

Si el hipotiroidismo es diagnosticado durante la terapia con Saizen®, ésta debe ser corregida.

Hipertensión intracraneal idiopática

Algunos pacientes pueden presentar un edema cerebral, mientras usan Saizen®. Si usted o su hijo se quejan de dolor de cabeza intenso o repetido, problemas con la vista, vómitos y/o náuseas, póngase en contacto con su médico rápidamente. En este caso, podría ser necesario interrumpir el tratamiento con hormona de crecimiento, aunque éste puede volver a instaurarse posteriormente. Si reaparecen los síntomas de aumento de tensión dentro del cráneo, debe interrumpirse el tratamiento con Saizen®.

Exámenes de fondo de ojos deben realizarse rutinariamente antes de iniciar la terapia con Saizen® de manera de excluir papiloedema pre-existente, y repetirlos si existe alguna sospecha clínica. Si se confirma con el fondo de ojos el papiloedema debe suspenderse el tratamiento con Saizen®. Luego de que la hipertensión intracraneal idiopática ha sido resuelta, lo cual ocurre rápidamente una vez que se detiene el tratamiento, la terapia con Saizen® puede reiniciarse a una dosis más baja.

Leucemia

Acta No. 13 de 2023 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Algunos niños con deficiencia de hormona de crecimiento han presentado leucemia (aumento del número de glóbulos blancos), hubiere o no recibido tratamiento con hormona de crecimiento. Sin embargo, no existe ninguna evidencia que muestre que la incidencia de leucemia esté aumentada en quienes reciben la hormona de crecimiento en ausencia de factores predisponentes. No se ha probado ninguna relación causa efecto con el tratamiento con la hormona de crecimiento.

Deslizamiento de la epífisis de la cabeza femoral

Médicos y padres deben estar alertas en cuanto a la aparición de una cojera o de quejas por dolores de cadera o rodilla en los niños tratados con Saizen®. En los niños con problemas hormonales o de riñón, pueden aparecer con mayor frecuencia problemas de cadera. Si su hijo tiene insuficiencia renal crónica, se le deberá examinar periódicamente para descartar una enfermedad de los huesos. No está claro si dicha enfermedad de los huesos en niños con problemas hormonales o de riñón se ve afectada por el tratamiento con hormona de crecimiento. Antes de iniciar el tratamiento debe realizarse una radiografía de cadera. Si su hijo presenta una cojera o se queja de dolor de cadera o de rodilla durante el tratamiento con Saizen®, comuníquese a su médico. El deslizamiento de la cabeza y epífisis femoral se asocia a menudo con trastornos del tipo de GHD (Déficit de Hormona de Crecimiento) e hipotiroidismo, y con los empujes de crecimiento. En los niños tratados con hormona de crecimiento el deslizamiento de la epífisis femoral y de la cabeza del fémur puede ser debido a trastornos endocrinos subyacentes o al aumento de la velocidad de crecimiento provocado por el tratamiento.

Insuficiencia renal crónica

En los niños con insuficiencia renal, iniciar el tratamiento solo en los casos en que la función renal se haya reducido en más del 50%. Para evaluar la entidad de los problemas de crecimiento, este debe monitorearse durante un año antes de iniciar el tratamiento. El tratamiento conservativo de la insuficiencia renal (que prevé control de acidosis, hiperparatiroidismo y estado nutricional durante un año antes de iniciar el tratamiento) debe ser preestablecido y mantenido durante todo el período de tratamiento. El tratamiento debe interrumpirse cuando se realice el trasplante renal.

Pacientes PEG

En el enanismo debido a crecimiento intrauterino retardado (PEG), antes de iniciar la terapia, deberá descartarse otras causas o tratamientos médicos que podrían explicar el trastorno del crecimiento. En enanismo debido a crecimiento intrauterino retardado (PEG) se recomienda medir los niveles plasmáticos de insulina y glucosa y repetir cada año dichos análisis antes de iniciar la terapia. En pacientes con alto riesgo de desarrollar diabetes mellitus (p. ej., predisposición familiar a la diabetes, obesidad, aumento del índice de masa corporal, grave resistencia a la insulina, acantosis nigra) debe realizarse una prueba de tolerancia a la glucosa oral (PTGO). En el caso de que exista una diabetes manifiesta, no debe administrarse la hormona de crecimiento.

En baja estatura debida a crecimiento intrauterino retardado (PEG) se recomienda determinar el nivel de IGF-1 en suero y luego repetir su medición dos veces al año. En el caso de que el nivel de IGF-1 supere, de manera repetida, los valores normales referidos a la edad y al estado puberal en más de +2 desviación estándar, se podrá considerar la relación IGF-1/IGFBP-3 para el cálculo de ajuste de dosis. La experiencia de que se dispone en relación con el comienzo de la terapia próximo a la edad puberal en los casos de baja estatura debida al crecimiento intrauterino retardado (PEG) es limitada. Por ello no se recomienda que el comienzo de la terapia se produzca próximo a la edad puberal. La experiencia de que se dispone en pacientes con síndrome de Silver-Russell es limitada. La ganancia en el crecimiento estatural que se logra en la baja estatura debida al crecimiento intrauterino retardado (PEG) con el tratamiento con hormona de crecimiento, puede perderse parcialmente si se concluye el tratamiento antes de que alcance la talla final.

Enfermedad aguda crítica

Debido a que no hay información disponible sobre la seguridad en el uso de la terapia de sustitución de la hormona de crecimiento en pacientes con enfermedad aguda crítica, los beneficios del tratamiento continuo en esta situación deben ser sopesados contra los riesgos potenciales que involucra.

Maduración Epifiseal

Al producirse la fusión epifisiaria, es preciso volver a confirmar la existencia de una deficiencia de GH con análisis endocrinológicos, y de estar presente, debe continuarse el tratamiento a las dosis indicadas para la deficiencia de GH en el adulto.

Retención de líquidos

Es previsible que en el curso del tratamiento de reemplazo hormonal con hormona de crecimiento los adultos presenten retención de líquidos. Puede aparecer como edema y dolor articular o muscular. Si usted presenta estos síntomas, informe a su médico que puede decidir ajustar su dosis de Saizen®. Estos síntomas/ signos habitualmente son pasajeros y dependientes de la dosis. Si su edad es de más de 60 años o está en tratamiento con Saizen® durante un período largo, su médico lo controlará con frecuencia, puesto que los datos relativos al tratamiento en pacientes ancianos o de larga duración, son limitados.

Anticuerpos

Si usted no responde al tratamiento con Saizen®, puede haber desarrollado anticuerpos a la hormona de crecimiento. Su médico le realizará los exámenes apropiados para evaluarlo. Un pequeño porcentaje de pacientes desarrollan anticuerpos hacia la Somatropina. El testeo de anticuerpos hacia la Somatropina debe ser llevado a cabo en cualquier paciente que no responda adecuadamente a la terapia.

Ocurrencia y recurrencia de tumor

Existe muy poca información disponible en relación al riesgo de desarrollo de tumor bajo tratamiento con hormona de crecimiento. Por lo tanto, los pacientes tratados con hormona de crecimiento deben ser monitoreados cuidadosamente. En sobrevivientes de cáncer

infantil, se ha reportado un aumento en el riesgo de una segunda neoplasia en pacientes tratados con hormona de crecimiento. Los tumores más comunes de estas segundas neoplasias son los intracraneales, en particular los meningiomas, en pacientes tratados con radiación en la cabeza por su primera neoplasia. Sin embargo, no se ha reportado aumento de riesgo de recurrencia de cáncer primario en pacientes tratados con hormonas de crecimiento en sobrevivientes de cáncer infantil. Dada la escasez de datos disponibles, los pacientes en tratamiento con hormonas de crecimiento deben ser vigilados cuidadosamente para la progresión o recurrencia del tumor.

Pancreatitis

La pancreatitis se debe considerar en los pacientes tratados con Somatropina, especialmente los niños que desarrollan dolor abdominal.

Poblaciones especiales Pacientes con insuficiencia renal

Se sabe que el aclaramiento de Somatropina se reduce en pacientes con insuficiencia renal. Sin embargo, basándose en los datos clínicos, no hay necesidad de un ajuste de dosis.

Pacientes con insuficiencia hepática

Se sabe que el aclaramiento de Somatropina se reduce en pacientes con insuficiencia hepática. Sin embargo, como Saizen® no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática, se desconoce el significado clínico de este hallazgo.

Escoliosis

Se sabe que la escoliosis es más frecuente en algunos de los grupos de pacientes tratados con Somatropina, por ejemplo, en aquellos con síndrome de Turner. Además, el crecimiento rápido en cualquier niño puede ocasionar la progresión de la escoliosis. Se ha demostrado que Somatropina no aumenta la incidencia o severidad de la escoliosis. Durante el tratamiento se deben monitorear los signos de esta enfermedad.

Reacciones adversas:

Como ocurre con cualquier medicamento, a veces pueden producirse efectos secundarios, pero la mayoría de los pacientes, no tienen problemas con el Saizen® que se les ha recetado. En el caso de las reacciones adversas observadas durante la vigilancia post-comercialización, no se ha realizado la cuantificación de la frecuencia, pero son generalmente No Frecuentes o Muy raras.

Las reacciones adversas reportadas más abajo son clasificadas de acuerdo a la frecuencia con que ocurren, según:

Muy frecuente ($\geq 1/10$)

Frecuente ($> 1/100 - < 1/10$)

No frecuente ($> 1/1000 - < 1/100$)

Acta No. 13 de 2023 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Raro ($>1/10\,000$ - $<1/1000$)

Frecuencia no conocida: Pancreatitis

Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración

Frecuentes: Reacciones en el sitio de inyección (ej.: eritema, prurito, hinchazón, erupción cutánea, urticaria, dolor, inflamación, sangrado, hematoma)

Frecuente (en adultos): Retención de fluidos: edema periférico, rigidez, artralgia, mialgia, parestesia.

No frecuente (en pacientes pediátricos): Retención de fluidos: edema periférico, rigidez, artralgia, mialgia, parestesia.

Frecuencia no conocida: Lipoatrofia localizada.

Trastornos del sistema inmunológico

Frecuencia no conocida: Reacciones de hipersensibilidad localizadas y generalizadas.

Trastornos del SNC

Frecuente: Cefaleas, síndrome de túnel carpiano (en adultos)

No frecuente: Hipertensión intracraneal idiopática, síndrome de túnel carpiano (en pacientes pediátricos).

Trastornos endócrinos

Frecuencia no conocida: Hipotiroidismo

Trastornos músculo esqueléticos

Frecuencia no conocida: Deslizamiento de la epífisis de la cabeza femoral

Trastornos metabólicos y de nutrición

Frecuencia no conocida: Hiperglicemia, hiperinsulinismo, resistencia a la insulina.

Trastornos gastrointestinales

Frecuencia no conocida: Pancreatitis

Trastornos del sistema reproductor y de las mamas

Poco frecuente: Ginecomastia

Un paciente podría presentar anticuerpos frente a la Somatropina. Se desconoce la importancia clínica de estos anticuerpos, aunque hasta la fecha los anticuerpos han sido de baja capacidad de unión y no se han acompañado de atenuación del crecimiento, excepto en pacientes que presentaran delecciones de ciertos genes. En muy raras instancias, donde la baja estatura es debida a delección del complejo del gen de la hormona de crecimiento, el tratamiento con hormona de crecimiento puede inducir anticuerpos que atenúen el crecimiento. Éstos no suelen asociarse a ningún efecto secundario y no interfieren con el crecimiento.

Acta No. 13 de 2023 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

El tratamiento con hormona de crecimiento puede provocar resistencia a la insulina. Su hijo debe ser observado para descartar intolerancia a la glucosa. La administración irregular del medicamento puede dar lugar a un descenso en el nivel de azúcar en sangre, que puede manifestarse como temblor y mareo.

Algunos niños con déficit de hormona de crecimiento han presentado leucemia, tanto si habían recibido hormona de crecimiento como si no, por lo que el riesgo de presentar leucemia podría ser ligeramente mayor que en los niños sin déficit de hormona de crecimiento. No se ha demostrado una relación causa-efecto con la hormona de crecimiento.

Si su hijo presenta una cojera no explicada, póngase en contacto con su médico o enfermera.

Si alguno de los efectos secundarios se torna serio, o si presenta cualquier otra reacción adversa no descrita anteriormente, consulte a su médico o farmacéutico.

Interacciones:

Normalmente, se pueden tomar otros medicamentos sin problemas. Sin embargo, si usted o si su hijo está tomando CORTICOIDES, es importante que se lo diga al médico o enfermera. Estos medicamentos se utilizan para tratar varias enfermedades, tales como el asma, las alergias, el rechazo de un trasplante de riñón y la artritis reumatoide, y podrían frenar el efecto de la hormona de crecimiento. La terapia concomitante con glucocorticoides puede reducir el efecto de promoción de crecimiento de la Somatropina. Si es necesario el reemplazo de glucocorticoides, la dosis debe ser ajustada cuidadosamente.

Debe informar al médico o enfermera de todos los medicamentos que esté tomando su hijo, incluso los que haya comprado sin receta. Además, el inicio de la terapia de reemplazo de la hormona del crecimiento puede desenmascarar una insuficiencia suprarrenal secundaria en algunos pacientes, al reducir la actividad de la 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1 (11 β -HSD1), una enzima que convierte la cortisona inactiva en cortisol. El inicio de Somatropina en pacientes que reciben terapia de sustitución de glucocorticoides puede llevar a la manifestación de deficiencia de cortisol. Puede ser necesario el ajuste de la dosis de glucocorticoides. Debido a que los estrógenos orales pueden reducir la respuesta sérica de IGF-1 para el tratamiento con Somatropina, los pacientes que reciban tratamiento de reemplazo de estrógeno oral pueden requerir mayores dosis de Somatropina. Si una mujer que está tomando Somatropina inicia tratamiento de reemplazo de estrógeno por vía oral, es necesario aumentar la dosis de Somatropina para mantener los niveles séricos de IGF-1 dentro del rango normal apropiado a la edad. Por otra parte, si una mujer en tratamiento con Somatropina suspende el tratamiento de reemplazo de estrógeno por vía oral, es necesario reducir la dosis de Somatropina para evitar el exceso de hormona del crecimiento y/o efectos adversos. Cuando se administra Saizen® en combinación con medicamentos

Acta No. 13 de 2023 SEMNNMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

metabolizados por CYP 3A4, se aconseja vigilar la efectividad clínica de dichos medicamentos.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Posología y Administración

Saizen® 6 mg, 12 mg y 20 mg debe administrarse por vía subcutánea. Saizen® debe inyectarse preferentemente por la noche.

Niños y Adolescentes

La dosis y pauta de administración de Saizen® serán adaptadas por el médico a la superficie corporal o al peso de su hijo, de acuerdo con el siguiente esquema:

1) Retraso de crecimiento debido a una secreción inadecuada de hormona de crecimiento: 0,7 –1,0 mg/m² de superficie corporal por día ó 0,025- 0,035 mg/kg de peso corporal por día por administración subcutánea (debajo de la piel).

2) Retraso de crecimiento en niñas debido a disgenesia gonadal (Síndrome de Turner) 1,4 mg/m² de superficie corporal por día ó 0,045-0,05 mg/kg de peso corporal por día, por inyección subcutánea (debajo de la piel).

Si su hija está siendo tratada por padecer el Síndrome de Turner y recibe también esteroides anabolizantes no androgénicos, puede obtener una mayor respuesta de crecimiento. Pregunte a su médico si tiene dudas sobre estos medicamentos.

3) Retraso de crecimiento en niños prepuberales debido a insuficiencia renal crónica (IRC): 1,4 mg/m² de superficie corporal por día, lo que equivale aproximadamente a 0,045- 0,050 mg/kg, por día, por administración subcutánea (debajo de la piel).

4) Enanismo en niños consecutivo a un crecimiento intrauterino retardado (PEG = pequeño para la edad gestacional): 1 a 2 mg/m² de área de superficie corporal o 0,035 a 0.067 mg/kg de peso corporal administrado por inyección diaria por vía subcutánea (debajo de la piel).

El tratamiento debe interrumpirse si su hijo alcanza una talla adulta satisfactoria o si sus epífisis se han cerrado (sus huesos ya no pueden crecer más).

Para el trastorno del crecimiento en niños PEG, normalmente se recomienda continuar el tratamiento hasta alcanzar la talla adulta. El tratamiento deberá interrumpirse después del primer año si la velocidad de crecimiento está por debajo de + 1 DE. El tratamiento deberá interrumpirse cuando se alcance la talla adulta (definida como una velocidad de crecimiento

< 2 cm / año) y, en caso de necesitar confirmación, si la edad ósea es de > 14 años (niñas) o >16 años (niños), lo que corresponde al cierre de la placa de crecimiento epifisiario.

Adultos

5) Déficit de hormona del crecimiento en adultos

Se recomienda iniciar la terapia con dosis bajas de Somatropina, equivalentes a 0,15-0,3 mg, administrados diariamente por vía subcutánea. Esta dosis puede ser modificada gradualmente por su médico, controlándola con los valores de Factor de Crecimiento 1 Insulino-Símil (IGF-1).

La dosis final recomendada de hormona del crecimiento rara vez supera el 1,0 mg diario. En general se debe administrar la mínima dosis eficaz. En pacientes ancianos o con sobrepeso, pueden ser necesarias dosis más bajas.

Las mujeres podrían requerir dosis más altas que los hombres los cuales han demostrado un aumento en la sensibilidad a IGF-1 a lo largo del tiempo; esto quiere decir que existe un riesgo de que las mujeres, especialmente aquellas en tratamiento de reemplazo de estrógeno por vía oral, sean infratratadas, mientras que los hombres son sobretratados.

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 de requerimiento No. 2023002067 de fecha 2023/03/29, radicado inicial 20211300783. Acta No. 12 de 2022 SEMNNIMB, numeral 3.6.13, con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitario para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 20211300783 CCDS versión: 4.0. de 15.03.2018 rev.10.2018

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado presenta respuesta al Auto No. 2023002067 emitido mediante Acta No. 12 de 2022 SEMNNIMB, numeral 3.6.13., para SAIZEN® 6 mg /1.03mL (5.83mg/mL) y dado que presentó respuesta satisfactoria al auto, la Sala recomienda aprobar la evaluación farmacológica, con la siguiente información:

Acta No. 13 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Composición: Cada cartucho por 1,03 mL contiene 6 mg de Somatropina (RH-GH)

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

- Tratamiento de largo plazo de niños con crecimiento deficiente debido a la secreción inadecuada de hormona de crecimiento endógena.

-Síndrome de Turner.

- Tratamiento de trastornos de crecimiento en niños de baja talla nacidos pequeños para la edad gestacional (PEG).

- Saizen está indicado en el tratamiento del retraso del crecimiento en niños prepuberales con insuficiencia renal crónica (IRC).

En el tratamiento de adultos con déficit acentuado de la hormona de crecimiento (AGHD).

Contraindicaciones:

- Neoplasia activa (ya sea recientemente diagnosticada o recurrente). Cualquier neoplasia preexistente debería ser inactiva.

- Evidencia de progresión o recurrencia de un tumor intracraneal.

- Alergia conocida a la Somatropina o a cualquiera de los excipientes de Saizen®.

- Retinopatía diabética proliferativa o preproliferativa.

- El tratamiento con cantidades farmacológicas de Somatropina está contraindicado en pacientes con enfermedad aguda crítica, que sufren complicaciones posquirúrgicas tras intervenciones de cirugía cardíaca abierta, cirugía abdominal, existencia de politraumatismo o de insuficiencia respiratoria aguda o alguna condición similar.

- Somatropina no debe ser utilizada para promover el crecimiento en niños con epítesis fusionada.

- En los niños con insuficiencia renal crónica, debe interrumpirse el tratamiento en el momento de un trasplante renal.

Acta No. 13 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Precauciones y advertencias:

Precauciones generales

Los pacientes que presenten neoplasia intra o extracraneana en remisión que estén recibiendo tratamiento con hormona de crecimiento deben ser examinados cuidadosa y regularmente por el médico.

Los pacientes que presenten deficiencia de hormona de crecimiento secundaria a un tumor intracraneano deben someterse a exámenes frecuentes para detectar la progresión o recurrencia del proceso de la patología de base.

Los sitios de inyección deben irse variando para prevenir lipoatrofia localizada. Si se inyecta el medicamento en el mismo lugar durante mucho tiempo, puede dañar esta zona. Por tanto, es importante ir cambiando el lugar de inyección. Su médico o enfermera pueden comentarle qué partes del cuerpo se deben utilizar. La hormona del crecimiento generalmente no debe administrarse a pacientes con patologías graves.

Condiciones para la prescripción y administración del fármaco.

El fármaco debe ser utilizado solamente en las indicaciones autorizadas por prescripción médica.

El diagnóstico debe ser verificado antes de iniciar el tratamiento con el producto. Para ello hay que realizar el examen clínico del paciente con una anamnesis detallada, especialmente con respecto a las valoraciones auxológicas y la realización de exámenes de laboratorio, incluidos los ensayos de estímulo, para evaluar la funcionalidad hipotálamo- hipofisaria.

Se considera necesario que un médico, experto en diagnóstico y terapia de pacientes con problemas relacionados con el déficit de crecimiento y de hormona Somatotropina, controle la terapia.

Síndrome de Prader-Willi

Saizen® no está indicado para el tratamiento a largo plazo de pacientes pediátricos que presenten falla de crecimiento debida a un síndrome de Prader-Willi confirmado genéticamente, a no ser que también tenga diagnóstico de deficiencia de hormona de crecimiento. Se han comunicado casos de apnea del sueño y muerte súbita luego de iniciar el tratamiento con hormona de crecimiento en pacientes pediátricos con síndrome de PraderWilli que tenían uno o más de los siguientes factores de riesgo: obesidad severa, antecedentes de obstrucción de la vía aérea superior o apnea del sueño, o infección respiratoria no identificada.

Resistencia a la insulina

Acta No. 13 de 2023 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Debido a que la Somatropina puede reducir la sensibilidad de la insulina, los pacientes que utilizan hormona de crecimiento deben ser monitoreados para confirmar intolerancia a la glucosa. Si usted o su hijo es diabético o un miembro de su familia padece diabetes, su médico controlará muy de cerca el tratamiento y puede cambiar el tratamiento para la diabetes. Usted o su hijo pueden necesitar un examen ocular después de usar este medicamento. En pacientes PEG, se debe monitorear la insulina en ayunas y glucosa en sangre antes y durante la terapia con Somatropina.

Hipotiroidismo

La hormona de crecimiento aumenta la conversión extratiroidea de T4 a T3, por lo que puede desenmascarar un hipotiroidismo incipiente. Es preciso evaluar la función tiroidea antes de comenzar con el tratamiento con Saizen® y evaluarla regularmente durante el tratamiento.

Si el hipotiroidismo es diagnosticado durante la terapia con Saizen®, ésta debe ser corregida.

Hipertensión intracraneal idiopática

Algunos pacientes pueden presentar un edema cerebral, mientras usan Saizen®. Si usted o su hijo se quejan de dolor de cabeza intenso o repetido, problemas con la vista, vómitos y/o náuseas, póngase en contacto con su médico rápidamente. En este caso, podría ser necesario interrumpir el tratamiento con hormona de crecimiento, aunque éste puede volver a instaurarse posteriormente. Si reaparecen los síntomas de aumento de tensión dentro del cráneo, debe interrumpirse el tratamiento con Saizen®.

Exámenes de fondo de ojos deben realizarse rutinariamente antes de iniciar la terapia con Saizen® de manera de excluir papiloedema pre-existente, y repetirlos si existe alguna sospecha clínica. Si se confirma con el fondo de ojos el papiloedema debe suspenderse el tratamiento con Saizen®. Luego de que la hipertensión intracraneal idiopática ha sido resuelta, lo cual ocurre rápidamente una vez que se detiene el tratamiento, la terapia con Saizen® puede reiniciarse a una dosis más baja.

Leucemia

Algunos niños con deficiencia de hormona de crecimiento han presentado leucemia (aumento del número de glóbulos blancos), hubiere o no recibido tratamiento con hormona de crecimiento. Sin embargo, no existe ninguna evidencia que muestre que la incidencia de leucemia esté aumentada en quienes reciben la hormona de crecimiento en ausencia de factores predisponentes. No se ha probado ninguna relación causa efecto con el tratamiento con la hormona de crecimiento.

Deslizamiento de la epífisis de la cabeza femoral

Médicos y padres deben estar alertas en cuanto a la aparición de una cojera o de quejas por dolores de cadera o rodilla en los niños tratados con Saizen®. En los niños

Acta No. 13 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

con problemas hormonales o de riñón, pueden aparecer con mayor frecuencia problemas de cadera. Si su hijo tiene insuficiencia renal crónica, se le deberá examinar periódicamente para descartar una enfermedad de los huesos. No está claro si dicha enfermedad de los huesos en niños con problemas hormonales o de riñón se ve afectada por el tratamiento con hormona de crecimiento. Antes de iniciar el tratamiento debe realizarse una radiografía de cadera. Si su hijo presenta una cojera o se queja de dolor de cadera o de rodilla durante el tratamiento con Saizen®, comuníquese a su médico. El deslizamiento de la cabeza y epífisis femoral se asocia a menudo con trastornos del tipo de GHD (Déficit de Hormona de Crecimiento) e hipotiroidismo, y con los empujes de crecimiento. En los niños tratados con hormona de crecimiento el deslizamiento de la epífisis femoral y de la cabeza del fémur puede ser debido a trastornos endocrinos subyacentes o al aumento de la velocidad de crecimiento provocado por el tratamiento.

Insuficiencia renal crónica

En los niños con insuficiencia renal, iniciar el tratamiento solo en los casos en que la función renal se haya reducido en más del 50%. Para evaluar la entidad de los problemas de crecimiento, este debe monitorearse durante un año antes de iniciar el tratamiento. El tratamiento conservativo de la insuficiencia renal (que prevé control de acidosis, hiperparatiroidismo y estado nutricional durante un año antes de iniciar el tratamiento) debe ser preestablecido y mantenido durante todo el período de tratamiento. El tratamiento debe interrumpirse cuando se realice el trasplante renal.

Pacientes PEG

En el enanismo debido a crecimiento intrauterino retardado (PEG), antes de iniciar la terapia, deberá descartarse otras causas o tratamientos médicos que podrían explicar el trastorno del crecimiento. En enanismo debido a crecimiento intrauterino retardado (PEG) se recomienda medir los niveles plasmáticos de insulina y glucosa y repetir cada año dichos análisis antes de iniciar la terapia. En pacientes con alto riesgo de desarrollar diabetes mellitus (p. ej., predisposición familiar a la diabetes, obesidad, aumento del índice de masa corporal, grave resistencia a la insulina, acantosis nigra) debe realizarse una prueba de tolerancia a la glucosa oral (PTGO). En el caso de que exista una diabetes manifiesta, no debe administrarse la hormona de crecimiento.

En baja estatura debida a crecimiento intrauterino retardado (PEG) se recomienda determinar el nivel de IGF-1 en suero y luego repetir su medición dos veces al año. En el caso de que el nivel de IGF-1 supere, de manera repetida, los valores normales referidos a la edad y al estado puberal en más de +2 desviación estándar, se podrá considerar la relación IGF-1/IGFBP-3 para el cálculo de ajuste de dosis. La experiencia de que se dispone en relación con el comienzo de la terapia próximo a la edad puberal en los casos de baja estatura debida al crecimiento intrauterino retardado (PEG) es limitada. Por ello no se recomienda que el comienzo de la terapia se produzca próximo a la edad puberal. La experiencia de que se dispone en

Acta No. 13 de 2023 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

pacientes con síndrome de Silver-Russell es limitada. La ganancia en el crecimiento estatural que se logra en la baja estatura debida al crecimiento intrauterino retardado (PEG) con el tratamiento con hormona de crecimiento, puede perderse parcialmente si se concluye el tratamiento antes de que alcance la talla final.

Enfermedad aguda crítica

Debido a que no hay información disponible sobre la seguridad en el uso de la terapia de sustitución de la hormona de crecimiento en pacientes con enfermedad aguda crítica, los beneficios del tratamiento continuo en esta situación deben ser sopesados contra los riesgos potenciales que involucra.

Maduración Epifiseal

Al producirse la fusión epifisiaria, es preciso volver a confirmar la existencia de una deficiencia de GH con análisis endocrinológicos, y de estar presente, debe continuarse el tratamiento a las dosis indicadas para la deficiencia de GH en el adulto.

Retención de líquidos

Es previsible que en el curso del tratamiento de reemplazo hormonal con hormona de crecimiento los adultos presenten retención de líquidos. Puede aparecer como edema y dolor articular o muscular. Si usted presenta estos síntomas, informe a su médico que puede decidir ajustar su dosis de Saizen®. Estos síntomas/ signos habitualmente son pasajeros y dependientes de la dosis. Si su edad es de más de 60 años o está en tratamiento con Saizen® durante un período largo, su médico lo controlará con frecuencia, puesto que los datos relativos al tratamiento en pacientes ancianos o de larga duración, son limitados.

Anticuerpos

Si usted no responde al tratamiento con Saizen®, puede haber desarrollado anticuerpos a la hormona de crecimiento. Su médico le realizará los exámenes apropiados para evaluarlo. Un pequeño porcentaje de pacientes desarrollan anticuerpos hacia la Somatropina. El testeo de anticuerpos hacia la Somatropina debe ser llevado a cabo en cualquier paciente que no responda adecuadamente a la terapia.

Ocurrencia y recurrencia de tumor

Existe muy poca información disponible en relación al riesgo de desarrollo de tumor bajo tratamiento con hormona de crecimiento. Por lo tanto, los pacientes tratados con hormona de crecimiento deben ser monitoreados cuidadosamente. En sobrevivientes de cáncer infantil, se ha reportado un aumento en el riesgo de una segunda neoplasia en pacientes tratados con hormona de crecimiento. Los tumores más comunes de estas segundas neoplasias son los intracraneales, en particular los meningiomas, en pacientes tratados con radiación en la cabeza por su primera neoplasia. Sin embargo, no se ha reportado aumento de riesgo de recurrencia de cáncer primario en pacientes tratados con hormonas de crecimiento en

Acta No. 13 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

sobrevivientes de cáncer infantil. Dada la escasez de datos disponibles, los pacientes en tratamiento con hormonas de crecimiento deben ser vigilados cuidadosamente para la progresión o recurrencia del tumor.

Pancreatitis

La pancreatitis se debe considerar en los pacientes tratados con Somatropina, especialmente los niños que desarrollan dolor abdominal.

Poblaciones especiales Pacientes con insuficiencia renal

Se sabe que el aclaramiento de Somatropina se reduce en pacientes con insuficiencia renal. Sin embargo, basándose en los datos clínicos, no hay necesidad de un ajuste de dosis.

Pacientes con insuficiencia hepática

Se sabe que el aclaramiento de Somatropina se reduce en pacientes con insuficiencia hepática. Sin embargo, como Saizen® no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática, se desconoce el significado clínico de este hallazgo.

Escoliosis

Se sabe que la escoliosis es más frecuente en algunos de los grupos de pacientes tratados con Somatropina, por ejemplo, en aquellos con síndrome de Turner. Además, el crecimiento rápido en cualquier niño puede ocasionar la progresión de la escoliosis. Se ha demostrado que Somatropina no aumenta la incidencia o severidad de la escoliosis. Durante el tratamiento se deben monitorear los signos de esta enfermedad.

Reacciones adversas:

Como ocurre con cualquier medicamento, a veces pueden producirse efectos secundarios, pero la mayoría de los pacientes, no tienen problemas con el Saizen® que se les ha recetado. En el caso de las reacciones adversas observadas durante la vigilancia post- comercialización, no se ha realizado la cuantificación de la frecuencia, pero son generalmente No Frecuentes o Muy raras.

Las reacciones adversas reportadas más abajo son clasificadas de acuerdo a la frecuencia con que ocurren, según:

Muy frecuente ($\geq 1/10$)

Frecuente ($> 1/100 - < 1/10$)

No frecuente ($> 1/1000 - < 1/100$)

Raro ($> 1/10\ 000 - < 1/10\ 000$)

Frecuencia no conocida: Pancreatitis

Acta No. 13 de 2023 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración

Frecuentes: Reacciones en el sitio de inyección (ej.: eritema, prurito, hinchazón, erupción cutánea, urticaria, dolor, inflamación, sangrado, hematoma)

Frecuente (en adultos): Retención de fluidos: edema periférico, rigidez, artralgia, mialgia, parestesia.

No frecuente (en pacientes pediátricos): Retención de fluidos: edema periférico, rigidez, artralgia, mialgia, parestesia.

Frecuencia no conocida: Lipoatrofia localizada.

Trastornos del sistema inmunológico

Frecuencia no conocida: Reacciones de hipersensibilidad localizadas y generalizadas.

Trastornos del SNC

Frecuente: Cefaleas, síndrome de túnel carpiano (en adultos)

No frecuente: Hipertensión intracraneal idiopática, síndrome de túnel carpiano (en pacientes pediátricos).

Trastornos endócrinos

Frecuencia no conocida: Hipotiroidismo

Trastornos músculo esqueléticos

Frecuencia no conocida: Deslizamiento de la epífisis de la cabeza femoral

Trastornos metabólicos y de nutrición

Frecuencia no conocida: Hiperglicemia, hiperinsulinismo, resistencia a la insulina.

Trastornos gastrointestinales

Frecuencia no conocida: Pancreatitis

Trastornos del sistema reproductor y de las mamas

Poco frecuente: Ginecomastia

Un paciente podría presentar anticuerpos frente a la Somatropina. Se desconoce la importancia clínica de estos anticuerpos, aunque hasta la fecha los anticuerpos han sido de baja capacidad de unión y no se han acompañado de atenuación del crecimiento, excepto en pacientes que presentaran deleciones de ciertos genes. En muy raras instancias, donde la baja estatura es debida a delección del complejo del gen de la hormona de crecimiento, el tratamiento con hormona de crecimiento puede inducir anticuerpos que atenúen el crecimiento. Éstos no suelen asociarse a ningún efecto secundario y no interfieren con el crecimiento.

El tratamiento con hormona de crecimiento puede provocar resistencia a la insulina. Su hijo debe ser observado para descartar intolerancia a la glucosa. La administración irregular del medicamento puede dar lugar a un descenso en el nivel de azúcar en sangre, que puede manifestarse como temblor y mareo.

Algunos niños con déficit de hormona de crecimiento han presentado leucemia, tanto si habían recibido hormona de crecimiento como si no, por lo que el riesgo de presentar leucemia podría ser ligeramente mayor que en los niños sin déficit de hormona de crecimiento. No se ha demostrado una relación causa-efecto con la hormona de crecimiento.

Si su hijo presenta una cojera no explicada, póngase en contacto con su médico o enfermera.

Si alguno de los efectos secundarios se torna serio, o si presenta cualquier otra reacción adversa no descrita anteriormente, consulte a su médico o farmacéutico.

Interacciones:

Normalmente, se pueden tomar otros medicamentos sin problemas. Sin embargo, si usted o si su hijo está tomando CORTICOIDES, es importante que se lo diga al médico o enfermera. Estos medicamentos se utilizan para tratar varias enfermedades, tales como el asma, las alergias, el rechazo de un trasplante de riñón y la artritis reumatoide, y podrían frenar el efecto de la hormona de crecimiento. La terapia concomitante con glucocorticoides puede reducir el efecto de promoción de crecimiento de la Somatropina. Si es necesario el reemplazo de glucocorticoides, la dosis debe ser ajustada cuidadosamente.

Debe informar al médico o enfermera de todos los medicamentos que esté tomando su hijo, incluso los que haya comprado sin receta. Además, el inicio de la terapia de reemplazo de la hormona del crecimiento puede desenmascarar una insuficiencia suprarrenal secundaria en algunos pacientes, al reducir la actividad de la 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1 (11 β -HSD1), una enzima que convierte la cortisona inactiva en cortisol. El inicio de Somatropina en pacientes que reciben terapia de sustitución de glucocorticoides puede llevar a la manifestación de deficiencia de cortisol. Puede ser necesario el ajuste de la dosis de glucocorticoides. Debido a que los estrógenos orales pueden reducir la respuesta sérica de IGF-1 para el tratamiento con Somatropina, los pacientes que reciban tratamiento de reemplazo de estrógeno oral pueden requerir mayores dosis de Somatropina. Si una mujer que está tomando Somatropina inicia tratamiento de reemplazo de estrógeno por vía oral, es necesario aumentar la dosis de Somatropina para mantener los niveles séricos de IGF- 1 dentro del rango normal apropiado a la edad. Por otra parte, si una mujer en tratamiento con Somatropina suspende el tratamiento de reemplazo de estrógeno por vía oral, es necesario reducir la dosis de Somatropina para evitar el exceso de

Acta No. 13 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

hormona del crecimiento y/o efectos adversos. Cuando se administra Saizen® en combinación con medicamentos metabolizados por CYP 3A4, se aconseja vigilar la efectividad clínica de dichos medicamentos.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Posología y Administración

Saizen® 6 mg, 12 mg y 20 mg debe administrarse por vía subcutánea. Saizen® debe inyectarse preferentemente por la noche.

Niños y Adolescentes

La dosis y pauta de administración de Saizen® serán adaptadas por el médico a la superficie corporal o al peso de su hijo, de acuerdo con el siguiente esquema:

1) Retraso de crecimiento debido a una secreción inadecuada de hormona de crecimiento: 0,7 –1,0 mg/m² de superficie corporal por día ó 0,025- 0,035 mg/kg de peso corporal por día por administración subcutánea (debajo de la piel).

2) Retraso de crecimiento en niñas debido a disgenesia gonadal (Síndrome de Turner) 1,4 mg/m² de superficie corporal por día ó 0,045-0,05 mg/kg de peso corporal por día, por inyección subcutánea (debajo de la piel).

Si su hija está siendo tratada por padecer el Síndrome de Turner y recibe también esteroides anabolizantes no androgénicos, puede obtener una mayor respuesta de crecimiento. Pregunte a su médico si tiene dudas sobre estos medicamentos.

3) Retraso de crecimiento en niños prepuberales debido a insuficiencia renal crónica (IRC): 1,4 mg/m² de superficie corporal por día, lo que equivale aproximadamente a 0,045- 0,050 mg/kg, por día, por administración subcutánea (debajo de la piel).

4) Enanismo en niños consecutivo a un crecimiento intrauterino retardado (PEG = pequeño para la edad gestacional): 1 a 2 mg/m² de área de superficie corporal o 0,035 a 0,067 mg/kg de peso corporal administrado por inyección diaria por vía subcutánea (debajo de la piel).

El tratamiento debe interrumpirse si su hijo alcanza una talla adulta satisfactoria o si sus epífisis se han cerrado (sus huesos ya no pueden crecer más).

Para el trastorno del crecimiento en niños PEG, normalmente se recomienda continuar el tratamiento hasta alcanzar la talla adulta. El tratamiento deberá interrumpirse después del primer año si la velocidad de crecimiento está por debajo

Acta No. 13 de 2023 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

de + 1 DE. El tratamiento deberá interrumpirse cuando se alcance la talla adulta (definida como una velocidad de crecimiento < 2 cm / año) y, en caso de necesitar confirmación, si la edad ósea es de > 14 años (niñas) o > 16 años (niños), lo que corresponde al cierre de la placa de crecimiento epifisiario.

Adultos

5) Déficit de hormona del crecimiento en adultos

Se recomienda iniciar la terapia con dosis bajas de Somatropina, equivalentes a 0,15-0,3 mg, administrados diariamente por vía subcutánea. Esta dosis puede ser modificada gradualmente por su médico, controlándola con los valores de Factor de Crecimiento 1 Insulino-Símil (IGF-1).

La dosis final recomendada de hormona del crecimiento rara vez supera el 1,0 mg diario. En general se debe administrar la mínima dosis eficaz. En pacientes ancianos o con sobrepeso, pueden ser necesarias dosis más bajas.

Las mujeres podrían requerir dosis más altas que los hombres los cuales han demostrado un aumento en la sensibilidad a IGF-1 a lo largo del tiempo; esto quiere decir que existe un riesgo de que las mujeres, especialmente aquellas en tratamiento de reemplazo de estrógeno por vía oral, sean infratratadas, mientras que los hombres son sobretratados.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 9.1.9.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto allegado mediante radicado No. 20211300783 CCDS versión: 4.0. de 15.03.2018 rev.10.2018.

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

Aprobado PGR versión 12,0 del producto SAIZEN® Se solicita informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

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

Siendo las 16:00 del 21 de Noviembre de 2023, se da por terminada la sesión

Se firma por los que en ella intervinieron:

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ
Miembro SEMNNIMB

MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO
Miembro SEMNNIMB

MARIO FRANCISCO GUERRERO
Miembro SEMNNIMB

FABIO ANCIZAR ARISTIZÁBAL
Miembro SEMNNIMB

KERVIS ASID RODRÍGUEZ V.
Miembro SEMNNIMB

KENNY CRISTIAN DÍAZ BAYONA
Miembro SEMNNIMB

JENNY PATRICIA CLAVIJO ROJAS
Miembro SEMNNIMB

JOSÉ JULIÁN LÓPEZ GUTIÉRREZ
Miembro SEMNNIMB

MANUEL JAVIER TORRES SÁNCHEZ
Miembro SEMNNIMB

ANDREY FORERO ESPINOSA
Miembro SEMNNIMB

NAYIVE RODRÍGUEZ RODRÍGUEZ
Miembro SEMNNIMB (E)

ERWIN GUZMÁN AURELA
Miembro SEMNNIMB

GICEL KARINA LÓPEZ GONZÁLEZ
Secretaria SEMNNIMB

Acta No. 13 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

Acta No. 13 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16