

Contenido	
ACTA No. 01 DE 2025 Primera parte	2
ORDEN DEL DÍA.....	2
1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM.....	2
3.2. MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS COMPETIDORES (Registro Sanitario Nuevo)	3
3.2.1 ZIEXTENZO® 6 MG SOLUCIÓN INYECTABLE EN JERINGA PRECARGADA	3
3.4. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES	12
3.4.1. Medicamentos de síntesis.....	12
3.4.1.1 METOPIRONE® 250 mg.....	12
3.4.1.2. ESMYA® 5 MG COMPRIMIDOS.....	20
3.6. MODIFICACIONES POR CAMBIOS NORMATIVOS EN MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS	27
3.6.1 FRAXIPARINE® 0.3 mL	27
3.7. CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS	39
3.7.1 VACUNAS ESTACIONARIAS	39

COMISIÓN REVISORA

SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS

ACTA No. 01 DE 2025 Primera parte

SESIÓN ORDINARIA DEL 22, 23, 24, 27, 28, 29, 30 Y 31 DE ENERO DE 2025

ORDEN DEL DÍA

- 1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM**
- 2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR**
- 3. TEMAS A TRATAR**
 - 3.2. MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS COMPETIDORES (Registro Sanitario Nuevo)**
 - 3.4. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES**
 - 3.4.1. Medicamentos de síntesis**
 - 3.6. MODIFICACIONES POR CAMBIOS NORMATIVOS EN MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS**
 - 3.7. CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS**

DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

Siendo las 08:00 horas se inicia la sesión ordinaria de la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, en la sala virtual, previa verificación del quórum:

Dr. Manuel José Martínez Orozco
Dr. Mario Francisco Guerrero Pabón
Dr. Fabio Ancizar Aristizábal Gutiérrez
Dr. José Gilberto Orozco Díaz
Dr. Kervis Asid Rodríguez Villanueva
Dra. Jenny Patricia Clavijo Rojas
Dr. José Julián López Gutiérrez
Dr. Andrey Forero Espinosa
Dra. Danaida Erika Sandoval Peña
Dr. William Saza Londoño
Dra. Gloria Cecilia Peñuela Sánchez
Dra. Sandra María Montoya Escobar

Secretario:

Dr. Hugo Armando Badillo Arguelles

2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR

N/A

3. TEMAS A TRATAR

3.2. MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS COMPETIDORES (Registro Sanitario Nuevo)

3.2.1 ZIEXTENZO® 6 MG SOLUCIÓN INYECTABLE EN JERINGA PRECARGADA

Expediente : 20188047
Radicado : 20201159096 / 20231006990 / 20241213957
Fecha : 22/08/2024
Interesado : PHARMALAB PHL LABORATORIOS SAS

Composición: Cada jeringa precargada contiene 6 mg de pegfilgrastim en 0,6 ml de solución.

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:

Reducción de la duración de la neutropenia y de la incidencia de neutropenia febril en pacientes adultos con tumores malignos tratados con quimioterapia citotóxica (con excepción de leucemia mieloide crónica y síndromes mielodisplásicos).

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021011747 emitido mediante Acta No. 08 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 con fines de obtención de registro sanitario:

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión V 01, allegado mediante radicado No. 20241213957.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20241213957 se solicita evaluación respuesta al Auto No. 2021011747 emitido mediante Acta No. 08 de 2021 numeral 3.2.1. SEMNNIMB, para el principio activo pegfilgrastim jeringa precargada 6 mg en 0,6 ml de solución inyectable (Ziextenzo®); Así mismo, solicita aprobación inserto versión V 01, allegado mediante Radicado No. 20241213957.

La Sala recomienda aprobar la evaluación farmacológica del producto de la referencia con la siguiente información:

Composición: Cada jeringa precargada contiene 6 mg de pegfilgrastim en 0,6 ml de solución.

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:

Reducción de la duración de la neutropenia y de la incidencia de neutropenia febril en pacientes adultos con tumores malignos tratados con quimioterapia citotóxica (con excepción de leucemia mieloide crónica y síndromes mielodisplásicos).

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a pegfilgrastim, filgrastim, proteínas producidas por e. Coli o a alguno de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Datos clínicos obtenidos a partir de un número limitado de pacientes sugieren que pegfilgrastim tiene un efecto comparable a filgrastim en el tiempo de recuperación de la neutropenia grave en pacientes con leucemia mieloide aguda de novo. Sin embargo, no se han establecido los efectos a largo plazo de Zyextenzo en la leucemia mieloide aguda; por lo tanto, se debe usar con precaución en esta población de pacientes. Los factores estimulantes de colonias de granulocitos pueden estimular el crecimiento de células mieloides in vitro y podrían observarse efectos similares en algunas células no mieloides in vitro.

No se ha investigado la seguridad y eficacia de Zyextenzo en pacientes con síndrome mielodisplásico, leucemia mieloide crónica, ni en pacientes con leucemia mieloide aguda (LMA) secundaria; por lo tanto, no debe utilizarse en estos pacientes. Se debe tener especial precaución al distinguir el diagnóstico de la transformación blástica de la leucemia mieloide crónica de una leucemia mieloide aguda.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Zyextenzo administrado en pacientes < 55 años con leucemia mieloide aguda de novo con citogenética t (15;17).

No se ha investigado la seguridad y eficacia de Zyextenzo en pacientes tratados con dosis altas de quimioterapia.

Este medicamento no debe utilizarse para incrementar las dosis de la quimioterapia citotóxica por encima de los regímenes posológicos establecidos.

Eventos adversos pulmonares:

Se han notificado reacciones adversas pulmonares poco recuentes ($\geq$ 1/1.000 a $<$ 1/100), tras la administración de factores estimulantes de colonias de granulocitos (FEC-G), en particular neumonía intersticial. Pacientes con antecedente reciente de infiltrados pulmonares o neumonía pueden estar en mayor riesgo.

La aparición de síntomas respiratorios tales como tos, fiebre y disnea, en asociación con signos radiológicos de infiltración y deterioro de la función pulmonar, junto con un aumento en la cuenta de neutrófilos pueden ser signos preliminares del síndrome de distrés respiratorio agudo (sdra). En estos casos, se deberá suspender la administración de Zyextenzo, a discreción del médico, y administrar el tratamiento apropiado. Glomerulonefritis: se ha notificado glomerulonefritis en pacientes que reciben filgrastim y pegfilgrastim. Los eventos de glomerulonefritis se resuelven generalmente después de la reducción de la dosis o la discontinuación de filgrastim y pegfilgrastim. Se recomienda monitorizar los análisis de orina.

Síndrome de fuga capilar:

Se ha notificado síndrome de fuga capilar tras la administración de factores estimulantes de colonias de granulocitos, que se caracteriza por hipotensión, hipoalbuminemia, edema y hemoconcentración.

Los pacientes que desarrollan síntomas del síndrome de fuga capilar deben monitorearse cuidadosamente y deben recibir tratamiento de soporte estándar, que puede incluir la necesidad de cuidados intensivos.

Esplenomegalia y ruptura esplénica:

Se han notificado casos poco frecuentes y generalmente asintomáticos de esplenomegalia y casos poco frecuentes de ruptura esplénica después de la administración de pegfilgrastim, incluyendo algunos casos mortales. Por lo tanto, el tamaño del bazo debe evaluarse cuidadosamente (p.ej., examen clínico, ultrasonido). Se deberá considerar el diagnóstico de ruptura esplénica en pacientes que reporten dolor en la parte superior izquierda del abdomen o en el extremo del hombro.

Trombocitopenia y anemia:

El tratamiento con Zyextenzo solo, no evita la trombocitopenia ni la anemia debidas al mantenimiento de dosis completas de quimioterapia mielosupresora en el esquema prescrito. Se recomienda evaluar regularmente la cuenta de plaquetas y el hematocrito. Se debe tener especial cuidado cuando se administran agentes quimioterapéuticos en monoterapia o combinación que se conocen por causar trombocitopenia grave.

Anemia de células falciformes:

Las crisis de anemia de células falciformes se asocian con la utilización de pegfilgrastim en pacientes con rasgo de células falciformes o anemia de células falciformes. Por tanto, los médicos deben tener precaución al prescribir Zyextenzo a pacientes con rasgo de células falciformes o anemia de células falciformes, se deben monitorizar los parámetros clínicos y de laboratorio y estar alerta sobre la posible asociación de este medicamento con el aumento del tamaño del bazo y una crisis vaso-oclusiva.

Leucocitosis:

Se han observado cuentas en los glóbulos blancos iguales o superiores a 100×10^9 a la $9 //$ en menos del 1% de los pacientes tratados con Zyextenzo. No se han notificado eventos adversos directamente atribuibles a este grado de leucocitosis. Dichas elevaciones de los

glóbulos blancos son pasajeras, normalmente ocurren de 24 a 48 horas después de la administración y son consistentes con los efectos farmacodinámicos de este medicamento.

En consistencia con los efectos clínicos y del potencial para leucocitosis, se deben realizar cuentas de leucocitos a intervalos regulares durante el tratamiento. Se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con este medicamento, si la cuenta de leucocitos supera los 50×10^9 /l tras el punto mínimo esperado. Hipersensibilidad: se ha notificado hipersensibilidad, incluyendo reacciones anafilácticas, que ocurrieron durante el tratamiento inicial o subsecuente en pacientes tratados con Zyextenzo.

Suspenda definitivamente Zyextenzo en pacientes con hipersensibilidad clínica significativa.

No administre Zyextenzo en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a pegfilgrastim o filgrastim.

Ante una reacción alérgica grave, se debe administrar un tratamiento adecuado, con estrecho seguimiento del paciente durante varios días.

Inmunogenicidad:

Como con todas las proteínas terapéuticas, existe la posibilidad de inmunogenicidad. Las tasas de generación de anticuerpos contra pegfilgrastim son generalmente bajas. Como con todos los biológicos, se generan anticuerpos de unión; sin embargo, hasta el momento no se han asociado con actividad neutralizante.

La seguridad y eficacia de Zyextenzo para la movilización de células progenitoras hematopoyéticas en pacientes o donantes sanos no ha sido evaluada adecuadamente. La cubierta de la aguja de la jeringa precargada contiene caucho natural (un derivado del látex) que puede provocar reacciones alérgicas. El aumento de la actividad hematopoyética en la médula ósea en respuesta a la terapia con factores de crecimiento, se ha asociado con cambios transitorios de positividad ósea observables por imagen. Esto debe considerarse cuando se interpreten resultados de imágenes óseas. Zyextenzo contiene sorbitol.

Pacientes con problemas hereditarios de intolerancia a la fructosa, no deberían ser tratados con este medicamento. Zyextenzo contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por 6 mg de dosis, por lo que se considera libre de sodio.

El dispositivo on-body inyector de Zyextenzo usa adhesivo acrílico. Para aquellos pacientes que presentan reacciones al adhesivo acrílico, el uso de este producto puede resultar en una reacción significativa. Para mejorar la trazabilidad de los factores estimulantes de colonias de granulocitos (fec-g), la marca comercial del producto administrado debe estar correctamente registrada en la historia clínica del paciente.

Nuevas advertencias y precauciones especiales para su uso:

Datos clínicos limitados sugieren que pegfilgrastim tiene un efecto comparable a filgrastim en el tiempo de recuperación de la neutropenia grave en pacientes con leucemia mieloide aguda de novo. Sin embargo, no se han establecido los efectos a largo plazo de Zyextenzo en la leucemia mieloide aguda; por lo tanto, se debe usar con precaución en esta población de pacientes.

Los factores estimulantes de colonias de granulocitos pueden estimular el crecimiento de células mieloides in vitro y podrían observarse efectos similares en algunas células no mieloides in vitro. No se ha investigado la seguridad y eficacia de Zyextenzo en pacientes con síndrome mielodisplásico, leucemia mieloide crónica, ni en pacientes con leucemia mieloide aguda (lma) secundaria; por lo tanto, no debe utilizarse en estos pacientes. Se debe tener especial precaución al distinguir el diagnóstico de la transformación blástica de la leucemia mieloide crónica de una leucemia mieloide aguda. No se ha establecido la seguridad y eficacia de Zyextenzo administrado en pacientes < 55 años con lma de novo con citogenética t (15; 17).

No se ha investigado la seguridad y eficacia de Zyextenzo en pacientes tratados con dosis altas de quimioterapia. Este medicamento no debe utilizarse para incrementar las dosis de la quimioterapia citotóxica por encima de los regímenes posológicos establecidos.

Eventos adversos pulmonares

Se han notificado reacciones adversas pulmonares poco frecuentes (< 1/1.000 a > 1/100), en particular neumonía intersticial, tras la administración de factores estimulantes de colonias de granulocitos (fec-g).

Pacientes con antecedente reciente de infiltrados pulmonares o neumonía pueden estar en mayor riesgo. La aparición de síntomas respiratorios tales como tos, fiebre y disnea, en asociación con signos radiológicos de infiltración y deterioro de la función pulmonar, junto con un aumento en la cuenta de neutrófilos pueden ser signos preliminares del síndrome de distrés respiratorio agudo (sdra).

En estos casos, se deberá suspender la administración de Zyextenzo, a discreción del médico, y administrar el tratamiento apropiado.

Glomerulonefritis

Se ha notificado glomerulonefritis en pacientes que reciben filgrastim y pegfilgrastim. Los eventos de glomerulonefritis se resuelven generalmente después de la reducción de la dosis o la discontinuación de filgrastim y pegfilgrastim.

Se recomienda monitorizar los análisis de orina. Síndrome de fuga capilar se ha notificado síndrome de fuga capilar tras la administración de factores estimulantes de colonias de granulocitos, que se caracteriza por hipotensión, hipoalbuminemia, edema y hemoconcentración.

Los pacientes que desarrollan síntomas del síndrome de fuga capilar deben monitorearse cuidadosamente y recibir tratamiento sintomático estándar, que puede incluir la necesidad de cuidados intensivos.

Esplenomegalia y ruptura esplénica

Se han notificado casos poco frecuentes y generalmente asintomáticos de esplenomegalia y casos poco frecuentes de ruptura esplénica después de la administración de pegfilgrastim, incluyendo algunos casos mortales. Por lo tanto, el tamaño del bazo debe evaluarse cuidadosamente (p.ej., examen clínico, ultrasonido).

Se deberá considerar el diagnóstico de ruptura esplénica en pacientes que reporten dolor en la parte superior izquierda del abdomen o en el extremo del hombro.

Trombocitopenia y anemia

El tratamiento con Zyextenzo solo, no evita la trombocitopenia y la anemia debidas al mantenimiento de dosis completas de quimioterapia mielosupresora en el esquema prescrito. Se recomienda evaluar regularmente la cuenta de plaquetas y el hematocrito. Se debe tener especial cuidado cuando se administran agentes quimioterapéuticos en monoterapia o combinación que se conocen por causar trombocitopenia grave.

Anemia de células falciformes:

Las crisis de anemia de células falciformes han sido asociadas con la utilización de pegfilgrastim en pacientes con rasgo de células falciformes o anemia de células falciformes. Por lo tanto, los médicos deben tener precaución al prescribir Zyextenzo a pacientes con rasgo de células falciformes o anemia de células falciformes, se deben monitorizar los parámetros clínicos apropiados y el estatus de laboratorio y estar alerta sobre la posible asociación de este medicamento con el aumento del tamaño del bazo y una crisis vaso-oclusiva.

Leucocitosis

Se han observado recuentos de glóbulos blancos iguales o superiores a $100 \times 10^9/l$ en menos del 1% de los pacientes tratados con Zyextenzo. No se han notificado eventos adversos directamente atribuibles a este grado de leucocitosis.

Dichas elevaciones de los glóbulos blancos son transitorias, normalmente ocurren de 24 a 48 horas después de la administración y son consistentes con los efectos farmacodinámicos de este medicamento. En consistencia con los efectos clínicos y del potencial para leucocitosis, se deben realizar recuentos de glóbulos blancos a intervalos regulares durante el tratamiento.

Se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con este medicamento, si la cuenta de leucocitos supera los $50 \times 10^9/l$ tras el punto mínimo esperado.

Hipersensibilidad

Se ha notificado hipersensibilidad, incluyendo reacciones anafilácticas, que ocurrieron durante el tratamiento inicial o subsecuente en pacientes tratados con Zyextenzo.

Suspenda definitivamente Zyextenzo en pacientes con hipersensibilidad clínica significativa.

No administre Zyextenzo en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a pegfilgrastim o filgrastim.

Ante una reacción alérgica grave, se debe administrar un tratamiento adecuado, con estrecho seguimiento del paciente durante varios días.

Inmunogenicidad

Como con todas las proteínas terapéuticas, existe la posibilidad de inmunogenicidad. Las tasas de generación de anticuerpos contra pegfilgrastim son generalmente bajas. Como con todos los biológicos, se generan anticuerpos de unión; sin embargo, hasta el momento no se han asociado con actividad neutralizante.

La seguridad y eficacia de Zyextenzo para la movilización de células progenitoras hematopoyéticas en pacientes o donantes sanos no ha sido evaluada adecuadamente. La cubierta de la aguja de la jeringa prellenada contiene caucho natural seco (un derivado del látex), que puede provocar reacciones alérgicas.

El aumento de la actividad hematopoyética en la médula ósea en respuesta a la terapia con factores de crecimiento, se ha asociado con hallazgos imagenológicos óseos transitorios positivos.

Esto debe considerarse cuando se interpreten resultados imagenológicos óseos. Zyextenzo contiene sorbitol.

Pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructosa, no deberían ser tratados con este medicamento.

Reacciones adversas:

Informe inmediatamente a su médico si experimenta alguno o una combinación de los siguientes efectos adversos:

- **Hinchazón** que puede estar asociado con orinar con una menor frecuencia, dificultad para respirar, hinchazón y sensación de plenitud abdominal y una sensación general de cansancio. Estos síntomas generalmente se desarrollan muy rápidamente.

Estos pueden ser síntomas de una enfermedad que ocurre de forma poco frecuente (que puede afectar hasta 1 de cada 100 personas) llamada “síndrome de fuga capilar” y que puede causar que la sangre se escape de un pequeño vaso sanguíneo hacia otros lugares de su cuerpo y necesite atención médica urgente.

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes):

- **Dolor de huesos.** Su médico le informará sobre qué puede tomar para calmar el dolor.
- náuseas y dolor de cabeza.

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes):

- dolor en la zona de la inyección.
- dolor general y dolor en las articulaciones y músculos.
- pueden tener lugar algunos cambios en su sangre, que serán detectados mediante análisis de sangre periódicos. Puede aumentar el número de glóbulos blancos durante un

corto periodo de tiempo. Puede disminuir el número de plaquetas lo que puede provocar la aparición de moratones.

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes):

- reacciones de tipo alérgico, que incluyen enrojecimiento y rubor/sofocos, aparición de sarpullidos, e inflamación cutánea con picor.
- reacciones alérgicas graves, que incluyen anafilaxia (debilidad, caída de la tensión arterial, dificultad para respirar, hinchazón facial).
- aumento del tamaño del bazo.
- ruptura del bazo. Algunos casos de ruptura del bazo fueron mortales. Es importante que contacte con su médico inmediatamente si nota dolor en la parte superior izquierda del abdomen o en el hombro izquierdo ya que podrían tener relación con un problema en su bazo.
- problemas respiratorios. Si usted tiene tos, fiebre y dificultad para respirar, consulte con su médico.
- se han producido casos de síndrome de Sweet (lesiones dolorosas, inflamadas, de coloración violácea en las extremidades y en algunas ocasiones en la cara y cuello, acompañadas de fiebre), pero podrían estar relacionados otros factores.
- vasculitis cutánea (inflamación de los vasos sanguíneos cutáneos).
- daño en los pequeños filtros dentro de los riñones (glomerulonefritis).
- enrojecimientos en la zona de la inyección.
- tos con sangre (hemoptisis).

Efectos adversos raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 pacientes):

- inflamación de la aorta (el vaso sanguíneo grande que transporta la sangre desde el corazón hasta el resto del cuerpo).
- sangrado del pulmón (hemorragia pulmonar).
- síndrome de Stevens-Johnson, que puede aparecer como manchas rojizas concéntricas o circulares a menudo con ampollas centrales en el tronco, exfoliación, úlceras en la boca, garganta, nariz, genitales y ojos; y puede venir precedido de fiebre y síntomas tipo gripal. Deje de usar Ziextenzo si desarrolla estos síntomas y contacte con su médico o busque atención médica de inmediato.

Interacciones:

Debido a la potencial sensibilidad a la quimioterapia citotóxica de las células mieloides en rápida división, pegfilgrastim debe administrarse a partir de las 24 horas después de la administración de la quimioterapia citotóxica.

En los ensayos clínicos pegfilgrastim se administró de forma segura 14 días antes de la quimioterapia. La administración simultánea de pegfilgrastim con fármacos quimioterápicos no ha sido evaluada en pacientes. En modelos animales la administración simultánea de pegfilgrastim y 5-fluorouracilo (5-FU) u otros antimetabolitos ha aumentado la mielosupresión.

En los ensayos clínicos no se han investigado específicamente las posibles interacciones con otros factores de crecimiento hematopoyéticos o con citocinas.

No se ha investigado específicamente la posibilidad de interacción con el litio, que también estimula la liberación de los neutrófilos. No hay evidencia de que dicha interacción sea nociva.

La seguridad y eficacia de pegfilgrastim no han sido evaluadas en pacientes tratados con fármacos quimioterápicos con acción mielosupresora retardada, p. ej. nitrosoureas.

No se han realizados estudios específicos de interacción o metabolismo, sin embargo, los ensayos clínicos no han indicado ninguna interacción entre pegfilgrastim y cualquier otro medicamento.

Poblaciones Especiales:

Vía de administración: Subcutánea (S.C.)

Dosificación y Grupo etario:

Ziextenzo está indicado en pacientes mayores de 18 años.

Siga exactamente las instrucciones de administración de Ziextenzo indicadas por su médico. En caso de duda, pregunte a su médico o farmacéutico.

La dosis habitual es una inyección subcutánea de 6 mg (debajo de la piel) usando una jeringa precargada, que se debe administrar al final de cada ciclo de quimioterapia a partir de las 24 horas después de su última dosis de quimioterapia.

Embarazo y lactancia

Consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar cualquier medicamento.

Pegfilgrastim no se ha usado en mujeres embarazadas.

Es importante que informe a su médico si:

- Está embarazada;
- Cree que podría estar embarazada; o
- Tiene intención de quedarse embarazada.

Si se queda embarazada durante el tratamiento con Ziextenzo, por favor informe a su médico.

A menos que su médico le indique lo contrario, debe abandonar la lactancia si usa Ziextenzo.

Conducción y uso de máquinas

La influencia de Ziextenzo sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

Condición de venta: Venta con fórmula médica.

Norma Farmacológica: 17.7.0.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto versión V 01, allegado mediante Radicado No. 20241213957.

En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 2,0 del producto Ziextenzo se considera que:

- Los datos y documentación entregada por el titular dan respuesta a lo solicitado en el concepto previo emitido por el grupo de farmacovigilancia del Invima. De ser aprobada su comercialización, se solicita informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

Los reportes de eventos adversos se deben presentar a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos - Grupo de Farmacovigilancia mediante el mecanismo establecido por el Invima para tal fin y en los tiempos establecidos en la normatividad sanitaria vigente aplicable, así mismo el interesado deberá disponer de un informe periódico de seguridad actualizado para presentar a requerimiento del Invima, por último, se debe informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

3.4. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES

3.4.1. Medicamentos de síntesis

3.4.1.1 METOPIRONE® 250 mg

Expediente : 20152673
Radicado : 20241108904
Fecha : 06/05/2024
Interesado : Valentech Pharma Colombia S.A.S

Composición: Cada cápsula blanda contiene METIRAPONA 250 mg

Forma farmacéutica: Cápsula blanda

Indicaciones:

- Alternativo como prueba diagnóstica para la insuficiencia de ACTH y en el diagnóstico diferencial del síndrome de Cushing ACTH-dependiente.
- Alternativo para el manejo de pacientes con síndrome de Cushing endógeno.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto Versión 5 del 27/03/2024 allegado mediante radicado 20241108904
- IPP Versión 5 del 27/03/2024 allegado mediante radicado 20241108904

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado presenta modificación de indicaciones, dosificación / grupo etario, precauciones y advertencias, reacciones adversas y aprobación de inserto e información para prescribir (IPP) Versión 5 del 27/03/2024 allegados mediante Radicado 20241108904, para el medicamento Metopirone® 250 mg, principio activo metirapona, en las indicaciones modificadas: *“- Como prueba diagnóstica para la insuficiencia de ACTH y en el diagnóstico diferencial del síndrome de Cushing ACTH-dependiente. -Para el manejo de pacientes con síndrome de Cushing endógeno”*.

La modificación propuesta por el interesado consiste en la supresión de término “alternativo” en las dos indicaciones aprobadas. Aduce que en el 2018 el producto de la referencia fue aprobado como vital no disponible y que, por estar dirigido a una “enfermedad huérfana”, no contaba entonces con estudios clínicos prospectivos. Refiere que posteriormente a su aprobación en Colombia, se realizó el “Estudio PROMPT”: “Estudio internacional prospectivo, de un solo brazo, abierto, multicéntrico para evaluar los efectos de la metirapona en pacientes con síndrome de Cushing endógeno durante un período de tratamiento de 12 semanas seguido de un período de extensión de 24 semanas”.

Incluye en su solicitud actualización en los ítems de dosificación, advertencias y precauciones.

El estudio PROMPT fue un ensayo clínico prospectivo, abierto y multicéntrico, sobre la eficacia y seguridad de metirapona en pacientes con síndrome de Cushing endógeno. Tuvo un período inicial de tratamiento de 12 semanas, seguido de una extensión opcional de 24 semanas. Participaron 50 pacientes con diferentes etiologías del síndrome de Cushing endógeno como enfermedad de Cushing persistente o recurrente, síndrome de ACTH ectópica y Cushing de causas suprarrenales. El estudio se dirigió principalmente a evaluar la capacidad de metirapona para normalizar los niveles de cortisol libre en orina (UFC) en un período de 12 semanas. El 80% de los pacientes alcanzaron una normalización o una reducción de al menos el 50% en los niveles de UFC al final de este período. Además, se observó mejoría en comorbilidades asociadas al síndrome de Cushing como la hipertensión y las alteraciones metabólicas, así como una mejoría en la calidad de vida de los pacientes, con un aumento del 48% en la puntuación total respecto al valor basal en la

13

Acta No. 01 de 2025 SEMPB Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

semana 12. En cuanto al perfil de seguridad, en general fue un agente bien tolerado, los eventos adversos más comunes fueron de naturaleza gastrointestinal.

La Sala recomienda aprobar las modificaciones solicitadas, con la siguiente información:

Indicaciones

- Como prueba diagnóstica para la insuficiencia de ACTH y en el diagnóstico diferencial del síndrome de Cushing ACTH-dependiente.
- Para el manejo de pacientes con síndrome de Cushing endógeno.

Modificación de dosificación / grupo etario

Posología

Aplicaciones diagnósticas

- Prueba corta con una sola dosis – Diagnóstico de la insuficiencia de ACTH

Esta prueba puede llevarse a cabo de forma ambulatoria. En ella se determinan los niveles plasmáticos de 11-desoxicortisol y/o ACTH tras una única dosis de Metopirone. Al paciente se le administran 30 mg/kg (máximo 3 g de Metopirone) a medianoche, con yogur o leche para minimizar las náuseas y los vómitos.

Población pediátrica

En niños se recomienda la misma dosis que en adultos.

La muestra de sangre para el análisis se extrae por la mañana temprano (7:30 - 8:00 horas).

El plasma deberá congelarse lo más pronto posible. Al paciente se le administra entonces una dosis profiláctica de 50 mg de acetato de cortisona.

Evaluación:

Los valores normales dependerán del método utilizado para determinar los niveles de ACTH y 11-desoxicortisol. Una reserva intacta de ACTH por lo general se indica por un aumento en el nivel plasmático de ACTH a 44 pmol/l (200 ng/l) como mínimo, o por un aumento en el nivel de 11-desoxicortisol a más de 0,2 μ mol/l (70 μ g/l). Los pacientes con una presunta insuficiencia adrenocortical deberán ser hospitalizados la noche anterior como medida de precaución.

- Prueba con dosis múltiples – Diagnóstico de la insuficiencia de ACTH y diagnóstico diferencial de la hiperactividad adrenocortical en el síndrome de Cushing

El paciente deberá ser hospitalizado. En este estudio se miden los niveles de esteroides urinarios. El primer día se determinan los valores basales para las 24 horas precedentes al estudio. El segundo día se administran 500-750 mg de Metopirone cada 4 horas, durante 24 horas, lo que hace una dosis total de 3,0-4,5 g. El efecto se evalúa en dos muestras consecutivas de orina de 24 horas. El efecto máximo de Metopirone sobre los valores de esteroides urinarios deberá alcanzarse dentro de las 24 horas posteriores.

Población pediátrica

La recomendación para la administración pediátrica se basa en datos limitados. En niños, la dosis deberá ser de 15 mg/kg de peso corporal, con una dosis mínima de 250 mg cada 4 horas, por 6 dosis.

Se recomienda que los pacientes tomen las cápsulas con leche o después de las comidas, a fin de minimizar las náuseas y los vómitos.

Evaluación:

Deficiencia de ACTH:

Si la hipófisis funciona normalmente, Metopirone provoca un marcado incremento en los valores de 17-hidroxycorticosteroides (17-OHCS) o esteroides 17-cetogénicos (17-KGS) en la orina (a un mínimo de dos veces los niveles basales). La falta de respuesta indica insuficiencia adrenocortical secundaria.

Síndrome de Cushing:

Un aumento excesivo en los valores de 17-OHCS o 17-KGS en la orina tras la administración de Metopirone indica una superproducción de ACTH que ha provocado hiperplasia adrenocortical (Síndrome de Cushing). Dicho incremento puede considerarse una indicación de que no hay un tumor adrenocortical produciendo cortisol en forma autónoma.

Uso terapéutico

Adultos

Para el manejo del síndrome de Cushing, la dosis inicial de metirapona puede variar de 250 a 1500 mg/día, dependiendo de la severidad del hipercortisolismo y la causa del síndrome de Cushing. La administración de metirapona puede iniciarse con dosis de 750 mg/día para pacientes con síndrome de Cushing moderado.

Para pacientes con síndrome de Cushing grave, las dosis de inicio pueden ser mayores, hasta 1500 mg/día.

Pueden utilizarse dosis iniciales menores en los casos de enfermedad de Cushing leve, o adenoma o hiperplasia suprarrenal. La dosis de metirapona deberá ajustarse en forma individual, para satisfacer los requisitos del paciente y en función de la tolerabilidad.

La dosis habitual de mantenimiento varía entre 500 y 6000 mg/día. La dosis deberá administrarse en tres o cuatro dosis divididas.

La dosis diaria deberá ajustarse transcurridos unos días, con miras a disminuir los niveles plasmáticos/séricos medios de cortisol y/o los niveles urinarios de cortisol libre en 24 horas a un valor normal objetivo, o hasta alcanzar la dosis máxima tolerada de metirapona. Los niveles plasmáticos/séricos medios de cortisol pueden calcularse a partir del promedio de 5 a 6 muestras plasmáticas/séricas obtenidas a lo largo de un día, o a partir de los niveles de cortisol obtenidos inmediatamente antes de la dosis matinal.

Es necesario monitorizar una vez por semana los niveles plasmáticos/séricos de cortisol y/o los niveles urinarios de cortisol libre de 24 horas, para permitir ajustes adicionales de la dosis en caso de ser necesarios. El periodo de ajuste de la dosis habitualmente es de 1 a 4 semanas. Cuando los niveles de cortisol se acercan a los valores óptimos, son suficientes periodos más prolongados (por lo general una vez por mes o cada dos meses) para la monitorización.

Puede agregarse una terapia de sustitución fisiológica de corticosteroides al bloqueo completo de cortisol con metirapona (régimen de bloqueo y reemplazo). Esto puede iniciarse una vez que el nivel sérico o urinario de cortisol está en el rango normal y se aumentan las dosis de metirapona para alcanzar la supresión completa de la secreción de cortisol. En caso de un rápido escalamiento de la dosis o en pacientes con síndrome de Cushing cíclico, es posible añadir una terapia de sustitución fisiológica de corticosteroides.

Poblaciones especiales

Población pediátrica

La recomendación para la administración pediátrica se basa en datos limitados. Los informes de casos han indicado que no existe una recomendación de dosis específica para el uso pediátrico en el tratamiento del síndrome de Cushing. La dosis deberá ajustarse en forma individual en función de los niveles de cortisol y de la tolerabilidad.

Población de edad avanzada

Dosis igual a la de adultos. Son escasos los datos disponibles sobre el uso de metirapona en pacientes de edad avanzada (≥ 65 años de edad). La evidencia clínica indica que no se requieren recomendaciones especiales de dosis y administración en ninguna de las indicaciones.

Forma de administración

Las cápsulas deben tomarse con leche o después de las comidas a fin de minimizar las náuseas y los vómitos, que pueden provocar una absorción deficiente.

- Modificación de precauciones o advertencias

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Aplicaciones diagnósticas

La prueba diagnóstica con metirapona debe estar restringida a centros hospitalarios de referencia.

Pacientes con capacidad secretora suprarrenal reducida e hipopituitarismo grave

Deberá demostrarse la capacidad de la corteza suprarrenal para responder a la ACTH exógena antes de emplear Metopirone como prueba, ya que Metopirone puede inducir insuficiencia suprarrenal aguda en pacientes con una capacidad secretora suprarrenal reducida y en pacientes con insuficiencia hipofisaria global. La prueba deberá realizarse

en el hospital con monitorización estrecha, en caso de sospecha de insuficiencia adrenocortical.

Función hepática reducida

Los pacientes con cirrosis hepática a menudo muestran una respuesta retrasada a Metopirone, ya que el daño hepático demora la semivida de eliminación plasmática del cortisol.

Pacientes con hipotiroidismo o que toman fármacos que afectan el eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal

En los casos de hipoactividad tiroidea, puede que los niveles de esteroides urinarios se eleven muy lentamente, o no se eleven en absoluto, en respuesta a Metopirone. Antes de hacer la prueba con Metopirone, se debe suspender la administración de fármacos que afecten la función hipofisaria o adrenocortical. Si la función adrenocortical o de la hipófisis anterior está comprometida más severamente que lo que indican los resultados de la prueba, Metopirone puede desencadenar una insuficiencia adrenocortical transitoria. Esta situación puede corregirse rápidamente mediante la administración de dosis adecuadas de corticosteroides.

Uso terapéutico

Hipocortisolismo

El medicamento solo debe ser utilizado bajo la supervisión de especialistas que dispongan de las instalaciones adecuadas para la monitorización de las respuestas clínicas y bioquímicas. El tratamiento con Metopirone induce una disminución rápida en los niveles de cortisol en circulación, y podría provocar hipocortisolismo/hipoadrenalismo. En consecuencia, es necesario monitorizar e informar a los pacientes con respecto a los signos y síntomas asociados con el hipocortisolismo (por ejemplo, debilidad, fatiga, anorexia, náuseas, vómitos, hipotensión, hiperpotasemia, hiponatremia, hipoglucemia). En caso de hipocortisolismo documentado, puede ser necesario recurrir temporalmente a una terapia de sustitución de esteroides (glucocorticoides) exógenos y/o a la reducción de la dosis o la suspensión del tratamiento con Metopirone.

Métodos de medición de esteroides

Se recomienda un ensayo sin reactividad cruzada con precursores esteroides, como un inmunoensayo específico o un método de cromatografía líquida-espectrometría de masas (LC-MS/MS), para medir los niveles de cortisol plasmático/sérico y urinario, a fin de permitir un ajuste preciso de la dosis de metirapona.

Pacientes con síndrome de Cushing grave

Se sabe que el síndrome de Cushing grave aumenta el riesgo de infecciones oportunistas, como neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, debido a los efectos inmunosupresores y antiinflamatorios del hipercortisolismo. Generalmente, se debe prever una infección en estos pacientes y se recomienda un manejo cuidadoso. Debe considerarse el inicio de un tratamiento profiláctico apropiado para esta población.

Hipertensión

El tratamiento a largo plazo con Metopirone puede provocar hipertensión como resultado de la secreción excesiva de desoxicorticosterona.

Hipopotasemia

Puede producirse hipopotasemia en pacientes con síndrome de Cushing y durante el tratamiento con Metopirone. Los niveles de potasio deben comprobarse antes iniciar el tratamiento y controlarse periódicamente durante el mismo.

Debe corregirse cualquier hipopotasemia antes de la administración de Metopirone y/o durante el tratamiento.

Prolongación del intervalo QTc

En un ensayo clínico realizado en pacientes con síndrome de Cushing tratados con metirapona (PROMPT, estudio prospectivo de un solo brazo, abierto, con 50 pacientes incluidos en el conjunto de datos de seguridad), tres pacientes tuvieron un aumento asintomático del intervalo QTcF superior a 60 ms. Ningún paciente tuvo un aumento del intervalo QTcF superior a 480 ms.

Metirapona debe utilizarse con precaución en pacientes con enfermedades cardíacas relevantes preexistentes y/o con alteraciones electrolíticas. Si aparecen signos de arritmia cardíaca durante el tratamiento con Metopirone, se recomienda la monitorización del ECG y de los electrolitos.

Excipientes

Metirapone puede provocar reacciones alérgicas (posiblemente retardadas) porque contiene etil parahidroxibenzoato sódico (E215) y propil parahidroxibenzoato sódico (E217).

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

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos o éstos son limitados relativos al uso de metirapona en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales son insuficientes en términos de toxicidad para la reproducción.

No se recomienda utilizar Metopirone durante el embarazo como prueba diagnóstica ni para el manejo del síndrome de Cushing endógeno a menos que los beneficios potenciales superen a los riesgos (en este caso, se deberá monitorizar la presión arterial y manejar la hipertensión en forma adecuada para evitar complicaciones como la preeclampsia), ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos.

Se ha observado el paso transplacentario de la metirapona en animales y humanos. Por lo tanto, si se requiere Metopirone durante el embarazo, los niveles de cortisol y electrolitos en el neonato deben ser monitorizados en el nacimiento y la semana siguiente o hasta su resolución, para monitorizar el riesgo potencial de insuficiencia suprarrenal (se han

notificado casos raros de cortisol bajo transitorio en neonatos expuestos en el útero). Puede ser necesaria la sustitución de glucocorticoides.

Lactancia

No se dispone de información suficiente relativa a la excreción de metirapona en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños. Debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento con Metopirone.

Fertilidad

El efecto de la metirapona sobre la fertilidad humana no ha sido investigado en estudios clínicos. En animales, se ha observado que la metirapona provoca efectos adversos sobre la espermatogénesis y el desarrollo folicular ovárico; no obstante, no se han llevado a cabo estudios formales de fertilidad.

- Modificación de reacciones adversas

Reacciones adversas

Los datos de seguridad derivan de informes espontáneos, de la literatura publicada y estudio PROMPT (estudio prospectivo de un solo brazo, abierto, con 50 pacientes incluidos en el conjunto de datos de seguridad). Las reacciones farmacológicas adversas (Tabla 1) se enumeran conforme a la Clasificación de Órganos del Sistema MedDRA, utilizando la siguiente convención: muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$); muy raro ($< 1/10.000$), de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 1 Reacciones adversas farmacológicas

Clasificación de órganos del sistema (SOC)	Frecuencia de SOC / término de preferencia		
	Muy frecuente ($\geq 1/10$)	Frecuente ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Frecuencia no conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Leucopenia, anemia, trombocitopenia
Trastornos endocrinos	Insuficiencia suprarrenal*		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Apetito disminuido	Hipocalcemia	
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea* Mareo*	Sedación	
Trastornos vasculares	Hipertensión	Hipotensión*	
Trastornos gastrointestinales	Nauseas* Dolor abdominal* Diarrea	Vómitos*	
Trastornos hepatobiliares			Enzimas hepáticas elevadas

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Reacciones de hipersensibilidad incluyendo erupciones, prurito y Urticaria	Hirsutismo** Acné	Alopecia
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia	Mialgia	
Infecciones e infestaciones			Neumonía por <i>Pneumocystis jirovecii</i>
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Trastornos asténicos, edema periférico		

* Principalmente durante el periodo de titulación/aumento de la dosis.

** Los casos notificados ocurrieron en el estudio PROMPT tras un tratamiento de 12 a 36 semanas de duración.”

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema de Vigilancia Sanitaria del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA al cual puede acceder a través del sitio web www.invima.gov.co.

Norma Farmacológica: 1.2.0.0.N20, 9.2.3.0.N10

ATC	PRINCIPIO ACTIVO	FORMA FARMACEUTICA	CONCENTRACION
V04CD01	METIRAPONA	CÁPSULAS BLANDAS	250 mg

La Sala recomienda incluir el código ATC V04CD01 en las siguientes Normas Farmacológicas 1.2.0.0.N20, 9.2.3.0.N10.

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto Versión 5 del 27/03/2024 y la información para prescribir Versión 5 del 27/03/2024 allegados mediante Radicado 20241108904.

3.4.1.2. ESMYA® 5 MG COMPRIMIDOS

Expediente : 20074631
Radicado : 20211219966 / 20221114263
Fecha : 20/10/2021
Interesado : GEDEON RICHTER Plc.

Composición: Acetato de ulipristal 5 mg

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones:

El acetato de ulipristal está indicado para el tratamiento preoperatorio de los síntomas moderados y graves de miomas uterinos en mujeres adultas en edad reproductiva.

El acetato de ulipristal está indicado para el tratamiento intermitente repetido de los síntomas moderados y graves de los miomas uterinos en mujeres adultas en edad reproductiva.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto Versión 04 allegado mediante radicado 20211219966
- IPP Versión 04 allegado mediante radicado 20211219966

CONCEPTO: Revisada la información allegada en los Radicados 20211219966 / 20221114263 referente al producto ESMYA® 5 mg comprimidos, principio activo acetato de ulipristal, la Sala Especializada Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita la aprobación de modificación de indicaciones, precauciones y advertencias, reacciones adversas, inserto Versión e información para prescribir 04 allegado mediante Radicado 20211219966.

Al momento de la evaluación, el principio activo acetato de ulipristal cuenta con registro sanitario para la indicación “El acetato de ulipristal está indicado para el tratamiento preoperatorio, durante un período de tratamiento, de los síntomas moderados y graves de miomas uterinos en mujeres adultas en edad reproductiva. El acetato de ulipristal está indicado para el tratamiento intermitente repetido de los síntomas moderados y graves de los miomas uterinos en mujeres adultas en edad reproductiva que no son candidatas a cirugía. Por máximo 4 ciclos”.

El interesado en la solicitud de modificación no incluye la indicación, “El acetato de ulipristal está indicado para el tratamiento preoperatorio, durante un período de tratamiento, de los síntomas moderados y graves de miomas uterinos en mujeres adultas en edad reproductiva”, por tanto, la Sala se abstiene de recomendar su aprobación.

La indicación solicitada es: “El acetato de ulipristal está indicado para el tratamiento intermitente de los síntomas de moderados a graves de los miomas uterinos en mujeres adultas que no han alcanzado la menopausia cuando la embolización de miomas uterinos

y/o las opciones de tratamiento quirúrgico no son adecuadas o han fracasado. Por máximo 4 ciclos”.

La Sala considera que la modificación de indicación solicitada por el interesado es pertinente, por tanto, recomienda aprobar las modificaciones solicitadas con la siguiente información:

Indicaciones

El acetato de ulipristal está indicado para el tratamiento intermitente de los síntomas de moderados a graves de los miomas uterinos en mujeres adultas que no han alcanzado la menopausia cuando la embolización de miomas uterinos y/o las opciones de tratamiento quirúrgico no son adecuadas o han fracasado. Por máximo 4 ciclos.

Modificación de precauciones o advertencias

Advertencias y precauciones especiales de empleo

El acetato de ulipristal sólo debe prescribirse tras un diagnóstico meticuloso. Antes de prescribir el tratamiento, se debe asegurar de que la paciente no está embarazada. Si se sospecha que la paciente está embarazada antes del inicio de un nuevo período de tratamiento, debe realizársele una prueba de embarazo.

Anticoncepción

No se recomienda el uso simultáneo de medicamentos orales que contengan progestágenos solos, de dispositivos intrauterinos liberadores de progestágenos, ni de anticonceptivos orales combinados. Aunque la mayoría de las mujeres que toman una dosis terapéutica de acetato de ulipristal desarrollan anovulación, se recomienda usar un método anticonceptivo no hormonal durante el tratamiento.

Cambios en el endometrio

El acetato de ulipristal ejerce una acción farmacodinámica específica sobre el endometrio: En las pacientes tratadas con acetato de ulipristal pueden observarse cambios en las características histológicas del endometrio. Estos cambios revierten tras el cese del tratamiento.

Dichos cambios histológicos se denominan “cambios endometriales asociados a moduladores del receptor de la progesterona” (PAEC, por sus siglas en inglés) y no deben confundirse con una hiperplasia endometrial.

Además, durante el tratamiento puede producirse un engrosamiento reversible del endometrio.

En caso de tratamiento intermitente repetido, se recomienda realizar un seguimiento periódico del endometrio. Dicho seguimiento incluye la realización de una ecografía anual, tras el regreso de la menstruación durante el período sin tratamiento.

Si se observa un engrosamiento del endometrio, que persista después del regreso de las menstruaciones durante los períodos sin tratamiento o tras los 3 meses posteriores al cese

de los períodos de tratamiento, y/o si se observa un patrón menstrual alterado, debe realizarse una investigación, incluyendo una biopsia endometrial, con el fin de descartar otras afecciones subyacentes (inclusive, un tumor endometrial).

En caso de hiperplasia (sin atipia), se recomienda llevar un seguimiento conforme a la práctica clínica habitual (por ejemplo, un control de seguimiento 3 meses después). Si hay hiperplasia atípica, ésta debe investigarse y tratarse conforme a la práctica clínica habitual.

Ninguno de los períodos de tratamiento debe ser superior a 3 meses de duración, puesto que se desconoce el riesgo de efectos adversos sobre el endometrio en el caso de continuarse con el tratamiento sin interrupción.

Patrón menstrual

Debe informarse a las pacientes de que el tratamiento con acetato de ulipristal habitualmente producirá una notable reducción de las hemorragias menstruales (amenorrea) en el curso de los primeros 10 días de tratamiento. Si persisten hemorragias excesivas, las pacientes deben comunicárselo a su médico. En general, los ciclos menstruales vuelven a la normalidad en un plazo de 4 semanas tras cada período de tratamiento.

Si, durante el tratamiento intermitente repetido, tras reducción inicial de las hemorragias o amenorrea, aparece un patrón menstrual alterado persistente o inesperado (por ejemplo, hemorragias intermenstruales), debe investigarse el endometrio, incluyendo una biopsia endometrial, con el fin de excluir otras afecciones subyacentes (inclusive, un tumor endometrial).

El tratamiento repetido intermitente se ha estudiado con hasta un máximo de 4 períodos de tratamiento intermitentes.

Insuficiencia renal

No se espera que la insuficiencia renal altere significativamente la eliminación de acetato de ulipristal. Dada la ausencia de estudios específicos, no se recomienda utilizar acetato de ulipristal en pacientes con insuficiencia renal grave a menos que se siga estrechamente la evolución de la paciente.

Daño hepático

Durante la experiencia poscomercialización se han notificado casos de daño hepático e insuficiencia hepática, requiriendo algunos de ellos trasplante hepático.

Se deben realizar pruebas de la función hepática antes de iniciar el tratamiento. El tratamiento no se debe iniciar si las transaminasas (alanina aminotransferasa (ALT) o aspartato aminotransferasa (AST)) superan 2 x LSN (de forma aislada o en combinación con bilirrubina > 2 x LSN).

Durante el tratamiento, se deben realizar pruebas de la función hepática de forma mensual durante los 2 primeros períodos de tratamiento.

Para los períodos de tratamiento adicionales, se deben realizar pruebas de la función hepática una vez antes de cada nuevo período de tratamiento y cuando esté clínicamente

indicado. Si durante el tratamiento una paciente muestra signos o síntomas compatibles con daño hepático (fatiga, astenia, náuseas, vómitos, dolor en hipocondrio derecho, anorexia, ictericia, etc.), se debe interrumpir el tratamiento y evaluar a la paciente de forma inmediata, y se deben realizar pruebas de la función hepática. Las pacientes que hayan desarrollado niveles de transaminasas (ALT o AST) > 3 veces el límite superior de la normalidad durante el tratamiento, deben interrumpir el tratamiento y ser controladas de cerca.

Además, se deben realizar pruebas de la función hepática 2-4 semanas tras la interrupción del tratamiento.

Síntomas de angiodema /Frecuencia no conocida)

La paciente debe dejar de tomar Esmya y ponerse en contacto con un médico si experimenta alguno de los síntomas siguientes: hinchazón de la cara, la lengua o la garganta; dificultad para tragar; ronchas y dificultad respiratoria.

Uso de otros medicamentos

No se recomienda coadministrar inhibidores moderados (por ejemplo, eritromicina, zumo de pomelo, verapamilo) o potentes (por ejemplo, ketoconazol, ritonavir, nefazodona, itraconazol, telitromicina, claritromicina) de la CYP3A4 y acetato de ulipristal.

No se recomienda el uso simultáneo de acetato de ulipristal y de inductores potentes de la CYP3A4 (por ejemplo, rifampicina, rifabutina, carbamazepina, oxcarbazepina, fenitoína, fosfenitoína, fenobarbital, primidona, hipérico, efavirenz, nevirapina, uso prolongado de ritonavir).

Pacientes asmáticas

No se recomienda el uso de acetato de ulipristal en mujeres con asma grave que no esté suficientemente controlado con glucocorticoides orales.

Modificación de reacciones adversas

Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Se ha evaluado la seguridad del acetato de ulipristal en 1053 mujeres con miomas uterinos y tratadas con 5 mg o 10 mg de acetato de ulipristal en estudios de Fase III. El hallazgo más frecuente en los estudios clínicos fue amenorrea (79,2%), que se considera una consecuencia deseable para las pacientes. La reacción adversa más frecuente consistió en sofocos. La inmensa mayoría de las reacciones adversas fueron leves o moderadas (95,0%), no hicieron necesario interrumpir el tratamiento con el medicamento (98,0%) y remitieron espontáneamente.

Entre las 1053 mujeres mencionadas, se ha evaluado la seguridad de los períodos de tratamiento intermitentes repetidos (cada uno de ellos limitado a 3 meses) en 551 mujeres con miomas uterinos, tratadas con 5 ó 10 mg de acetato de ulipristal en dos estudios de fase III (incluidas 446 mujeres expuestas a cuatro períodos de tratamiento intermitentes, de las que 53 fueron expuestas a ocho períodos de tratamiento intermitentes); en dichos

estudios se ha demostrado que el perfil de seguridad es similar al observado con un solo período de tratamiento.

Tabla de reacciones adversas

En base a los datos agrupados de cuatro estudios de Fase III en pacientes con miomas uterinos y tratadas durante 3 meses, se han notificado las siguientes reacciones adversas. Las reacciones adversas enumeradas a continuación se clasifican en función de la frecuencia y de la clasificación de órganos y sistemas. Las reacciones adversas se presentan por orden decreciente de gravedad dentro de cada grupo de frecuencias. Las frecuencias se definen de la siguiente manera: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), y de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Sistema de Clasificación de órganos	Reacciones adversas durante el período de tratamiento 1				Frecuencia no conocida
	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad al fármaco*		
Trastornos psiquiátricos			Ansiedad Trastornos emocionales		
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea*	Mareos		
Trastornos del oído y del laberinto		Vértigo			
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				Epistaxis	
Trastornos gastrointestinales		Dolor abdominal Náuseas	Sequedad de boca Estreñimiento	Dispepsia Flatulencia	
Trastornos hepatobiliares					Insuficiencia hepática*
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Acné	Alopecia** Piel seca Hiperhidrosis		Angioedema
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Dolor musculoesquelético	Dolor de espalda		

Trastornos renales y urinarios			Incontinencia urinaria		
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Amenorrea Engrosamiento del endometrio*	Sofocos* Dolor pélvico Quistes ováricos* Sensibilidad/dolor mamarios	Hemorragias uterinas* Métrorragia Exudado genital Malestar mamario	Ruptura de quistes ováricos* Inflamación mamaria	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Cansancio	Edema Astenia		
Exploraciones complementarias		Aumento de peso	Aumento de los niveles de colesterol en sangre Aumento de los niveles de triglicéridos en sangre		

* ver sección "Descripción de reacciones adversas seleccionadas"

** El término textual "pérdida ligera de pelo" fue adscrito al término "alopecia"

Al comparar períodos de tratamiento repetidos, se observó que la tasa de reacciones adversas global era más baja en los períodos de tratamiento subsiguientes que en el primer período de tratamiento, y que cada reacción adversa era menos frecuente, o bien, que permanecía dentro de la misma categoría de frecuencia (salvo por la dispepsia, que se clasificó como poco frecuente en el período 3 de tratamiento, con arreglo a su aparición en una paciente).

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Insuficiencia hepática

Durante la experiencia poscomercialización, se han notificado casos de insuficiencia hepática. En un pequeño número de estos casos, se requirió un trasplante de hígado. Se desconoce la frecuencia de aparición de la insuficiencia hepática y los factores de riesgo de la paciente.

Engrosamiento del endometrio

En el 10-15% de las pacientes tratadas con acetato de ulipristal se observó engrosamiento del endometrio (> 16 mm, observados mediante ultrasonidos o imagen por resonancia magnética (IRM) al final del tratamiento) finalizado el primer período de tratamiento de 3 meses de duración. En períodos de tratamiento subsiguientes, se observó engrosamiento del endometrio, pero con una frecuencia menor (4,9% y 3,5% de las pacientes finalizado el segundo y cuarto períodos de tratamiento, respectivamente). El engrosamiento del endometrio desaparece cuando se cesa el tratamiento y vuelven los ciclos menstruales.

Además, los cambios reversibles del endometrio se denominan PAEC (por sus siglas en inglés) y difieren de la hiperplasia endometrial. Si se envían especímenes de histerectomía

o de biopsia endometrial para su estudio histológico, se debe advertir al patólogo de que la paciente ha tomado acetato de ulipristal.

Sofocos

El 8,1% de las pacientes notificaron sofocos, pero en otros estudios este porcentaje varió. En el estudio controlado por comparador activo que se llevó a cabo, los porcentajes fueron del 24% (10,5% de sofocos moderados o graves) en las pacientes tratadas con acetato de ulipristal, y del 60,4% (39,6% de sofocos moderados o graves) en las pacientes tratadas con leuprorelina. En otro estudio, controlado por placebo, el porcentaje de sofocos fue del 1,0% con acetato de ulipristal y del 0% con el placebo.

En el primer período de tratamiento de 3 meses de duración de los dos estudios clínicos prolongados de Fase III, el porcentaje de sofocos con el acetato de ulipristal fue del 5,3% y del 5,8%, respectivamente.

Hipersensibilidad al fármaco

En el 0,4% de los pacientes de los estudios de fase III se notificaron síntomas de hipersensibilidad al fármaco, tales como edema generalizado, prurito, erupción, hinchazón facial o urticaria.

Cefalea

El 5,8% de las pacientes notificaron cefalea leve o moderada.

Quistes ováricos

Se observaron quistes ováricos funcionales durante y después del tratamiento en el 1,0% de las pacientes; en la mayoría de los casos, dichos quistes desaparecieron espontáneamente en el plazo de unas cuantas semanas.

Hemorragias uterinas

Las pacientes que tienen hemorragias menstruales abundantes a causa de los miomas uterinos presentan el riesgo de sufrir hemorragias excesivas que pueden hacer necesario intervenir quirúrgicamente. Se han notificado algunos casos durante el tratamiento con acetato de ulipristal o en los 2-3 meses posteriores al cese del tratamiento con acetato de ulipristal.

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto Versión 04 y la información para prescribir Versión 04 allegados mediante Radicado 20211219966.

3.6. MODIFICACIONES POR CAMBIOS NORMATIVOS EN MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

3.6.1 FRAXIPARINE® 0.3 mL

Expediente : 34737
Radicado : 20201192562 / 20211175040/20231112387
Fecha : 28/04/2023
Interesado : Aspen Colombiana S.A.S.

Composición: Cada 100 mL contiene 2850 UI de Nadroparina cálcica

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:

- Profilaxia de trastornos tromboembólicos; por ejemplo:
- Los asociados con intervención quirúrgica general u ortopédica
- Pacientes bajo tratamiento médico confinados a cama y con riesgo incrementado de tromboembolismo venoso.
- Aquellos en pacientes de alto riesgo (insuficiencia respiratoria y/o infección respiratoria y/o insuficiencia cardíaca), inmovilizados debido a enfermedad aguda, u hospitalizados en unidad de cuidados intensivos.
- Tratamiento de trastornos tromboembólicos.
- Prevención de coagulación durante hemodiálisis.
- Tratamiento de angina de pecho inestable e infarto del miocardio sin ondas Q.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2023001486 emitido mediante Acta No.18 de 2021 numeral 3.6.6. SEMNNIMB, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia con fines de obtención de registro sanitario:

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión GDS09 allegado mediante radicado No. 20211175040

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado en respuesta a los requerimientos emitidos en el Acta No. 18 de 2021, numeral 3.6.6., la Sala Especializada Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda continuar con el proceso de actualización del Registro Sanitario para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que la información permite concluir que no se han presentado cambios que modifiquen el balance riesgo / beneficio del producto de la referencia, con la siguiente información:

Forma farmacéutica: Solución Inyectable.

Indicaciones:

Profilaxia de trastornos tromboembólicos; por ejemplo:

- Los asociados con intervención quirúrgica general u ortopédica
- Pacientes bajo tratamiento médico confinados a cama y con riesgo incrementado de tromboembolismo venoso.
- Aquellos en pacientes de alto riesgo (insuficiencia respiratoria y/o infección respiratoria y/o insuficiencia cardíaca), inmovilizados debido a enfermedad aguda, u hospitalizados en unidad de cuidados intensivos.
- Tratamiento de trastornos tromboembólicos.
- Prevención de coagulación durante hemodiálisis.
- Tratamiento de angina de pecho inestable e infarto del miocardio sin ondas Q.

Nuevas Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a la sustancia activa nadroparina o cualquiera de los excipientes
- Antecedentes de trombocitopenia bajo tratamiento con nadroparina y con otras heparinas
- Hemorragia activa o aumento del riesgo de hemorragia, en relación con trastornos hemostáticos, excepto en caso de coagulación intravascular diseminada no inducida por heparina
- Lesión orgánica con probabilidades de hemorragia (como ulcera péptica activa)
- Accidente cerebrovascular hemorrágico
- Endocarditis infecciosa aguda
- Afección renal severa (depuración de creatinina inferior a 30 ml/min) en pacientes que reciban tratamiento de trastornos tromboembólicos, angina de pecho inestable e infarto del miocardio sin ondas Q.

Nuevas precauciones y advertencias

Reactividad cruzada

La reactividad cruzada entre heparinas y heparinas de bajo peso molecular (HBPM) está bien documentada. Se han notificado reacciones de hipersensibilidad retardada en pacientes que presentaban reactividad cruzada entre heparinas no fraccionadas y HBPM. Antes de iniciar la terapia con HBPM, se debe realizar una evaluación cuidadosa de las reacciones previas de hipersensibilidad a la heparina no fraccionada.

Trombocitopenia inducida por heparinas

Debido a la posibilidad de trombocitopenia inducida por heparina, debe realizarse conteo de plaquetas durante todo el curso de tratamiento con nadroparina. Se han reportado ocasionalmente casos raros de trombocitopenia ocasionalmente severa, la cual podría asociarse con trombosis arterial o venosa.

Dicho diagnóstico debe considerarse en las siguientes situaciones:

- trombocitopenia
- cualquier reducción significativa del nivel de plaquetas (30 a 50% comparada al valor basal)
- empeoramiento de trombosis inicial mientras este bajo terapia
- trombosis ocurrida durante el tratamiento
- Coagulación intravascular diseminada

En este caso, debe discontinuarse el tratamiento con nadroparina.

Estos efectos probablemente sean de naturaleza inmuno-alérgica, y en el caso de ser el primer tratamiento, se reportan principalmente entre el quinto y el veintiuno día de terapia, pero pueden ocurrir en etapa más temprana si hay historia de trombocitopenia inducida por heparina.

En caso de antecedentes de trombocitopenia bajo tratamiento con heparina (ya sea heparina estándar o de bajo peso molecular), puede considerarse en caso necesario, tratamiento con nadroparina. En este tipo de casos, será preciso realizar monitoreo clínico cuidadoso y valoración de conteo de plaquetas por lo menos una vez al día. Si ocurre trombocitopenia, el tratamiento debe discontinuarse de inmediato.

Cuando ocurra trombocitopenia con heparina (ya sea heparina estándar o de bajo peso molecular), debe considerarse la posibilidad de sustitución con diferente tipo de antitrombótico. Si no se dispone del mismo, entonces podrá considerarse la sustitución por otra heparina de bajo peso molecular, si es necesaria la administración de heparina. En estos casos se realizará monitoreo de conteo de plaquetas por lo menos una vez al día y se discontinuara el tratamiento tan pronto sea posible, pues se han descrito casos de trombocitopenia inicial que continua tras la sustitución.

Las pruebas de agregación plaquetaria in vitro son tan solo de valor limitado en el diagnóstico de trombocitopenia inducida por heparina.

Debe tenerse precaución al administrar nadroparina en las siguientes situaciones, ya que podrían asociarse con aumento del riesgo de hemorragia:

- Insuficiencia hepática
- hipertensión arterial severa
- historia de úlcera péptica u otra lesión orgánica con probabilidad de hemorragia
- trastorno vascular de la corio-retina
- durante periodo postoperatorio tras intervención quirúrgica cerebral de la médula espinal u ocular.
- tratamiento simultaneo con anticoagulantes orales

Hiperpotasemia

La heparina puede suprimir la secreción suprarrenal de aldosterona conduciendo a hiperpotasemia, en particular en pacientes con aumento de potasio en plasma, o con riesgo de aumento de niveles plasmáticos de potasio como pacientes con diabetes

mellitus, insuficiencia renal crónica, acidosis metabólica preexistente y a quienes toman fármacos puedan provocar hiperpotasemia (p. ej., inhibidores de enzima convertidora de angiotensina (ACE), fármacos antiinflamatorios no esteroides (AINES).

Aparentemente, el riesgo de hiperpotasemia aumenta con la duración de la terapia, pero suele ser reversible.

En los pacientes en riesgo debe monitorearse el potasio en plasma.

Anestesia espinal/epidural/punción espinal lumbar y fármacos concomitantes

El riesgo de hematomas espinales/epidurales se incrementa cuando hay catéter epidural fijo o por el uso concomitante de otros fármacos que afectan la hemostasia como AINES, inhibidores de plaquetas u otros anticoagulantes.

Aparentemente, este riesgo también se incrementa en caso de punción epidural o espinal traumático o repetido.

Por lo tanto, debe decidirse la prescripción concomitante de bloqueo neuroaxial y de una terapia anticoagulante tras evaluación cuidadosa de la proporción de beneficio/riesgo individual en los siguientes casos:

- en pacientes que ya reciban tratamiento con anticoagulantes, se evaluará cuidadosamente los beneficios de bloqueo neuroaxial contra los riesgos.
- En pacientes que se planea someter a intervención quirúrgica programada con bloqueo neuroaxial, se evaluarán cuidadosamente los beneficios de la terapia con anticoagulante contra los riesgos.

En el caso de pacientes con punción espinal lumbar, anestesia espinal o anestesia epidural, deben transcurrir por lo menos 12 horas entre la inyección de nadroparina a dosis profilácticas, o 24 horas a dosis terapéuticas y la inserción o eliminación del catéter o aguja espinal/epidural. En pacientes con insuficiencia renal, se podrían contemplar intervalos mayores.

Se monitoreará con frecuencia a los pacientes para signos y síntomas de insuficiencia neurológica. Si se observa compromiso neurológico, será necesario tratamiento de urgencia.

Salicilatos, antiinflamatorios no esteroides y fármacos anti-plaquetarios

En la profilaxis o tratamiento de trastornos de tromboembolia venosa, y en la prevención de coagulación durante hemodiálisis, no se recomienda el uso concomitante de aspirina, otros salicilatos, AINES y agentes antiplaquetarios, ya que podrían aumentar el riesgo de hemorragia. Cuando no se puede evitar ese tipo de combinación se debe realizar monitoreo clínico y biológico cuidadoso.

En estudios clínicos para tratar angina de pecho inestable e infarto del miocardio sin ondas Q, nadroparina se administró combinada con hasta 325 mg de aspirina al día (ver Posología Forma de Administración).

Poblaciones Especiales

Población pediátrica

No se dispone de experiencia clínica sobre el uso de nadroparina en niños. Por esta razón, no se recomienda el uso de nadroparina en niños hasta que se disponga de datos adicionales.

Adultos mayores

Se recomienda evaluar el funcionamiento renal antes de iniciar el tratamiento.

Insuficiencia Renal

Se sabe que la nadroparina es excretada principalmente por los riñones, lo cual produce un aumento en la exposición a la nadroparina en pacientes con insuficiencia renal (ver Farmacocinética - Insuficiencia Renal). Los pacientes con insuficiencia renal se encuentran en mayor riesgo de presentar hemorragias, por lo cual deberán ser tratados con precaución.

La decisión sobre si una reducción de la dosis es adecuada para pacientes con un aclaramiento de creatinina de 30 a 50 ml/min debe basarse en la evaluación del médico del riesgo de hemorragia de un paciente individual frente al riesgo de tromboembolismo.

Necrosis cutánea

En muy raras ocasiones, se han reportado casos de necrosis cutánea. Es precedida por purpura o manchas eritematosas infiltradas o dolorosas, con o sin signos generales. En esos casos, se deberá suspender inmediatamente el tratamiento.

Jeringas prellenadas graduadas:

Alergia al Látex

El capuchón de la aguja de la jeringa prellenada puede contener caucho de látex natural que tiene el potencial de causar reacciones alérgicas severas en individuos sensibles al látex.

Nuevas Interacciones

Anticoagulantes orales, (gluco-) corticosteroides sistémicos y dextrano Nadroparina debe administrarse con precaución en pacientes que reciben anticoagulantes orales, (gluco-) corticosteroides sistémicos y dextrano.

La administración de nadroparina en pacientes que cambian a anticoagulantes orales debe continuarse hasta que se alcance un INR (índice internacional normalizado) estable dentro del rango deseado.

Salicilatos, antiinflamatorios no esteroideos e inhibidores de la agregación plaquetaria

No se recomienda el uso simultáneo de ácido acetilsalicílico (u otros salicilatos), antiinflamatorios no esteroideos e inhibidores de la agregación plaquetaria, ya que pueden aumentar el riesgo de hemorragia.

Nitroglicerina

La interacción de la heparina con la nitroglicerina intravenosa, que puede reducir el efecto de la heparina, no puede excluirse para la nadroparina. Los medicamentos que aumentan el nivel de potasio en suero solo deben usarse bajo un control médico especialmente cuidadoso durante el uso simultáneo de nadroparina.

Nuevas reacciones adversas

Los efectos indeseables pueden variar en su incidencia dependiendo de la dosis recibida y también cuando se administran en combinación con otros agentes terapéuticos.

A continuación, se incluyen las reacciones adversas por sistema de clasificación de órganos y frecuencia.

La siguiente convención se empleó para clasificar las reacciones adversas en términos de frecuencia:

Muy común ($\geq 1/10$) Común ($\geq 1/100$ a $1/10$)

No común ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$) Rara ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$)

Muy rara ($< 1/10,000$)

Frecuencia desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Resumen tabulado de reacciones adversas

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacción Adversa
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático	Muy común	Hemorragia ¹
	Rara	Trombocitopenia, trombocitopenia inducida por heparinas (ver <i>Advertencias especiales y Precauciones de empleo</i>), Trombocitosis.

	Muy Rara	Eosinofilia, reversible tras la suspensión del tratamiento
Trastornos del sistema inmune	Muy Rara	Reacciones de hipersensibilidad (incluyendo angioedemas y reacciones cutáneas), reacción anafilactoide.
Trastornos del sistema nervioso	Desconocida	Dolor de cabeza Migraña
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Muy Rara	Hiperpotasemia reversible relacionada con supresión de aldosterona inducida por heparina, en especial en pacientes en riesgo (ver <i>Advertencias especiales</i> y <i>Precauciones de empleo</i>).
Trastornos mamarios y del sistema reproductivo	Muy Rara	Priapismo
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Rara	Exantema, urticaria, eritema, prurito
Investigaciones	Común	Aumento de las transaminasas generalmente transitorio.
Trastornos generales y en el sitio de administración	Muy Común	Hematoma en el sitio de inyección ² .
	Común	Reacción en el sitio de inyección.
	Rara	Calcificación en el sitio de inyección ³
	Muy Rara	Necrosis en el sitio de inyección (Ver <i>Advertencias especiales</i> y <i>Precauciones de empleo</i>).

1. Manifestaciones hemorrágicas en varios sitios, más frecuente en pacientes con otros factores de riesgo (ver *Contraindicaciones e Interacciones*).
2. En algunos casos, se puede notar la aparición de nódulos firmes, que no indican un enquistamiento de la heparina. Estos nódulos suelen desaparecer al cabo de unos días.
3. La calcificación es más frecuente en pacientes con producto de fosfato de calcio anormal, como en algunos casos de insuficiencia renal crónica.

Vía de administración: Subcutánea.

Nueva dosificación / grupo etario:

Posología y forma de administración

General

Debe prestarse particular atención a las instrucciones específicas de dosificación de productos patentados como Heparina de Bajo Peso Molecular, ya que se emplean distintas unidades de medición (unidades o mg) para expresar la dosificación. Por lo tanto, nadroparina no debe emplearse de manera intercambiable con otras heparinas de bajo peso molecular durante tratamiento continuo. Además, se debe tener cuidado de emplear la formulación correcta de nadroparina, ya sea de concentración simple o doble, ya que esto afectara el régimen de dosificación.

Las jeringas graduadas se usan cuando es necesario el ajuste de dosis por peso del cuerpo.

El conteo de plaquetas debe monitorearse durante todo el tratamiento con nadroparina. Se deben seguir las recomendaciones específicas respecto a los tiempos de dosificación con

nadroparina alrededor de la administración de anestesia espinal/epidural o de la punción lumbar.

Posología

•Adultos

Profilaxia de Trastornos Tromboembólicos

•Cirugía General

La dosis recomendada de Fraxiparine es 0.3 ml (2,850 UI de anti-Xa) administrados por vía subcutánea de 2 a 4 horas antes de la intervención quirúrgica, y después una vez al día en días subsecuentes. El tratamiento debe continuarse cuando menos por siete días y durante todo el periodo de riesgo, hasta que el paciente sea ambulatorio.

•Cirugía Ortopédica

Fraxiparine se administra por vía subcutánea y se ajusta a la dosis según el peso del cuerpo tomando en cuenta la siguiente tabla. Esta se basa en una dosis meta de 38 UI de anti-Xa por kg de peso del cuerpo y se incrementa en 50% en el cuarto día postoperatorio. La dosis inicial se administra 12 horas antes de la intervención quirúrgica, administrando una segunda dosis 12 horas después de finalizada la cirugía. Posteriormente, el tratamiento se continua una vez al día durante todo el periodo de riesgo y hasta que el paciente sea ambulatorio. El periodo mínimo del tratamiento es 10 días.

Peso del cuerpo (kg)	12 horas antes y después de la intervención quirúrgica y posteriormente una vez al día hasta el tercer día postoperatorio		Desde el cuarto día del postoperatorio en adelante	
	Volumen inyectado (ml)	UI de anti-Xa	Volumen inyectado (ml)	UI de anti-Xa
<50	0.2	1,900	0.3	2,850
50-69	0.3	2,850	0.4	3,800
≥70	0.4	3,800	0.6	5,700

- Pacientes de alto riesgo (insuficiencia respiratoria y/o infección respiratoria y/o insuficiencia cardíaca), inmovilizados debido a enfermedad aguda, u hospitalizados en una unidad de cuidados intensivos.

Fraxiparine se administra por vía subcutánea una vez al día. La dosis debe ajustarse según el peso del cuerpo y de acuerdo con la siguiente tabla. El tratamiento se continuará durante todo el periodo de riesgo de tromboembolia.

Peso del cuerpo (kg)	Una vez al día	
	Volumen inyectado (ml)	UI de anti-Xa
≤70	0.4	3,800
>70	0.6	5,700

En adultos mayores, puede ser apropiado una reducción de dosis a 0,3 ml (2.850 UI antiXa)

Tratamiento de Trastornos Tromboembólicos

En el tratamiento de trastornos tromboembólicos, la terapia con anticoagulantes orales debe iniciarse tan pronto sea posible, a menos que esté contraindicada.

El tratamiento con Fraxiparine no debe detenerse antes de que se alcance la Proporción Internacional Normalizada (INR, por su sigla en inglés).

Se recomienda administrar Fraxiparine por vía subcutánea dos veces al día (cada 12 horas) por un periodo usual de 10 días. Posteriormente, la dosis deberá ajustarse según el peso del cuerpo de acuerdo con la siguiente una dosis meta de 86 UI de anti-Xa por kg de peso del cuerpo

Peso del cuerpo (kg)	Dos veces al día por el periodo usual de 10 días	
	Volumen inyectado (ml)	UI de anti-Xa
<50	0.4	3,800
50-59	0.5	4,750
60-69	0.6	5,700
70-79	0.7	6,650
80-89	0.8	7,600
≥90	0.9	8,550

Prevención de Coagulación durante la Hemodiálisis

Para prevenir la coagulación en el curso de la hemodiálisis, la dosis de Fraxiparine debe optimizarse para cada paciente individual, tomando en cuenta también las condiciones técnicas de la diálisis.

La nadroparina es administrada como una dosis única en la línea arterial al iniciarse cada sesión. En pacientes sin aumento de riesgo de hemorragia, se sugieren las siguientes dosis iniciales según el peso del cuerpo, las cuales suelen bastar para una sesión de cuatro horas:

Peso del cuerpo (kg)	Inyección a la línea arterial al iniciarse la diálisis	
	Volumen inyectado (ml)	UI de anti-Xa
<50	0.3	2,850
50-69	0.4	3,800
≥70	0.6	5,700

Las dosis deben reducirse a la mitad en pacientes con riesgo aumentado de hemorragia.

Puede administrarse una dosis adicional más pequeña en el curso de la diálisis en sesiones que duren más de cuatro horas. La dosis en sesiones subsecuentes de diálisis deberá ajustarse según se requiera de acuerdo con el efecto observado.

Los pacientes deben ser monitoreados cuidadosamente durante cada sesión de diálisis buscando signos de sangrado o trombos en el circuito de diálisis.

Tratamiento de Angina Inestable e Infarto del Miocardio con Onda No-Q

Se recomienda que la nadroparina sea administrada de forma subcutánea dos veces al día (cada 12 horas).

La duración usual del tratamiento es de seis días. En los estudios clínicos en pacientes con angina inestable e infarto del miocardio con onda no-Q, la nadroparina fue administrada en combinación con hasta 325 mg de aspirina al día.

La dosis inicial es administrada como un bolo de inyección intravenosa (I.V) y subsecuentemente, por dosis en inyecciones subcutáneas. La dosis debe ser ajustada para peso corporal de acuerdo con la siguiente tabla, la cual es basada para una dosis meta de 86 UI anti-Xa por kg de peso corporal.

Peso del cuerpo (kg)	Inyección intravenosa rápida inicial	Inyección subcutánea (cada 12 horas)	UI de anti-Xa
<50	0.4ml	0.4ml	3,800
50-59	0.5ml	0.5ml	4,750
60-69	0.6ml	0.6ml	5,700
70-79	0.7ml	0.7ml	6,650
80-89	0.8ml	0.8ml	7,600
90-99	0.9ml	0.9ml	8,550
≥100	1.0ml	1.0ml	9,500

Población Pediátrica

Nadroparina no se recomienda en niños y adolescentes, ya que se cuenta con datos insuficientes de seguridad y eficacia para establecer la dosificación en pacientes de menos de 18 años.

Adultos mayores

•**Profilaxis de desórdenes tromboembólicos en cirugía, prevención de la coagulación en hemodiálisis y tratamiento de Angina Inestable e Infarto de Miocardio sin Onda Q y TEV No se requiere ajuste de dosis en ancianos, a menos que el funcionamiento renal se encuentre alterado. Se recomienda valorar el funcionamiento renal antes de iniciar el tratamiento (ver a continuación Afecciones Renales y Farmacocinética).**

•**Profilaxis de desórdenes tromboembólicos en pacientes de alto riesgo médico (falla respiratoria y/o infección respiratoria y/o falla cardíaca), inmovilizados debido a enfermedades agudas u hospitalizadas en una unidad de cuidado intensivo.**

En pacientes ancianos, una reducción de la dosis a 0.3 ml (2,850 UI anti-Xa) puede ser apropiada.

Insuficiencia Renal

•**Profilaxis de trastornos tromboembólicos**

No se requiere reducción de la dosis en pacientes con afección renal leve (depuración de creatinina mayor o igual a 50 ml/min).

La afección renal moderada y severa se encuentra asociada con un aumento en la exposición a la nadroparina. Estos pacientes se encuentran en mayor riesgo de presentar tromboembolia y hemorragias.

Si el médico prescriptor considera adecuado reducir la dosificación, tomando en consideración los factores individuales de riesgo de tromboembolia y hemorragia en pacientes con afección renal moderada (Depuración de creatinina mayor o igual a 30 ml/min, e inferior a 50 ml/min), la dosis deberá reducirse en 25 a 33% (ver Advertencias y precauciones y Farmacocinéticas).

La dosis debe reducirse en 25 a 33% en pacientes con afección renal severa (depuración de creatinina inferior a 30 ml/min) (ver Advertencias y precauciones y Farmacocinéticas).

•**Tratamiento de trastornos tromboembólicos, angina de pecho inestable e infarto del miocardio sin ondas-Q**

No se requiere reducir la dosificación en pacientes con afección renal leve (depuración de creatinina mayor o igual a 50 ml/min).

La afección renal moderada y severa se encuentra asociada con un aumento en la exposición a la nadroparina. Estos pacientes se encuentran en mayor riesgo de presentar tromboembolia y hemorragias.

Si el médico prescriptor considera adecuado reducir la dosificación, tomando en consideración los factores individuales de riesgo de tromboembolia y hemorragia en pacientes con afección renal moderada (depuración de creatinina mayor o igual a 30 ml/min, e inferior a 50 ml/min), la dosis deberá reducirse en 25 a 33% (ver Advertencias especiales y precauciones de empleo y Farmacocinéticas).

Nadroparina está contraindicada en pacientes con afecciones renales severas (depuración de creatinina menor a 30 ml/min)

Insuficiencia Hepática

No se han realizado estudios en pacientes con afección hepática.

Forma de administración

La Nadroparina no está destinada a inyección intramuscular.

El sitio común para la inyección subcutánea es el lado derecho o izquierdo de la pared abdominal, pero también puede emplearse el muslo como alternativa. Para evitar pérdida de la solución al usar jeringas prellenadas, la burbuja de aire no debe expulsarse de la jeringa antes de la inyección. La aguja debe insertarse perpendicularmente a un pliegue cutáneo detenido entre el pulgar y el índice de manera suave pero firme hasta que se haya completado la inyección. No se debe frotar el sitio de inyección.

Condición de venta: Venta con fórmula médica. Uso institucional.

Norma Farmacológica: 17.3.1.0.N10

Finalmente, la Sala recomienda aprobar inserto versión GDS09 allegado mediante Radicado No. 20211175040

En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 1,0 del producto Fraxiparine se considera que:

- Los datos y documentación entregada por el titular dan respuesta a lo solicitado en el concepto previo emitido por el grupo de farmacovigilancia del Invima. De ser aprobada su comercialización, se solicita informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

Los reportes de eventos adversos se deben presentar a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos - Grupo de Farmacovigilancia mediante el mecanismo establecido por el Invima para tal fin y en los tiempos establecidos en la normatividad sanitaria vigente aplicable, así mismo el interesado deberá disponer de un informe periódico de seguridad actualizado para presentar a requerimiento del Invima, por último, se debe informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

3.7. CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS

3.7.1 VACUNAS ESTACIONARIAS

Fecha: 29/11/2024

Interesado: Grupo de Registro Sanitario de Medicamentos Biológicos.

Solicitud: El Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar acerca de los lineamientos establecidos por OMS con respecto a

la composición de vacunas de influenza a ser usadas en el período invernal 2025 PARA EL HEMISFERIO SUR.

En dichos lineamientos se establece la recomendación de las cepas del virus tipo A y tipo B usadas en la siguiente estación invernal que deberán contener:

Vacunas derivadas del huevo:

- A/Victoria/4897/2022 (H1N1)pdm09-like virus;
- A/Croatia/10136RV/2023 (H3N2)-like virus;
- B/Austria/1359417/2021 (linaje B/Victoria)-like virus.

Vacunas derivadas de cultivo celular, de proteínas recombinantes o ácidos nucleicos:

- A/Wisconsin/67/2022 (H1N1)pdm09-like virus;
- A/District of Columbia/27/2023 (H3N2)-like virus;
- B/Austria/1359417/2021 (linaje B/Victoria)-like virus.

Virus de linaje B Yamagata:

- B/Phuket/3073/2013 (B/Yamagata lineage)-like virus

CONCEPTO: Revisada la solicitud allegada por el interesado, la Sala Especializada Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los lineamientos establecidos por OMS con respecto a la composición de vacunas de influenza a ser usadas en el período invernal 2025 para el HEMISFERIO SUR.

En dichos lineamientos se establece la recomendación de las cepas del virus tipo A y tipo B usadas en la siguiente estación invernal que deberán contener:

Vacunas derivadas del huevo:

- A/Victoria/4897/2022 (H1N1)pdm09-like virus;
- A/Croatia/10136RV/2023 (H3N2)-like virus;
- B/Austria/1359417/2021 (linaje B/Victoria)-like virus.

Vacunas derivadas de cultivo celular, de proteínas recombinantes o ácidos nucleicos:

- **A/Wisconsin/67/2022 (H1N1)pdm09-like virus;**
- **A/District of Columbia/27/2023 (H3N2)-like virus;**
- **B/Austria/1359417/2021 (linaje B/Victoria)-like virus.**

Virus de linaje B Yamagata:

- **B/Phuket/3073/2013 (B/Yamagata lineage)-like virus**

Siendo las 16:00 del día 31 de enero de 2025, se da por terminada la sesión.

Se firma por los que en ella intervinieron:

MARIO FRANCISCO GUERRERO
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

JOSÉ JULIÁN LÓPEZ GUTIÉRREZ
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

JENNY PATRICIA CLAVIJO ROJAS
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

FABIO ANCIZAR ARISTIZÁBAL
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

KERVIS ASID RODRÍGUEZ V.
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

ANDREY FORERO ESPINOSA
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

GLORIA CECILIA PEÑUELA SÁNCHEZ
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

DANAIDA ERIKA SANDOVAL PEÑA
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

WILLIAM SAZA LONDOÑO
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

SANDRA MARÍA MONTOYA ESCOBAR
Director Técnico de Medicamentos y
Productos Biológicos
Presidente SEMPB
Sesión Virtual

HUGO ARMANDO BADILLO ARGUELLES
Secretario SEMPB
Sesión Virtual