

COMISIÓN REVISORA

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

ACTA No. 16 DE 2024

SESIÓN ORDINARIA DEL 06, 07, 08, 09, 10, 14 Y 15 DE MAYO DE 2024

ORDEN DEL DÍA

- 1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM**
- 2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR**
- 3. TEMAS A TRATAR**
 - 3.4. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES**
 - 3.4.2. Medicamentos biológicos**
 - 3.5. MODIFICACIÓN DE DOSIFICACIÓN DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS**
 - 3.6. MODIFICACIONES POR CAMBIOS NORMATIVOS EN MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS**
 - 3.7. CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS**
 - 3.8. ACLARACIONES**

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 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
Dr. José Julián López Gutiérrez
Dr. Manuel Javier Torres Sánchez
Dr. Andrey Forero Espinosa
Dra. Judy Hasleidy Martínez Martínez
Dr. William Saza Londoño
Dra. Gloria Cecilia Peñuela Sánchez
Dra. Sandra María Montoya Escobar

Secretario:

Dr. Hugo Armando Badillo Arguelles

Acta No. 16 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR

Acta No. 15 de 2024 SEMNNIMB

3. TEMAS A TRATAR

3.4. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES

3.4.2. Medicamentos biológicos

3.4.2.1 IMUKIN SOLUCION INYECTABLE

Expediente : 211873
Radicado : 20221087177
Fecha : 16/05/2022
Interesado : IMED ORPHAN SAS

Composición:

Cada frasco ampolla contiene: Interferón gamma-1b humano recombinante, 100 µg (= 2 millones U.I.)

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

IMUKIN® está indicado para reducir la frecuencia y severidad de infecciones graves, en pacientes con enfermedad granulomatosa crónica (EGC) y para retardar la progresión de la enfermedad en pacientes con osteopetrosis maligna severa.

Contraindicaciones: (Del Registro)

IMUKIN® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al interferón gamma, hipersensibilidad conocida a interferones estrechamente relacionados o a cualquier otro componente del producto. Precauciones y advertencias: IMUKIN® debe administrarse con precaución en pacientes con antecedentes de cardiopatía, ya que pueden experimentar exacerbaciones autolimitadas por su condición cardíaca a dosis de 250 µg/m²/día o mayor, como fue observado en algunos ensayos clínicos. Sin embargo, no se han demostrado efectos cardiotóxicos directos.

Se debe ejercer precaución cuando se traten pacientes con trastornos convulsivos y/o compromiso de la función del sistema nervioso central. En forma similar, para los pacientes con enfermedad hepática grave o insuficiencia renal severa, puesto que existe la posibilidad de que pueda ocurrir a la acumulación de interferón, al administrarlo en forma repetida.

Neutropenia y trombocitopenia reversible, las cuales pueden ser severas y dosis dependiente, han sido observadas durante terapia con imukin®. Se debe tener cuidado cuando se administre IMUKIN® a pacientes con mielosupresión. Se debe tener cuidado en pacientes con insuficiencia

Acta No. 16 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

hepática. Se han observado elevaciones de la AST y/o ALT durante la terapia con IMUKIN®, incluso a los 7 días de iniciado tratamiento. La incidencia parece ser más elevada en pacientes menores de 1 año de edad comparado con otros niños mayores. Las elevaciones de las transaminasas fueron reversibles con reducción en la dosis o interrupción del tratamiento con IMUKIN®.

Debe evitarse la administración simultánea de interferón gamma con otras preparaciones de proteína sérica heteróloga o preparaciones inmunológicas (por ej. vacunas), debido al riesgo de una respuesta inmune inesperada, o exagerada. Aún cuando se administre a la dosis recomendada de 50 µg/m2 mediante inyección subcutánea, IMUKIN® puede afectar la habilidad para conducir vehículos u operar maquinaria. Este efecto puede incrementarse con el alcohol.

Se debe informar a los pacientes tratados con IMUKIN®, así como a sus padres, sobre los beneficios y riesgos potenciales asociados con el tratamiento. Si el médico considera conveniente su utilización en la casa, debe impartir las instrucciones sobre el uso apropiado.

Además de los exámenes normalmente requeridos para monitorizar a los pacientes con EGC, u osteopetrosis maligna severa deben practicarse las siguientes pruebas antes de iniciar terapia con IMUKIN® en los periodos apropiados, definidos por el médico tratante: pruebas hematológicas, incluyendo recuento celular sanguíneo completo, recuento diferencial y plaquetario; química sanguínea, incluyendo pruebas de función renal y hepática; uroanálisis. Se han examinado en estudios clínicos más de 900 pacientes tratados con IMUKIN® como agente único, con el fin de investigar la presencia de anticuerpo al interferón gamma, mediante un ensayo de radioinmunoprecipitación sensible, el cual detecta anticuerpo neutralizante, así como no neutralizante.

En un solo paciente el ensayo realizado fue positivo; sin embargo, las muestras subsiguientes fueron negativas. Como el interferón gamma, presente en imukin® es una proteína exógena, sería prudente monitorizar los pacientes periódicamente, así como la presencia de anticuerpos. El tapón del vial de vidrio con imukin® contiene caucho natural (un derivado del látex) que puede causar reacciones alérgicas.

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 contraindicaciones
- Inserto Versión 1.10(7885) Rev Feb 2022. allegado mediante radicado 20221087177
- IPP Versión 1.10(7885) Rev Feb 2022. allegado mediante radicado 20221087177

Indicaciones solicitadas

Tratamiento para la reducción de la frecuencia de infecciones severas en pacientes con enfermedad granulomatosa crónica.

Tratamiento para la reducción de la frecuencia de infecciones severas en pacientes con osteopetrosis maligna severa.

Acta No. 16 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Contraindicaciones solicitadas

Hipersensibilidad al interferón gamma-1b o a otro interferón similar o bien a cualquier otro componente del producto.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20221087177 solicita modificaciones de indicaciones y contraindicaciones, asimismo aprobación de inserto Versión 1.10(7885) Rev Feb 2022 e información para prescribir Versión 1.10(7885) Rev Feb 2022. allegados mediante Radicado 20221087177.

La Sala recomienda aprobar las modificaciones solicitadas para el producto de la referencia con la siguiente información:

Nuevas indicaciones

Tratamiento para la reducción de la frecuencia de infecciones severas en pacientes con enfermedad granulomatosa crónica.

Tratamiento para la reducción de la frecuencia de infecciones severas en pacientes con osteopetrosis maligna severa.

Nuevas contraindicaciones

Hipersensibilidad al interferón gamma-1b o a otro interferón similar o bien a cualquier otro componente del producto.

Adicionalmente, la Sala encuentra que en cuanto al folleto para el paciente debe corregir lo relacionado con los facultativos que debe consultar en caso de sobredosis y la página de farmacovigilancia para reportar efectos adversos, en donde se debe referenciar a Colombia y no a otro país.

Finalmente, la Sala recomienda ajustar inserto y la información para prescribir al presente concepto.

3.5. MODIFICACIÓN DE DOSIFICACIÓN DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

3.5.1 ADAKVEO 10 MG/ML CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN DE INFUSIÓN

Expediente : 20190627
Radicado : 20231053689 / 20231080829
Fecha : 30/03/2023
Interesado : NOVARTIS DE COLOMBIA S.A.

Composición: Cada vial de 10 ml contiene 100 mg de crizanlizumab. El crizanlizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante de isotipo IgG2 y subtipo κ que está dirigido contra la selectina P y se produce en células de ovario de hámster chino (CHO).

Acta No. 16 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Forma farmacéutica: Solución concentrada para infusión

Indicaciones:

Como terapia de adición a hidroxurea cuando haya respuesta insuficiente o en monoterapia cuando haya intolerancia a hidroxurea, para reducir la frecuencia de crisis vasooclusivas (CVO) recurrentes en pacientes adultos y pediátricos mayores de 16 años con enfermedad de células falciformes (drepanocitosis).

Contraindicaciones:

Adakveo está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al Crizanlizumab o a cualquiera de los excipientes.

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

- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto, allegado mediante alcance con radicado 20231080829
- IPP, allegado mediante alcance con radicado 20231080829
- Declaración Sucinta, allegado mediante alcance con radicado 20231080829

Nueva dosificación / grupo etario:

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN Posología

Población destinataria general Pacientes mayores de 16 años

La dosis recomendada de Adakveo es de 5 mg/kg administrados en un período de 30 minutos mediante infusión intravenosa (i.v.) en las semanas 0 y 2 y, en lo sucesivo, cada cuatro semanas. Adakveo puede administrarse solo o con hidroxycarbamida (hidroxurea) (HC o HU).

Dosis retrasada u olvidada

Si se olvida una dosis, Adakveo debe administrarse cuanto antes.

- Si Adakveo se administra en un plazo de dos semanas luego de la dosis olvidada, debe continuarse la administración conforme al esquema posológico original del paciente.
- Si Adakveo se administra después de las dos semanas que siguen al olvido de una dosis, las administraciones siguientes se harán cada 4 semanas.

Recomendaciones de tratamiento de las reacciones relacionadas con la infusión

Acta No. 16 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

La Tabla 1 resume las recomendaciones para el tratamiento de las reacciones relacionadas con la infusión (RRI; véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES y REACCIONES ADVERSAS).

Tabla 1 Recomendaciones de tratamiento de las reacciones relacionadas con la infusión

Severidad de la reacción adversa	Recomendación de tratamiento
RRI leve o moderada	Interrumpir la infusión de forma temporal o reducir la velocidad de infusión. Iniciar el tratamiento sintomático* (p. ej., paracetamol/acetaminofeno o antiinflamatorios no esteroides (AINE) y/o antihistaminas). Para las siguientes infusiones, considerar la premedicación o una velocidad de infusión más lenta.
RRI severa	Suspender el tratamiento con Adakveo. Iniciar el tratamiento apropiado. *

**Se debe actuar con precaución a la hora de prescribir un tratamiento con corticoesteroides a pacientes con enfermedad de células falciformes (drepanocitosis) a no ser que esté indicado clínicamente (p. ej., tratamiento de la anafilaxia).*

Poblaciones especiales

Disfunción renal

No se han realizado estudios en pacientes con disfunción renal (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

Disfunción hepática

No se han realizado estudios en pacientes con disfunción hepática (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

Pacientes pediátricos menores de 16 años No se han establecido la seguridad ni la eficacia de Adakveo en pacientes pediátricos menores de 16 años. No se recomienda el uso de Adakveo en este grupo etario.

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años) No se han realizado estudios en pacientes mayores de 65 años.

Modo de administración

La administración de Adakveo debe llevarla a cabo un profesional sanitario. Antes de la administración, es necesario diluir Adakveo con cloruro de sodio al 0,9% o glucosa al 5%; la dosis se calcula en función del peso corporal. La solución diluida de Adakveo debe administrarse con un filtro en línea estéril, apirógeno y de 0,2 µm mediante infusión i.v. durante un período de 30 minutos. No debe administrarse mediante inyección i.v. ni en bolo.

Para obtener información sobre la preparación, véase el apartado INSTRUCCIONES DE USO Y MANIPULACIÓN.

Acta No. 16 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Nuevas precauciones y advertencias:

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES Reacciones relacionadas con la infusión

En los estudios clínicos se observaron reacciones relacionadas con la infusión (que se definen como aquellas que suceden en un plazo de 24 horas) en 3 (2,7%) pacientes tratados con 5 mg/kg de Adakveo (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS).

Se han notificado casos de reacciones relacionadas con la infusión, como eventos de dolor severo, desde la comercialización; la mayor parte de ellas se produjeron durante la primera y la segunda infusión. Algunos pacientes también sufrieron complicaciones posteriores, como el síndrome agudo de pecho y el síndrome de embolia grasa, especialmente los tratados con corticoesteroides.

Es necesario vigilar a los pacientes e informarles sobre los signos y síntomas de las reacciones relacionadas con la infusión, que podrían incluir dolor en varios lugares, cefalea, fiebre, escalofríos, náuseas, vómitos, diarrea, fatiga, mareos, prurito, urticaria, sudoración, dificultad para respirar o sibilancias.

En caso de presentarse una reacción relacionada con la infusión de intensidad severa, debe suspenderse el tratamiento con Adakveo y debe iniciarse el tratamiento adecuado (véase el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN).

Para las recomendaciones de tratamiento de reacciones relacionadas con la infusión de intensidad leve o moderada, véase el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN.

Se debe actuar con precaución a la hora de prescribir un tratamiento con corticoesteroides a pacientes con enfermedad de células falciformes (drepanocitosis) a no ser que esté indicado clínicamente (p. ej., tratamiento de la anafilaxia).

Interferencia en las pruebas analíticas: recuentos automáticos de plaquetas

Se ha observado interferencia en los recuentos automáticos de plaquetas (agregación plaquetaria) en los pacientes tratados con Adakveo en los estudios clínicos, en especial cuando se utilizaron tubos con EDTA (ácido etilendiaminetetracético). Esto puede generar un recuento de plaquetas no evaluable, o bien un recuento reducido falso. No hay indicios de que Adakveo reduzca las plaquetas circulantes ni que tenga un efecto agregante in vivo.

A fin de reducir la posible interferencia en las pruebas analíticas, se recomienda realizar la prueba lo antes posible (en un plazo de cuatro horas luego de haber obtenido la muestra de sangre) o utilizar tubos con citrato. Cuando sea necesario, puede estimarse la cifra de plaquetas a partir de un frotis de sangre periférica.

Nuevas reacciones adversas:

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil toxicológico

Acta No. 16 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Se ha evaluado la seguridad de Adakveo en 175 pacientes con drepanocitosis (de cualquier genotipo, incluso HbSS, HbSC, Hb β 0-talasemia y Hb β +talasemia) en dos estudios: el estudio pivotal SUSTAIN, aleatorizado, con doble enmascaramiento, comparativo con placebo y de 52 semanas de duración (N = 66 con la dosis de 5 mg/kg y N = 64 con la dosis de 2,5 mg/kg); y un estudio de farmacocinética/farmacodinámica y seguridad, sin enmascaramiento y con un solo grupo (N = 45 con la dosis de 5 mg/kg). Entre los 111 pacientes expuestos a la dosis recomendada (5 mg/kg), la mediana (mín.-máx.) de la duración de la exposición fue de 54 semanas (4-90 semanas). De esos 111 pacientes, 75 (68%) recibieron el tratamiento combinado con HC (HU). La biterapia con Adakveo y HC (HU) no produjo ninguna diferencia significativa en el perfil toxicológico.

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia ($\geq 10\%$ de los pacientes) fueron artralgia, náuseas, dolor de espalda, pirexia y dolor abdominal en el grupo de 5 mg/kg de Adakveo. Estas reacciones adversas, junto con la mialgia, dolor torácico musculoesquelético y diarrea, podrían ser signos y síntomas de una reacción relacionada con la infusión cuando se manifiestan durante la infusión o en un plazo de 24 horas desde su administración. La mayoría de las reacciones adversas fueron de leves a moderadas (grado 1 o 2). Se observaron eventos severos de pirexia y artralgia (un caso cada uno [0,9%], ambos de grado 3).

No se notificó ninguna suspensión del tratamiento debida a reacciones adversas con la dosis de 5 mg/kg de Adakveo.

Resumen tabulado de las reacciones adversas de los estudios clínicos

Las reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos (Tabla 1) se presentan según la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones se clasifican por orden decreciente de frecuencia. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan por orden de gravedad decreciente. Además, para cada reacción adversa se indica la categoría de frecuencia correspondiente según la convención siguiente (CIOMS III): muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuente (de $\geq 1/1000$ a $< 1/100$); rara (de $\geq 1/10\,000$ a $< 1/1000$); muy rara ($< 1/10\,000$).

Tabla 2 Porcentaje de pacientes con reacciones adversas en los estudios clínicos

Reacciones adversas	SUSTAIN Adakveo 5 mg/kg N = 66 n (%)	SUSTAIN Placebo N = 62 n (%)	Conjunto de datos de seguridad Adakveo 5 mg/kg N = 111 n (%)	Categoría de frecuencia*
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Dolor orofaríngeo	4 (6,1)	1 (1,6)	5 (4,5)	Frecuente
Trastornos gastrointestinales				
Náuseas	12 (18,2)	7 (11,3)	18 (16,2)	Muy frecuente
Dolor abdominal**	8 (12,1)	3 (4,8)	12 (10,8)	Muy frecuente
Diarrea	7 (10,6)	2 (3,2)	10 (9,0)	Frecuente

Acta No. 16 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Vómitos	5 (7,6)	3 (4,8)	7 (6,3)	Frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
	5 (7,6)	4 (6,5)	8 (7,2)	Frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				
Dolor de espalda	10 (15,2)	7 (11,3)	16 (14,4)	Muy frecuente
Artralgia	12 (18,2)	5 (8,1)	19 (17,1)	Muy frecuente
Dolor torácico musculoesquelético	5 (7,6)	0 (0,0)	5 (4,5)	Frecuente
Mialgia	5 (7,6)	0 (0,0)	6 (5,4)	Frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración				
Pirexia (fiebre)	7 (10,6)	4 (6,5)	16 (14,4)	Muy frecuente
Reacción en la localización de la infusión**	1 (1,5)	1 (1,6)	3 (2,7)	Frecuente
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos				
Reacción relacionada con la infusión	2 (3,0)	0 (0,0)	3 (2,7)	Frecuente
* Frecuencia obtenida a partir del conjunto de datos de seguridad (SUSTAIN + A2202) con la dosis de 5 mg/kg. ** Los grupos a continuación (en negrita) engloban los siguientes términos preferentes del MedDRA. Dolor abdominal: dolor abdominal, dolor en la parte superior del abdomen, dolor en la parte inferior del abdomen, molestias abdominales y dolor a la palpación del abdomen. Prurito: prurito y prurito vulvovaginal. Reacción en la localización de la infusión: extravasación en la localización de la infusión, dolor en la localización de la infusión e inflamación en la localización de la infusión.				

Reacciones adversas de notificaciones espontáneas y casos publicados (de frecuencia desconocida)

Desde la comercialización de Adakveo, se han notificado las siguientes reacciones adversas a través de notificaciones espontáneas y casos publicados. Dado que estas reacciones se notifican de forma voluntaria a partir de una población de tamaño incierto, no es posible estimar de forma confiable su frecuencia y, por ello, se considera desconocida.

Tabla 3 Reacciones adversas de notificaciones espontáneas y casos publicados (de frecuencia desconocida)

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Dolor*

** dolor en diversos lugares que se produce durante la infusión o en un plazo de 24 horas desde su administración (p. ej., posible RRI) (véase el apartado 6 Advertencias y precauciones).*

Descripción de reacciones adversas de interés

Inmunogenia

En los estudios clínicos, se detectaron transitoriamente anticuerpos contra el crizanlizumab generados por el tratamiento en uno de los 111 pacientes (0,9%) que recibieron la dosis de 5 mg/kg de Adakveo.

No hubo indicios de alteración de la farmacocinética ni el perfil toxicológico con la aparición de anticuerpos contra el crizanlizumab.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20231053689 / 20231080829 se solicita modificación de dosificación / grupo etario, modificación de precauciones y advertencias, modificación de reacciones adversas para el principio activo crizanlizumab en presentación solución concentrada para infusión cada vial de 10 ml contiene 100 mg (ADAKVEO) Así mismo, solicita aprobación de inserto, información para prescribir y declaración sucinta versión allegado mediante Radicado 20231080829.

El interesado allega el documento soporte “2.5 Clinical Overview Rationale for Changes to Core Data Sheet (CDS)/Product Information – Infusion-related reaction” con el cual soporta los cambios efectuados en los intens mencionados anteriormente.

La sala le llama la atención que el comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) ha recomendado revocar la autorización de comercialización de Adakveo (crizanlizumab) en mayo de 2023.

Esta decisión se tomó con los resultados finales del estudio STAND que no pudo demostrar que crizanlizumab redujera el número de crisis vaso-oclusiva CVO, ya que los pacientes tuvieron una media de 2,5 crisis dolorosas que requirieron atención médica durante el primer año de tratamiento, frente a 2,3 crisis en el grupo placebo. Además, el número medio de crisis que requirió atención médica en el domicilio fue de 4,7 con crizanlizumab, frente a 3,9 con placebo.

Acta No. 16 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Por lo cual la sala requiere llamar a revisión de oficio al interesado para que justifique la indicación *“Como terapia de adición a hidroxiurea cuando haya respuesta insuficiente o en monoterapia cuando haya intolerancia a hidroxiurea, para reducir la frecuencia de crisis vasooclusivas (CVO) recurrentes en pacientes adultos y pediátricos mayores de 16 años con enfermedad de células falciformes (drepanocitosis)”*, de acuerdo al estado del arte.

3.6. MODIFICACIONES POR CAMBIOS NORMATIVOS EN MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

3.6.1 NOVOLIN® R 100 UI/mL

Expediente : 38292
Radicado : 20231097045
Fecha : 14/04/2023
Interesado : Novo Nordisk Colombia S.A.S

Composición: 1 ml de solución contiene 100 unidades internacionales de insulina humana (equivalentes a 3,5 mg).

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Novolin® R está indicado para el tratamiento de la diabetes mellitus.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Precauciones y advertencias: Se recomienda que antes de viajar a diferentes zonas horarias el paciente consulte a su médico, ya que, al hacerlo, los momentos en que debe tomar la insulina y los alimentos pueden variar.

Debido al riesgo de precipitación en los catéteres de la bomba, Novolin® R no deberá utilizarse en bombas de insulina para infusiones de insulina subcutáneas continuas.

Hiperglucemia

Una posología inadecuada o la interrupción del tratamiento, especialmente en la diabetes tipo 1, pueden ocasionar hiperglucemia. Por lo general, los primeros síntomas de la hiperglucemia aparecen de forma gradual, a lo largo de un período de varias horas o días.

Incluyen sed, poliuria, náuseas, vómitos, somnolencia, piel seca enrojecida, sequedad en la boca, pérdida de apetito, así como aliento con olor a acetona. En la diabetes tipo 1, los episodios hiperglucémicos no tratados pueden dar lugar a una cetoacidosis diabética, potencialmente letal.

Hipoglucemia

Puede producirse una hipoglucemia si la dosis de insulina es demasiado alta en comparación con el requerimiento de insulina.

La omisión de una comida y el ejercicio físico intenso no previsto pueden producir hipoglucemia.

En pacientes cuyo control de glucosa en sangre ha mejorado significativamente, por ejemplo, por medio de terapia insulínica intensificada, los síntomas habituales de aviso de hipoglucemia

Acta No. 16 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

pueden cambiar por lo que deben ser advertidos de esta posibilidad. Los síntomas de aviso habituales pueden desaparecer en los pacientes con diabetes de larga evolución.

Cambio desde otras insulinas

La transferencia de un paciente a otro tipo o marca de insulina debe realizarse bajo una estricta supervisión médica. Los cambios en la concentración, marca (fabricante), tipo (insulina de acción rápida, bifásica, prolongada, etc.), origen (insulina animal, humana o análogo de insulina humana) y/o método de fabricación (ADN recombinante contra insulina de origen animal), pueden hacer necesario un cambio en la dosis. Los pacientes transferidos a Novolin® R de otro tipo de insulina pueden requerir un mayor número de inyecciones diarias o un ajuste en la dosis administrada de su medicamento de insulina habitual. Si es necesario un ajuste de la dosis en un paciente que cambia a Novolin® R, éste puede llevarse a cabo con la primera dosis o durante las primeras semanas o meses.

Algunos pacientes que experimentaron reacciones hipoglucémicas al cambiar de una insulina de origen animal informaron que los síntomas de aviso de hipoglucemia iniciales fueron menos pronunciados o distintos a aquellos experimentados con su insulina anterior.

Reacciones en el sitio de inyección

Como en cualquier terapia con insulina, pueden producirse reacciones en el sitio de inyección, como son dolor, prurito, urticaria, hinchazón e inflamación. Una rotación continua de los sitios de inyección dentro de un área determinada puede ayudar a reducir o prevenir estas reacciones. Las reacciones normalmente desaparecen en pocos días o incluso semanas. En raras ocasiones, las reacciones en el sitio de inyección pueden requerir la interrupción del tratamiento con Novolin® R.

Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo

Se debe instruir a los pacientes para que realicen la rotación continua de la zona de la inyección y reduzcan el riesgo de desarrollar lipodistrofia y amiloidosis cutánea. Existe un riesgo potencial de retraso en la absorción de la insulina y empeoramiento del control glucémico después de aplicar inyecciones de insulina en las zonas que tienen estas reacciones. Se ha reportado que un cambio repentino en la zona de la inyección a un área no afectada resulta en hipoglucemia. Se recomienda controlar la glucosa en sangre después de cambiar la zona de la inyección de un área afectada a un área no afectada, y se puede considerar ajustar la dosis de los medicamentos antidiabéticos.

Combinación de tiazolidindionas y medicamentos a base de insulina

Se han reportado casos de insuficiencia cardíaca congestiva al utilizar tiazolidindionas en combinación con insulina, especialmente en pacientes con factores de riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca congestiva. Esto debe ser tomado en cuenta si se contempla administrar un tratamiento con la combinación de tiazolidindionas y medicamentos a base de insulina. Si la combinación es usada, los pacientes deben ser observados para descartar signos y síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva, aumento de peso y edema. Se debe de suspender la administración de tiazolidindionas si algún deterioro cardíaco ocurre.

Evitar confusiones accidentales o errores de medicación

Los pacientes deben ser instruidos en revisar siempre la etiqueta de la insulina antes de cada inyección con el fin de evitar confusiones accidentales entre Novolin® R y otras insulinas.

Acta No. 16 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Anticuerpos contra la insulina

La administración de insulina puede causar la formación de anticuerpos contra la insulina. En raras ocasiones, la presencia de tales anticuerpos contra la insulina puede requerir un ajuste de la dosis de insulina para corregir la tendencia a la hiper o hipoglucemia.

Interacciones:

Se sabe que ciertos medicamentos interactúan con el metabolismo de la glucosa.

Las siguientes sustancias pueden reducir los requerimientos de insulina del paciente: Fármacos antidiabéticos orales, inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO), agentes betabloqueantes no selectivos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE), salicilatos, esteroides anabólicos y sulfonamidas.

Las siguientes sustancias pueden aumentar los requerimientos de insulina del paciente: Anticonceptivos orales, tiazidas, glucocorticoides, hormonas tiroideas y simpaticomiméticos, hormona de crecimiento y danazol.

Los agentes betabloqueantes pueden enmascarar los síntomas de hipoglucemia y retrasar la recuperación de una hipoglucemia.

La octreotida/lanreotida puede tanto reducir como aumentar los requerimientos de insulina.

El alcohol puede intensificar y prolongar el efecto hipoglucémico de la insulina.

Reacciones adversas:

La reacción adversa más frecuente durante el tratamiento es la hipoglucemia. En ensayos clínicos y durante la comercialización, la frecuencia varía según el tipo de paciente, los regímenes de dosis y el nivel de control glucémico, por favor vea la sección "Descripción de Reacciones adversas seleccionadas" más adelante.

Al inicio del tratamiento con insulina pueden presentarse anomalías refractarias, edema y reacciones en el sitio de inyección (dolor, enrojecimiento, urticaria, inflamación, hematoma, tumefacción y prurito en el sitio de inyección).

Estas reacciones son usualmente de naturaleza transitoria. La rápida mejoría en el control glucémico puede estar asociada con neuropatía aguda dolorosa, que suele ser reversible. El incremento de la terapia con insulina y una mejora abrupta en el control glucémico puede estar asociado con un empeoramiento temporal de la retinopatía diabética, mientras que el control glucémico a largo plazo disminuye el riesgo de progresión de la retinopatía diabética.

Lista tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas que se listan a continuación están basadas en la información de estudio clínico y se clasifican de acuerdo con la frecuencia MedDRA y al Sistema de Clase Orgánico. Las categorías de frecuencia se definen de la siguiente manera: Muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuente ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$); raro ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$); muy raro ($< 1/10,000$); desconocido (no puede estimarse a partir de la información disponible).

Acta No. 16 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuente – Urticaria, sarpullido Muy raro – Reacciones anafilácticas
Trastornos del metabolismo y nutrición	Muy frecuente – Hipoglucemia
Trastornos del sistema nervioso	Poco frecuente – Neuropatía periférica (neuropatía dolorosa)
Trastornos oculares	Poco frecuente – Trastornos refractivos Muy raro – Retinopatía diabética
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Poco frecuente – Lipodistrofia*
Trastornos generales y malestares en el sitio de administración	Poco frecuente – Reacciones en el sitio de inyección Poco frecuente – Edema

Las reacciones adversas listadas a continuación se basan en fuentes posteriores de la comercialización de acuerdo con la clasificación de frecuencia y sistema órgano clase de la MedDRA.

Trastornos en la piel y tejido subcutáneo	No conocido – Amiloidosis cutánea*
---	------------------------------------

Descripción de Reacciones adversas seleccionadas

Reacciones Anafilácticas

La aparición de reacciones de hipersensibilidad generalizadas (incluyendo erupción cutánea generalizada, prurito, sudoración, molestias gastrointestinales, edema angioneurótico, dificultad para respirar, palpitaciones, reducción de la presión arterial y síncope/pérdida de la conciencia) es muy rara, pero puede ser potencialmente mortal.

Hipoglucemia

La reacción adversa más frecuente es la hipoglucemia. Puede ocurrir que la dosis de insulina sea demasiado alta en relación con la insulina requerida. La hipoglucemia grave puede producir pérdida de conocimiento y/o convulsiones y puede resultar en daño temporal o permanente de la función cerebral o incluso la muerte. Por lo general, los síntomas de la hipoglucemia pueden ocurrir repentinamente. Los cuales pueden ser sudores fríos, empaldecimiento, fatiga, nerviosismo o temblor, ansiedad, cansancio inusual o debilidad, confusión, dificultad para concentrarse, somnolencia, apetito excesivo, cambios en la visión, cefalea, náusea y palpitación.

Trastornos en la piel y el tejido subcutáneo

La lipodistrofia (incluyendo lipohipertrofia, lipoatrofia y amiloidosis cutánea puede ocurrir en el sitio de inyección y demorar la absorción local de insulina. La continua rotación del sitio de inyección dentro del área dada puede reducir o prevenir este tipo de reacciones (*Ver sección de precauciones y advertencias*).

Vía de administración: Intravenosa - Subcutánea

Acta No. 16 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Dosificación y Grupo etario:

La dosis es individual y se determina de acuerdo con las necesidades del paciente. El requerimiento de insulina individual se encuentra normalmente entre 0.3 y 1.0 UI/kg/día. El requerimiento de insulina diario puede ser mayor en pacientes con resistencia a la insulina (por ejemplo, durante la pubertad o debido a la obesidad) e inferior en pacientes en los que exista una producción residual de insulina endógena. 30 minutos después de haber aplicado la inyección, el paciente deberá ingerir alimentos que contengan carbohidratos.

Ajustes de la dosis

Las enfermedades concomitantes, especialmente las infecciones y los estados febriles, por lo general aumentan el requerimiento de insulina del paciente. Las enfermedades concomitantes de hígado, riñón o que afectan la glándula suprarrenal, pituitaria o tiroides pueden requerir cambios en la dosis de insulina.

También puede ser necesario ajustar la dosis si el paciente cambia su actividad física o su dieta habitual.

Asimismo, podría resultar necesario ajustar la dosis si se cambia al paciente de una preparación de insulina a otra.

Condición de venta: Venta con fórmula médica, uso Institucional

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto Versión STF MAY 2021 allegado mediante radicado 20231097045
- IPP Versión CCDS V 17 allegado mediante radicado 20231097045
- Instructivo de uso STF MAY 2021 allegado mediante radicado 20231097045

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

3.6.2 FANHDI 250 U.I.

Expediente : 201885
Radicado : 20231096708
Fecha : 14/04/2023
Interesado : INSTITUTO GRIFOLS S.A.

Composición:

Complejo de factor VIII de coagulación 250 UI y factor von Willebrand humano 300 UI

Acta No. 16 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Forma farmacéutica:

Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:Hemofilia A

Prevención y control de hemorragias en pacientes con déficit moderado o severo de factor VIII debido a la hemofilia A.

Enfermedad de von Willebrand

Fanhdi® está indicado para la profilaxis y tratamiento de hemorragias en pacientes con la enfermedad de von Willebrand (EVW) cuando el tratamiento solo con desmopresina (DDAVP) no es efectivo o está contraindicado.

Experiencia en inmunotolerancia

Se han recogido datos en Inducción a la Inmunotolerancia (IIT) de pacientes pediátricos y adultos con hemofilia A que presentaban inhibidores contra el FVIII. Entre los 57 pacientes procedentes de un estudio retrospectivo y los 14 procedentes de estudios prospectivos se incluye un amplio espectro de pacientes con tratamiento primario y de rescate, con factores pronósticos variados para la obtención de la inmunotolerancia. Los datos indican que Fanhdi® se usa para inducir inmunotolerancia. En aquellos pacientes en los que se logró tolerancia, los sangrados se pudieron prevenir o controlar mediante tratamiento profiláctico o a demanda usando concentrados de FVIII.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Al igual que con cualquier producto proteico para administración intravenosa, es posible que se produzcan reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico. El producto contiene trazas de otras proteínas humanas, además de FVIII.

Los pacientes deben ser informados acerca de los signos iniciales de las reacciones de hipersensibilidad, que incluyen erupciones cutáneas que pueden llegar a urticaria generalizada, opresión torácica, dificultad al respirar, hipotensión y anafilaxia. Si se producen reacciones de este tipo, se recomienda interrumpir la administración del preparado y contactar inmediatamente con el médico.

En caso de shock, se seguirán las recomendaciones vigentes para tratamiento del shock.

Interacciones:Interacciones medicamentosas y otras interacciones

No se han observado interacciones del complejo FVIII/FVW humano con otros medicamentos.

Incompatibilidades

Acta No. 16 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Fanhdi® no debe mezclarse con otros medicamentos.

Únicamente debe utilizarse el equipo para inyección que se suministra para evitar un posible error en el tratamiento como consecuencia de la adsorción del complejo FVIII/FVW a la superficie interna de cualquier otro equipo para inyección.

Reacciones adversas:

Rara vez se han observado reacciones alérgicas o de hipersensibilidad (que pueden incluir angioedema, sensación de ardor y picor en el lugar de inyección, escalofríos, enrojecimiento, erupciones cutáneas que pueden llegar a urticaria generalizada, cefalea, hipotensión, somnolencia, náuseas, inquietud, taquicardia, opresión torácica, hormigueo, vómitos, dificultad al respirar) en pacientes tratados con productos que contienen FVIII. En ciertos casos, estas reacciones han progresado hasta anafilaxia grave (incluyendo shock).

En raras ocasiones se ha observado fiebre. Algunos pacientes con hemofilia A pueden desarrollar anticuerpos neutralizantes contra el FVIII (inhibidores), lo que ocasiona una respuesta clínica insuficiente al tratamiento. En tales casos, se recomienda contactar con un centro especializado en hemofilia.

Los pacientes con la EVW, especialmente aquellos pacientes de tipo 3, pueden desarrollar anticuerpos neutralizantes (inhibidores) al FVW en muy raras ocasiones. Si dichos inhibidores aparecen, esta condición se manifestará en forma de una respuesta clínica inadecuada. Dichos anticuerpos pueden aparecer asociados a reacciones anafilácticas. Así pues, en aquellos pacientes que experimenten reacciones anafilácticas deberá evaluarse la presencia de inhibidores. En tales casos, se recomienda se contacte un centro de hemofilia especializado.

En aquellos pacientes que reciban un preparado de FVW que contenga FVIII, niveles excesivos de FVIII:C de forma sostenida podrían incrementar el riesgo de trastornos trombóticos.

En el uso de un preparado de FVW que contenga FVIII en pacientes con la EVW, existe el riesgo de que se produzcan trastornos trombóticos, particularmente en pacientes con riesgos clínicos o de laboratorio conocidos. Así pues, los pacientes con riesgo deben ser monitorizados ante la aparición de signos iniciales de trombosis. Debe iniciarse profilaxis contra tromboembolismo vascular, según recomendaciones vigentes.

Para la seguridad con respecto a agentes transmisibles, ver Precauciones de empleo adecuadas.

Si se observa cualquier reacción adversa, no descrita en este apartado, comuníquelo a su médico o farmacéutico.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Posología

El tratamiento debe iniciarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de trastornos hemostáticos.

Acta No. 16 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Hemofilia A.

La dosificación y la duración del tratamiento dependen de la gravedad de la deficiencia de factor VIII, de la localización y el grado de la hemorragia y del estado clínico del paciente.

El número de unidades de factor VIII administradas se expresa en Unidades Internacionales (UI), en relación con el estándar de la Organización Mundial de la Salud (OMS) vigente para concentrados de factor VIII. La actividad plasmática de factor VIII se expresa como un porcentaje (en relación con el plasma humano normal) o en Unidades Internacionales (en relación con un estándar internacional para factor VIII en plasma). Una Unidad Internacional (UI) de actividad de factor VIII equivale a la cantidad de factor VIII en un ml de plasma humano normal. El cálculo de la dosis necesaria de factor VIII se basa en la observación empírica de que 1 Unidad Internacional (UI) de factor VIII por kg de peso corporal aumenta la actividad plasmática de factor VIII en un $2,1 \pm 0,4\%$ de la actividad normal.

La dosis necesaria se determina utilizando la fórmula siguiente:

Unidades requeridas = peso corporal x aumento deseado de factor VIII (%) x 0,5 (kg) (UI/dl)

La dosis y la frecuencia de administración deben calcularse según la respuesta clínica del paciente. En el caso de episodios hemorrágicos como los detallados a continuación, la actividad de factor VIII no debe ser inferior al nivel plasmático de actividad establecido (en% de plasma normal o UI/dl) en el período correspondiente. Puede emplearse la tabla que figura en el inserto como guía de dosificación en episodios hemorrágicos y cirugía.

Se recomienda la determinación adecuada de los niveles plasmáticos de factor VIII durante todo el tratamiento a fin de calcular la dosis y la frecuencia de las administraciones.

Particularmente en las intervenciones de cirugía mayor, es imprescindible una monitorización precisa de la terapia de sustitución por medio de análisis de coagulación (actividad plasmática de factor VIII). La respuesta individual de los pacientes a la terapia con factor VIII puede variar, alcanzándose diferentes niveles de recuperación in vivo y de semivida.

En la profilaxis a largo plazo para impedir hemorragias en pacientes con hemofilia A grave deben administrarse dosis de 20 a 40 UI de factor VIII/kg de peso corporal a intervalos de 2 a 3 días. En algunos casos, especialmente en pacientes jóvenes, puede ser necesario acortar los intervalos de administración o dosis más elevadas. En los pacientes se debe controlar el desarrollo de inhibidores del factor VIII. Si no se obtienen los niveles de actividad plasmática de factor VIII esperados, o si el sangrado no se controla con la dosis adecuada, deben realizarse ensayos para determinar la presencia de inhibidores de factor VIII. En pacientes con elevados niveles de inhibidor, puede ser que la terapia con factor VIII no sea efectiva y deban considerarse otras opciones terapéuticas. Dichas terapias deberán realizarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la hemofilia.

Enfermedad de van Willebrand

Generalmente, 1 UI de FVW:RCo/kg eleva el nivel circulante del mismo aproximadamente en un 2%. Deben alcanzarse los niveles de FVW:RCo > 0,6 UI/ml (60%) y de FVIII:C > 0,4 UI/mL (40%).

Normalmente se recomienda 40 - 80 UI/kg de factor van Willebrand (FVW:RCo) y 20 - 40 UI/kg de FVIII:C para alcanzar la hemostasia.

Acta No. 16 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Se puede necesitar una dosis inicial de 80 UI/kg de factor van Willebrand, especialmente en pacientes con el tipo 3 de la enfermedad de van Willebrand en que el mantenimiento de niveles adecuados puede necesitar dosis más elevadas que en otros tipos de la enfermedad de van Willebrand.

Se debe readministrar una dosis apropiada cada 12 - 24 horas. La dosis y la duración del tratamiento depende del estado clínico del paciente, del tipo y severidad de la hemorragia, y de los niveles de FVW:RCo y FVIII:C. En el uso de un preparado de factor van Willebrand que contenga factor VIII, el médico que realiza el tratamiento debe tener en cuenta que el tratamiento continuado puede causar un aumento excesivo de FVIII:C. Después de 24 - 48 h de tratamiento, y para evitar un aumento excesivo de FVIII:C debe considerarse la reducción de la dosis y/o prolongación del intervalo en la administración de la dosis, o bien se debe considerar el uso de productos con factor van Willebrand que contengan un bajo nivel de factor VIII.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto Versión 3056064, allegado mediante radicado 20231096708

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20231096708 se solicita evaluación farmacológica el fin de continuar con el proceso de modificación de Registro Sanitario para el principio activo Complejo de factor VIII de coagulación 250 UI y factor von Willebrand humano 300 UI en polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable (FANHDI 250 U.I.) en las indicaciones: *1) Hemofilia A (Prevención y control de hemorragias en pacientes con déficit moderado o severo de factor VIII debido a la hemofilia A), 2) Enfermedad de von Willebrand (Fanhdi® está indicado para la profilaxis y tratamiento de hemorragias en pacientes con la enfermedad de von Willebrand (EVW) cuando el tratamiento solo con desmopresina (DDAVP) no es efectivo o está contraindicado); Experiencia en inmunotolerancia (Se han recogido datos en Inducción a la Inmunotolerancia (IIT) de pacientes pediátricos y adultos con hemofilia A que presentaban inhibidores contra el FVIII. Entre los 57 pacientes procedentes de un estudio retrospectivo y los 14 procedentes de estudios prospectivos se incluye un amplio espectro de pacientes con tratamiento primario y de rescate, con factores pronósticos variados para la obtención de la inmunotolerancia. Los datos indican que Fanhdi® se usa para inducir inmunotolerancia. En aquellos pacientes en los que se logró tolerancia, los sangrados se pudieron prevenir o controlar mediante tratamiento profiláctico o a demanda usando concentrados de FVIII).* También solicita aprobación de inserto versión 3056064.

Presenta expediente completo, informa sobre desarrollo del medicamento, estudios preclínicos acordes con la naturaleza de los ingredientes farmacológicamente activos

Acta No. 16 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

(proteínas purificadas constituyentes normales del plasma humano). Datos de inactivación viral como parte de la validación del método de producción.

La eficacia clínica fue evaluada con base en estudios farmacocinéticos y de tratamiento y prevención de sangrado en reducido número de pacientes (alrededor de 130 en estudios IG001, IG002, IG003, IG0803 y seguimientos de cohortes) que por la naturaleza de la condición de salud y de los principios activos son suficientes para demostrar eficacia y seguridad. Presenta información sobre seguridad para transmisión viral e inmunogenicidad derivada de cohortes de pacientes (Informe IG 95-01B) y seguimiento poscomercialización.

Presenta Informe de Actualización Periódica de Seguridad (PSUR) (21-May-2018 a 20-Sep-2022), en el que informa que la primera aprobación fue en España en 1994, desde entonces se han distribuido 6 466 427 799 IU, se estima que corresponden a 4 310 952 perfusiones que corresponde a 43 110 pacientes por año. Se notificaron al fabricante acumulativamente 93 sospechas de reacciones adversas, no han surgido nuevas señales de seguridad.

La Sala solicita al interesado incluir los siguientes textos:

En Precauciones

Hemofilia A

La relevancia clínica del desarrollo de inhibidores dependerá del título de inhibidores, a saber: un título bajo de inhibidores que está presente de forma transitoria o se mantiene bajo de forma constante entraña un menor riesgo de obtener una respuesta clínica insuficiente que un título alto de inhibidores

...

Si no se obtienen los niveles de actividad plasmática de FVIII esperados, o si el sangrado no se controla con la dosis adecuada, deben realizarse ensayos para determinar la presencia de inhibidores de FVIII. En pacientes con elevados niveles de inhibidor, puede ser que la terapia con FVIII no sea efectiva y deban considerarse otras opciones terapéuticas. El manejo de estos pacientes deberá realizarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la hemofilia y de inhibidores del factor VIII.

Después de Enfermedad de von Willebrand

Accidentes cardiovasculares

La terapia de sustitución con FVIII puede aumentar el riesgo cardiovascular en aquellos pacientes que ya lo sufren.

Complicaciones relacionadas con el catéter

En el caso que se necesite usar un dispositivo de acceso venoso central (DAVC) debe tenerse en cuenta el riesgo de complicaciones relacionadas con DAVC incluyendo infecciones locales, bacteriemia y trombosis en el lugar de inserción del catéter.

Las medidas estándar para prevenir infecciones resultantes del uso de medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano incluyen la selección de los donantes, la realización de pruebas de detección para las

Acta No. 16 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

donaciones individuales y de las mezclas de plasma para marcadores específicos de infección, y la inclusión de etapas de fabricación eficaces para la inactivación o eliminación de virus. A pesar de estas medidas, si se administran medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano, no se puede excluir totalmente la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos. Esto es aplicable también a los virus desconocidos o emergentes y a otros patógenos.

En Posología al inicio

Seguimiento del tratamiento

Se recomienda la determinación adecuada de los niveles plasmáticos de FVIII durante todo el tratamiento a fin de calcular la dosis y la frecuencia de las administraciones. La respuesta individual de los pacientes a la terapia con FVIII puede variar, alcanzándose diferentes niveles de recuperación *in vivo* y de vida media.

Una dosis basada en el peso del paciente puede requerir de ajustes en pacientes con sobrepeso o con peso por debajo del normal. En las intervenciones de cirugía mayor, Es imprescindible una monitorización precisa de la terapia de sustitución por medio de análisis de coagulación (actividad plasmática de FVIII).

Teniendo en cuenta lo expresado en el Decreto 677 de 1995, en el artículo de definiciones *“Indicaciones. Estados patológicos o padecimientos a los cuales se aplica un medicamento”*, la Sala Especializada de Medicamentos considera que en indicaciones se identifican los pacientes que se pueden beneficiar de un tratamiento, por tanto, no es un lugar adecuado para hacer mención a los efectos terapéuticos. Adicionalmente, hacer solo mención a un beneficio clínico sin mencionar la magnitud de este beneficio y sin mencionar los riesgos y sus magnitudes, induce a una interpretación equivocada de los beneficios y riesgos de utilizar una intervención farmacológica.

La Sala precisa que las consecuencias de los tratamientos no deben estar incluidas en las indicaciones y que éstas pueden ser reivindicadas en otro tipo de información, tal como los datos de estudios clínicos. La Sala considera que no expresar en la indicación los posibles beneficios del medicamento no limita el uso del medicamento en quienes lo necesitan, puesto que el paciente que lo requiere se puede beneficiar de las consecuencias esperadas del tratamiento.

Por lo anterior, la Sala recomienda que el siguiente texto sea retirado de la indicación y se incluya en el apartado de precauciones y advertencia o en un apartado de información clínica:

“...Experiencia en inmunotolerancia (Se han recogido datos en Inducción a la Inmunotolerancia (IIT) de pacientes pediátricos y adultos con hemofilia A que presentaban inhibidores contra el FVIII. Entre los 57 pacientes procedentes de un estudio retrospectivo y los 14 procedentes de estudios prospectivos se incluye un amplio espectro de pacientes con tratamiento primario y de rescate, con factores pronósticos variados para la obtención de la inmunotolerancia. Los datos indican que Fanhdi® se usa para inducir inmunotolerancia. En aquellos pacientes en los que se logró tolerancia, los sangrados se pudieron prevenir o controlar mediante tratamiento profiláctico o a demanda usando concentrados de FVIII)”

Acta No. 16 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

3.6.3 ENOXPAR® INYECTABLE 20 mg / 0,2 mL

Expediente : 19960639
Radicado : 20231097248
Fecha : 14/04/2023
Interesado : LABORATORIOS CHALVER DE COLOMBIA S.A.S.

Composición: Cada jeringa prellenada por 0,2 mL contiene enoxaparina sódica equivalente a 2,000 UI 20 mg

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones: Anticoagulante usado en profilaxis de enfermedad tromboembólica venosa (ETV), en particular cuando puede estar asociada con cirugía ortopédica o general. Profilaxis del tromboembolismo en pacientes médicos confinados a cama debido a una enfermedad aguda incluyendo insuficiencia cardíaca, falla respiratoria, infección severa y enfermedades reumáticas. Tratamiento de trombosis venosa profunda (TVP), con o sin embolismo pulmonar. Tratamiento de la angina inestable y del infarto al miocardio sin onda q, administrado concurrentemente con ácido acetilsalicílico. Prevención de la formación de trombos en la circulación extracorpórea durante la hemodiálisis. Tratamiento del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST.

Contraindicaciones:

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

Hemorragia severa activa y condiciones con elevado riesgo de hemorragia no controlable, incluso evento cerebro vascular (ECV) hemorrágico reciente.

Precauciones y advertencias:

No administre el fármaco por vía intramuscular. El uso intravascular está indicado solamente en hemodiálisis.

Producto de uso delicado que sólo debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.

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

Acta No. 16 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

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

Pacientes y mujeres embarazadas con prótesis valvulares cardíacas mecánicas: Se han reportado casos aislados de trombosis valvular en pacientes embarazadas con prótesis valvulares cardíacas mecánicas mientras recibían enoxaparina para trombopprofilaxis. Las mujeres embarazadas con prótesis valvulares cardíacas mecánicas pueden estar en mayor riesgo de tromboembolismo. El uso de enoxaparina sódica en pacientes y mujeres embarazadas con prótesis valvulares cardíacas, dependerá del balance riesgo/beneficio.

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

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

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

Pruebas de laboratorio: A dosis mayores puede presentarse un incremento en el PTTa (tiempo parcial de tromboplastina activada) y del TCA (tiempo de coagulación activado).

Los incrementos en el PTTa y el ACT no están correlacionados en forma lineal con un incremento en la actividad antitrombótica de la enoxaparina sódica y por lo tanto no son métodos adecuados ni confiables para monitorear la actividad de la enoxaparina sódica.

Anestesia espinal y/o epidural: Al igual que con otros anticoagulantes, se han reportado casos de hematoma espinal con el uso concomitante de enoxaparina sódica y anestesia espinal/epidural. Estos eventos son raros con dosis de enoxaparina sódica de 40 mg una vez al día, o menores.

Acta No. 16 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

El riesgo es mayor con dosis mayores de enoxaparina sódica, con el uso de catéteres permanentes postoperatorios o con el uso concomitante de medicamentos que afectan la hemostasis, tales como los AINEs.

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

La colocación y remoción del catéter debe ser realizada preferentemente cuando el efecto anticoagulante de la enoxaparina es bajo, debe ser demorada por 10 a 12 horas después de la administración de dosis profilácticas de enoxaparina sódica para trombosis venosa profunda, mientras que los pacientes que reciben altas dosis de enoxaparina sódica (1 mg/kg dos veces al día o 1.5 mg/kg una vez al día) requerirán mayor tiempo antes de la siguiente administración (24 horas). La dosis subsiguiente de enoxaparina sódica debe ser administrada no antes de 2 horas después de la remoción del catéter. Si el médico decide administrar anticoagulantes en el contexto de una anestesia peridural / espinal, se requiere extrema vigilancia y monitoreo frecuente del estado neurológico del paciente, para detectar cualquier signo o síntoma de deterioro neurológico, como dolor lumbar en línea media, déficit sensorial y motor (debilidad o disminución de la percepción cutánea de los miembros inferiores) y la disfunción intestinal o vesical.

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

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

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

Interacciones:

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

Acta No. 16 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

indicados, tales como: Salicilatos sistémicos, ácido acetilsalicílico y fármacos antiinflamatorios no esteroides (AINEs), incluyendo ketorolaco, dextrán 40, ticlopidina y clopidogrel, glucocorticoides sistémicos, plicamicina o ácido valproico, trombolíticos y anticoagulantes, otros agentes antiplaquetarios incluyendo los antagonistas de las glicoproteínas IIb/IIIa. Si la combinación está indicada, la enoxaparina sódica debe usarse con un cuidadoso monitoreo clínico y de laboratorio, cuando sea apropiado. No mezclar con otros productos.

Reacciones adversas:

Hemorragia: Al igual que con otros agentes anticoagulantes, durante la terapia con enoxaparina sódica puede ocurrir sangrado en presencia de factores de riesgo asociados tales como: lesiones susceptibles de sangrar, procedimientos invasivos o uso de medicaciones que afecten la hemostasis.

Se ha reportado casos de hemorragia mayor, incluyendo sangrado retroperitoneal e intracraneal. Algunos de estos casos han sido letales. Se han presentado reportes de hematomas neuroaxiales con el uso concomitante de enoxaparina sódica y anestesia espinal/epidural o punción lumbar. Estos eventos han provocado diversos grados de lesión neurológica, incluyendo parálisis a largo plazo o permanente.

Trombocitopenia: Se ha reportado trombocitopenia leve, transitoria y asintomática durante los primeros días de terapia.

En algunos casos, la trombosis se complicó con infarto del órgano o isquemia de los miembros inferiores.

Reacciones locales: Dolor, hematoma e irritación local leve después de la inyección subcutánea de enoxaparina sódica.

Raras veces se han observado en el sitio de la inyección nódulos inflamatorios duros, que no son encapsulamientos quísticos de enoxaparina sódica. Ellos se resuelven después de pocos días y no deben causar la suspensión del tratamiento.

Otras: Aunque raras, se pueden presentar reacciones alérgicas cutáneas (erupciones bullosas) o sistémicas.

Incluyendo reacciones anafilactoides. En algunos casos, puede ser necesaria la suspensión del tratamiento. Se han reportado incrementos asintomáticos y reversibles en el conteo de plaquetas y en los niveles de enzimas hepáticas.

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

Acta No. 16 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

Vía de administración: Subcutánea, Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

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

En cirugía general, la primera inyección debe ser administrada 2 horas antes del procedimiento quirúrgico.

En cirugía ortopédica. Inicial: En pacientes con un alto riesgo de tromboembolismo (por ejemplo, sometidos a cirugía ortopédica), la dosis recomendada de enoxaparina sódica administrada mediante inyección subcutánea es de 40 mg una vez al día, iniciada 12 horas antes de la cirugía o 30 mg dos veces al día, iniciada 12 a 24 horas antes de la cirugía. El tratamiento con enoxaparina sódica usualmente es prescrito para un período de 7 a 10 días.

En algunos pacientes puede ser apropiada una duración mayor del tratamiento y la aplicación de enoxaparina sódica debe continuarse por tanto tiempo como lo indique el riesgo de tromboembolismo venoso y hasta que el paciente sea ambulatorio. La terapia continua con 40 mg una vez al día durante 3 semanas posteriores a la terapia inicial ha comprobado ser benéfica en la cirugía ortopédica.

Profilaxis del trombo embolismo venoso en pacientes médicos:

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

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

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

Tratamiento de angina inestable y del infarto al miocardio sin onda Q: 1 mg/kg cada 12 horas. El tratamiento con enoxaparina sódica en estos pacientes debe ser prescrito por un mínimo de 2 días y continuando hasta la estabilidad clínica del paciente. La duración usual del tratamiento es de 2 a 8 días.

Acta No. 16 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

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

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

Condición de venta: Venta con fórmula médica, Uso Institucional

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto Versión 01, allegado mediante radicado 20231097248

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20231097248, se solicita aprobación de evaluación farmacológica y aprobación del inserto Versión 01, allegado mediante Radicado 20231097248.

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

En cuanto al plan de gestión de riesgos (PGR), la Sala considera que una vez revisado el PGR allegado versión 0,1 se requiere: Incluir en las medidas de minimización de riesgo los materiales educativos presentados; Técnica de aplicación, trombopprofilaxis en embarazo y diapositivas de Manejo Optimo de la terapia Anticoagulante.

3.6.4 ENOXPAR® INYECTABLE 40 mg / 0,4 mL

Expediente : 19960640
Radicado : 20231096080
Fecha : 13/04/2023
Interesado : LABORATORIOS CHALVER DE COLOMBIA S.A.S.

Acta No. 16 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Composición: Cada jeringa prellenada por 0,4 mL contiene enoxaparina sódica equivalente a 4,000 UI 40 mg

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones: Anticoagulante usado en profilaxis de enfermedad tromboembólica venosa (ETV), en particular cuando puede estar asociada con cirugía ortopédica o general. Profilaxis del tromboembolismo en pacientes médicos confinados a cama debido a una enfermedad aguda incluyendo insuficiencia cardíaca, falla respiratoria, infección severa y enfermedades reumáticas. Tratamiento de trombosis venosa profunda (TVP), con o sin embolismo pulmonar. Tratamiento de la angina inestable y del infarto al miocardio sin onda q, administrado concurrentemente con ácido acetilsalicílico. Prevención de la formación de trombos en la circulación extracorpórea durante la hemodiálisis. Tratamiento del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST.

Contraindicaciones:

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

Hemorragia severa activa y condiciones con elevado riesgo de hemorragia no controlable, incluso evento cerebro vascular (ECV) hemorrágico reciente.

Precauciones y advertencias:

No administre el fármaco por vía intramuscular. El uso intravascular está indicado solamente en hemodiálisis.

Producto de uso delicado que sólo debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.

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

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

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

Acta No. 16 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Pacientes y mujeres embarazadas con prótesis valvulares cardíacas mecánicas: Se han reportado casos aislados de trombosis valvular en pacientes embarazadas con prótesis valvulares cardíacas mecánicas mientras recibían enoxaparina para trombopprofilaxis. Las mujeres embarazadas con prótesis valvulares cardíacas mecánicas pueden estar en mayor riesgo de tromboembolismo. El uso de enoxaparina sódica en pacientes y mujeres embarazadas con prótesis valvulares cardíacas, dependerá del balance riesgo/beneficio.

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

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

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

Pruebas de laboratorio: A dosis mayores puede presentarse un incremento en el PTTa (tiempo parcial de tromboplastina activada) y del TCA (tiempo de coagulación activado).

Los incrementos en el PTTa y el ACT no están correlacionados en forma lineal con un incremento en la actividad antitrombótica de la enoxaparina sódica y por lo tanto no son métodos adecuados ni confiables para monitorear la actividad de la enoxaparina sódica.

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

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

La colocación y remoción del catéter debe ser realizada preferentemente cuando el efecto anticoagulante de la enoxaparina es bajo, debe ser demorada por 10 a 12 horas después de la administración de dosis profilácticas de enoxaparina sódica para trombosis venosa profunda, mientras que los pacientes que reciben altas dosis de enoxaparina sódica (1 mg/kg dos veces al

Acta No. 16 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

día o 1.5 mg/kg una vez al día) requerirán mayor tiempo antes de la siguiente administración (24 horas). La dosis subsiguiente de enoxaparina sódica debe ser administrada no antes de 2 horas después de la remoción del catéter. Si el médico decide administrar anticoagulantes en el contexto de una anestesia peridural / espinal, se requiere extrema vigilancia y monitoreo frecuente del estado neurológico del paciente, para detectar cualquier signo o síntoma de deterioro neurológico, como dolor lumbar en línea media, déficit sensorial y motor (debilidad o disminución de la percepción cutánea de los miembros inferiores) y la disfunción intestinal o vesical.

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

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

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

Interacciones:

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

Reacciones adversas:

Hemorragia: Al igual que con otros agentes anticoagulantes, durante la terapia con enoxaparina sódica puede ocurrir sangrado en presencia de factores de riesgo asociados tales como: lesiones

Acta No. 16 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

susceptibles de sangrar, procedimientos invasivos o uso de medicaciones que afecten la hemostasis.

Se ha reportado casos de hemorragia mayor, incluyendo sangrado retroperitoneal e intracraneal. Algunos de estos casos han sido letales. Se han presentado reportes de hematomas neuroaxiales con el uso concomitante de enoxaparina sódica y anestesia espinal/epidural o punción lumbar. Estos eventos han provocado diversos grados de lesión neurológica, incluyendo parálisis a largo plazo o permanente.

Trombocitopenia: Se ha reportado trombocitopenia leve, transitoria y asintomática durante los primeros días de terapia.

En algunos casos, la trombosis se complicó con infarto del órgano o isquemia de los miembros inferiores.

Reacciones locales: Dolor, hematoma e irritación local leve después de la inyección subcutánea de enoxaparina sódica.

Raras veces se han observado en el sitio de la inyección nódulos inflamatorios duros, que no son encapsulamientos quísticos de enoxaparina sódica. Ellos se resuelven después de pocos días y no deben causar la suspensión del tratamiento.

Otras: Aunque raras, se pueden presentar reacciones alérgicas cutáneas (erupciones bullosas) o sistémicas.

Incluyendo reacciones anafilactoides. En algunos casos, puede ser necesaria la suspensión del tratamiento. Se han reportado incrementos asintomáticos y reversibles en el conteo de plaquetas y en los niveles de enzimas hepáticas.

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

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

Vía de administración: Subcutánea, Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

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

Acta No. 16 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

En cirugía general, la primera inyección debe ser administrada 2 horas antes del procedimiento quirúrgico.

En cirugía ortopédica. Inicial: En pacientes con un alto riesgo de tromboembolismo (por ejemplo, sometidos a cirugía ortopédica), la dosis recomendada de enoxaparina sódica administrada mediante inyección subcutánea es de 40 mg una vez al día, iniciada 12 horas antes de la cirugía o 30 mg dos veces al día, iniciada 12 a 24 horas antes de la cirugía. El tratamiento con enoxaparina sódica usualmente es prescrito para un período de 7 a 10 días.

En algunos pacientes puede ser apropiada una duración mayor del tratamiento y la aplicación de enoxaparina sódica debe continuarse por tanto tiempo como lo indique el riesgo de tromboembolismo venoso y hasta que el paciente sea ambulatorio. La terapia continua con 40 mg una vez al día durante 3 semanas posteriores a la terapia inicial ha comprobado ser benéfica en la cirugía ortopédica.

Profilaxis del trombo embolismo venoso en pacientes médicos:

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

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

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

Tratamiento de angina inestable y del infarto al miocardio sin onda Q: 1 mg/kg cada 12 horas. El tratamiento con enoxaparina sódica en estos pacientes debe ser prescrito por un mínimo de 2 días y continuando hasta la estabilidad clínica del paciente. La duración usual del tratamiento es de 2 a 8 días.

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

Insuficiencia renal: Se recomienda ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina :5 30 ml/min), en caso de dosis terapéutica se disminuye de 1 mg/kg cada 12 horas a 1 mg/kg una vez al día o 1.5 mg/kg una vez al día a 1 mg/kg una vez al día y para

Acta No. 16 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

la dosis profiláctica se reduce de 40 mg/día a 20 mg/día, ya que la exposición de enoxaparina sódica ésta incrementada significativamente en este grupo de pacientes.

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

Condición de venta: Venta con fórmula médica, Uso Institucional

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto Versión 01, allegado mediante radicado 20231096080

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20231096080, se solicita aprobación de evaluación farmacológica y aprobación del inserto Versión 01, allegado mediante Radicado 20231096080.

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

En cuanto al plan de gestión de riesgos (PGR), la Sala considera que una vez revisado el PGR allegado versión 0,1 se requiere: Incluir en las medidas de minimización de riesgo los materiales educativos presentados; Técnica de aplicación, trombopprofilaxis en embarazo y diapositivas de Manejo Optimo de la terapia Anticoagulante.

3.6.5 ENOXPAR® INYECTABLE 80 mg / 0,8 mL

Expediente : 19960642
Radicado : 20231096898
Fecha : 14/04/2023
Interesado : LABORATORIOS CHALVER DE COLOMBIA S.A.S.

Composición: Cada jeringa prellenada por 0,8 mL contiene enoxaparina sódica equivalente a 8,000 UI 80 mg

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

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

Acta No. 16 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

durante la hemodiálisis. Tratamiento del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST.

Contraindicaciones:

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

Hemorragia severa activa y condiciones con elevado riesgo de hemorragia no controlable, incluso evento cerebro vascular (ECV) hemorrágico reciente.

Precauciones y advertencias:

No administre el fármaco por vía intramuscular. El uso intravascular está indicado solamente en hemodiálisis.

Producto de uso delicado que sólo debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.

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

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

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

Pacientes y mujeres embarazadas con prótesis valvulares cardíacas mecánicas: Se han reportado casos aislados de trombosis valvular en pacientes embarazadas con prótesis valvulares cardíacas mecánicas mientras recibían enoxaparina para trombopprofilaxis. Las mujeres embarazadas con prótesis valvulares cardíacas mecánicas pueden estar en mayor riesgo de tromboembolismo. El uso de enoxaparina sódica en pacientes y mujeres embarazadas con prótesis valvulares cardíacas, dependerá del balance riesgo/beneficio.

Insuficiencia renal: En pacientes con insuficiencia renal hay un incremento en el riesgo de sangrado. En caso de deterioro renal severo, (depuración de creatinina < 30 mL/min) es recomendable ajustar la dosis en los rangos de dosificación terapéutica y profiláctica. Aunque no

Acta No. 16 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (depuración de creatinina 50-80 mL/min) y moderada (depuración de creatinina 30-50 mL/min) se aconseja un cuidadoso monitoreo clínico.

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

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

Pruebas de laboratorio: A dosis mayores puede presentarse un incremento en el PTTa (tiempo parcial de tromboplastina activada) y del TCA (tiempo de coagulación activado).

Los incrementos en el PTTa y el ACT no están correlacionados en forma lineal con un incremento en la actividad antitrombótica de la enoxaparina sódica y por lo tanto no son métodos adecuados ni confiables para monitorear la actividad de la enoxaparina sódica.

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

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

La colocación y remoción del catéter debe ser realizada preferentemente cuando el efecto anticoagulante de la enoxaparina es bajo, debe ser demorada por 10 a 12 horas después de la administración de dosis profilácticas de enoxaparina sódica para trombosis venosa profunda, mientras que los pacientes que reciben altas dosis de enoxaparina sódica (1 mg/kg dos veces al día o 1.5 mg/kg una vez al día) requerirán mayor tiempo antes de la siguiente administración (24 horas). La dosis subsiguiente de enoxaparina sódica debe ser administrada no antes de 2 horas después de la remoción del catéter. Si el médico decide administrar anticoagulantes en el contexto de una anestesia peridural / espinal, se requiere extrema vigilancia y monitoreo frecuente del estado neurológico del paciente, para detectar cualquier signo o síntoma de deterioro neurológico, como dolor lumbar en línea media, déficit sensorial y motor (debilidad o disminución de la percepción cutánea de los miembros inferiores) y la disfunción intestinal o vesical.

Acta No. 16 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

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

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

Interacciones:

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

Reacciones adversas:

Hemorragia: Al igual que con otros agentes anticoagulantes, durante la terapia con enoxaparina sódica puede ocurrir sangrado en presencia de factores de riesgo asociados tales como: lesiones susceptibles de sangrar, procedimientos invasivos o uso de medicaciones que afecten la hemostasis.

Se ha reportado casos de hemorragia mayor, incluyendo sangrado retroperitoneal e intracraneal. Algunos de estos casos han sido letales. Se han presentado reportes de hematomas neuroaxiales con el uso concomitante de enoxaparina sódica y anestesia espinal/epidural o punción lumbar. Estos eventos han provocado diversos grados de lesión neurológica, incluyendo parálisis a largo plazo o permanente.

Trombocitopenia: Se ha reportado trombocitopenia leve, transitoria y asintomática durante los primeros días de terapia.

Acta No. 16 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

En algunos casos, la trombosis se complicó con infarto del órgano o isquemia de los miembros inferiores.

Reacciones locales: Dolor, hematoma e irritación local leve después de la inyección subcutánea de enoxaparina sódica.

Raras veces se han observado en el sitio de la inyección nódulos inflamatorios duros, que no son encapsulamientos quísticos de enoxaparina sódica. Ellos se resuelven después de pocos días y no deben causar la suspensión del tratamiento.

Otras: Aunque raras, se pueden presentar reacciones alérgicas cutáneas (erupciones bullosas) o sistémicas.

Incluyendo reacciones anafilactoides. En algunos casos, puede ser necesaria la suspensión del tratamiento. Se han reportado incrementos asintomáticos y reversibles en el conteo de plaquetas y en los niveles de enzimas hepáticas.

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

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

Vía de administración: Subcutánea, Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

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

En cirugía general, la primera inyección debe ser administrada 2 horas antes del procedimiento quirúrgico.

En cirugía ortopédica. Inicial: En pacientes con un alto riesgo de tromboembolismo (por ejemplo, sometidos a cirugía ortopédica), la dosis recomendada de enoxaparina sódica administrada mediante inyección subcutánea es de 40 mg una vez al día, iniciada 12 horas antes de la cirugía o 30 mg dos veces al día, iniciada 12 a 24 horas antes de la cirugía. El tratamiento con enoxaparina sódica usualmente es prescrito para un período de 7 a 10 días.

En algunos pacientes puede ser apropiada una duración mayor del tratamiento y la aplicación de enoxaparina sódica debe continuarse por tanto tiempo como lo indique el riesgo de trombo embolismo venoso y hasta que el paciente sea ambulatorio. La terapia continua con 40 mg una vez al día durante 3 semanas posteriores a la terapia inicial ha comprobado ser benéfica en la cirugía ortopédica.

Profilaxis del trombo embolismo venoso en pacientes médicos:

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

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

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

Tratamiento de angina inestable y del infarto al miocardio sin onda Q: 1 mg/kg cada 12 horas. El tratamiento con enoxaparina sódica en estos pacientes debe ser prescrito por un mínimo de 2 días y continuando hasta la estabilidad clínica del paciente. La duración usual del tratamiento es de 2 a 8 días.

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

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

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

Condición de venta: Venta con fórmula médica, Uso Institucional

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

Acta No. 16 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

siguientes puntos con el fin de continuar con el proceso de modificación de Registro Sanitario para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto Versión 01, allegado mediante radicado 20231096898

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20231096898, se solicita aprobación de evaluación farmacológica y aprobación del inserto Versión 01, allegado mediante Radicado 20231096898.

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

En cuanto al plan de gestión de riesgos (PGR), la Sala considera que una vez revisado el PGR allegado versión 0,1 se requiere: Incluir en las medidas de minimización de riesgo los materiales educativos presentados; Técnica de aplicación, tromboprofilaxis en embarazo y diapositivas de Manejo Optimo de la terapia Anticoagulante.

3.6.6 ENOXALOW®

Expediente : 20007986
Radicado : 20231097107
Fecha : 14/04/2023
Interesado : BLAU FARMACÉUTICA COLOMBIA S.A.S.

Composición: Enoxaparina sódica 100,00 mg

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

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

Acta No. 16 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- Tratamiento de angina inestable y de infarto del miocardio sin elevación del segmento ST (sin onda Q), administrada concurrentemente con ácido acetilsalicílico.
- Tratamiento de infarto del miocardio con elevación del segmento ST (IMEST), incluyendo pacientes manejados médicamente o con intervención coronaria percutánea (ICP) subsecuente.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a enoxaparina sódica o a cualquiera de los constituyentes de la fórmula, heparina o sus derivados, incluyendo otras heparinas de bajo peso molecular.
- Antecedentes de trombocitopenia inmunitaria inducida por heparina (HIT) durante los últimos 100 días o en presencia de anticuerpos circulantes.
- Hemorragia severa activa y condiciones de elevado riesgo de hemorragia no controlable, incluso evento cerebro-vascular (ECV) hemorrágico reciente y endocarditis séptica
- Sangrado activo clínicamente significativo o una afección asociada con un alto riesgo de sangrado, como un accidente cerebrovascular hemorrágico reciente, úlcera gastrointestinal, presencia de neoplasia maligna con alto riesgo de sangrado, intervención quirúrgica cerebral, espinal u oftálmica reciente, varices esofágicas conocidas o sospechosas, malformaciones arteriovenosas, aneurisma o anomalías vasculares intraespinales o intracerebrales importantes.

Precauciones y advertencias:

No se administre por la vía Intramuscular.

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

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

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

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

Interacciones:

Acta No. 16 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Se recomienda la interrupción del uso de medicamentos que afecten la hemostasis antes del inicio del tratamiento con enoxaparina sódica, a menos que su uso sea estrictamente indicado, tales como: - salicilatos sistémicos, ácido acetilsalicílico y otros AINEs, incluyendo el cetoalaco; - dextrano 40, ticlopidina y clopidogrel; - glicocorticoides sistémicos; - agentes trombolíticos y anticoagulantes; - otros agentes antiplaquetarios, incluyendo los antagonistas de glicoproteína IIb/IIIa. En caso de indicación del uso de cualquier una de estas asociaciones, se debe utilizar ENOXALOW® (enoxaparina sódica) bajo monitoreo clínico y laboratorio apropiado.

Reacciones adversas:

- Hemorragia: a ejemplo de lo que puede ocurrir con otros anticoagulantes puede surgir sangrado en la presencia de factores de riesgo asociados como, por ejemplo, lesiones orgánicas que pueden llevar al sangrado, procedimientos quirúrgicos, la utilización concomitante de determinados medicamentos (ver "Interacciones Medicamentosas"). Se debe investigar el origen del sangrado y adoptar el tratamiento adecuado.

Sangrados intensos vienen siendo descritos, incluso retroperitoneal e intracraneal, algunos de los cuales fatales. También se han relatado hematomas intra-espinales con el uso de la enoxaparina sódica y anestesia espinal/ epidural o punción espinal. Estas reacciones pueden provocar varios grados de lesión neurológica, incluyendo parálisis por tiempo prolongado o permanente (Ver ítem "Advertencias").

- Trombocitopenia: han sido descritos casos de trombocitopenia leve, transitoria y asintomática durante los primeros días de tratamiento, así como casos de trombocitopenia inmunoalérgica con trombosis. En algunos casos, ocurrió complicación de la trombosis con infarto o isquemia de extremidad.

- Reacciones locales: dolor, hematoma, irritación local después de la administración subcutánea. En raras ocasiones se han relatado casos de aparición de nódulos inflamatorios endurecidos. En general, estos desaparecieron después de algunos días y no obligaron a la suspensión del tratamiento. También fue rara la ocurrencia de necrosis cutánea en el local de aplicación de heparina y de heparina de bajo peso molecular.

Esta reacción es, generalmente, precedida por púrpura o placas eritematosas.

- Otras reacciones: a pesar de raras, han sido descritas reacciones alérgicas cutáneas (erupción bullosa) y reacciones anafilactoides.

También se han relatado elevaciones asintomáticas y reversibles, afectación de los recuentos plaquetarios y en los niveles de enzimas hepáticas.

Vía de administración: Intravenosa y Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Adultos

Acta No. 16 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

1. Profilaxis de la trombosis venosa profunda y recaídas y en la profilaxis de la tromboembolia pulmonar. La posología de ENOXALOW® (enoxaparina sódica) se determina por la predisposición individual a ocurrir la tromboembolia venosa en situaciones desencadenantes tales como cirugía, inmovilización prolongada y trauma, entre otras. De este modo, se consideran en riesgo moderado los individuos que presenten los siguientes factores de predisposición: edad superior a 40 años, obesidad, várices de los miembros inferiores, neoplasia distal, enfermedad pulmonar o cardíaca crónica, estrogenoterapia, puerperio, infecciones sistémicas, entre otros. Se consideran en alto riesgo los individuos con antecedentes de tromboembolia venosa previa, neoplasia abdominal o pélvica, cirugía ortopédica mayor de los miembros inferiores, entre otros.

Administración por vía subcutánea

Pacientes quirúrgicos:

- En pacientes que presenten riesgo moderado de tromboembolia (por ejemplo: cirugía abdominal), la profilaxis se obtiene con la dosis recomendada de ENOXALOW® (enoxaparina sódica) 20 mg una vez al día por vía subcutánea. En la cirugía general, la primera inyección debe administrarse 2 horas antes de la intervención quirúrgica.
- En pacientes con alto riesgo de tromboembolia (por ejemplo: cirugía ortopédica), la profilaxis de la tromboembolia se obtiene con sólo una inyección diaria subcutánea de ENOXALOW® (enoxaparina sódica) 40 mg (0,4 mL - correspondiente a 4.000 U.I. anti-Xa).

La primera inyección debe aplicarse 12 horas antes de la intervención.

La duración del tratamiento depende de la persistencia del riesgo tromboembólico, en general, hasta la deambulaci3n del paciente (como promedio, de 7 a 10 días después de la intervenci3n). Puede ser apropiada una duraci3n de tratamiento más prolongada en algunos pacientes y éste debe continuarse mientras haya riesgo de tromboembolia venosa y hasta la deambulaci3n del paciente. Se ha comprobado que la administraci3n única diaria de 40 mg de ENOXALOW® (enoxaparina sódica) por 3 semanas además de la profilaxis inicial (en general, después del alta hospitalaria) ha sido beneficiosa en pacientes sometidos a cirugía ortopédica.

Condici3n de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisi3n Revisora para la aprobaci3n de los siguientes puntos con el fin de continuar con el proceso de modificaci3n de Registro Sanitario para el producto de la referencia.

- Evaluaci3n farmacológica
- Inserto Versi3n 2, allegado mediante radicado 20231097107
- IPP Versi3n 2 allegado mediante radicado 20231097107

CONCEPTO: Revisada la documentaci3n allegada la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisi3n Revisora encuentra que mediante Radicado 20231097107 se solicita evaluaci3n farmacológica por

Acta No. 16 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

modificación de cambios normativos de medicamentos biológicos para enoxaparina sódica 100,00 mg solución inyectable (Enoxalow®). Así mismo, solicita aprobación de inserto e información para prescribir Versión 2, allegado mediante Radicado 20231097107.

Como soporte presenta expediente completo que incluye toda la información que dieron lugar a la aprobación de las indicaciones vigentes.

Adicionalmente, presenta Informe de Actualización Periódica de Seguridad (PSUR) de julio 2022, refiere un amplio uso desde su comercialización, sin que hayan surgido nuevas señales de seguridad.

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

En cuanto al plan de gestión de riesgos (PGR), la Sala considera que una vez revisado el PGR allegado versión 1 para el producto ENOXALOW se requiere: Allegar PGR en idioma español con el perfil de seguridad vigente para enoxaparina sódica y con la estructura establecida mediante la Resolución 213 de 2022.

3.6.7 FANHDI® 1500 U.I.

Expediente : 20022502
Radicado : 20231096856
Fecha : 14/04/2023
Interesado : INSTITUTO GRIFOLS S.A.

Composición:

Complejo de factor VIII de coagulación 1500 UI y factor von Willebrand humano 1800 UI

Forma farmacéutica:

Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Hemofilia A

Prevención y control de hemorragias en pacientes con déficit moderado o severo de factor VIII debido a la hemofilia A.

Enfermedad de von Willebrand

Fanhdi® está indicado para la profilaxis y tratamiento de hemorragias en pacientes con la enfermedad de von Willebrand (EVW) cuando el tratamiento solo con desmopresina (DDAVP) no es efectivo o está contraindicado.

Experiencia en inmunotolerancia

Se han recogido datos en Inducción a la Inmunotolerancia (IIT) de pacientes pediátricos y adultos con hemofilia A que presentaban inhibidores contra el FVIII. Entre los 57 pacientes procedentes de un estudio retrospectivo y los 14 procedentes de estudios prospectivos se incluye un amplio

Acta No. 16 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

espectro de pacientes con tratamiento primario y de rescate, con factores pronósticos variados para la obtención de la inmunotolerancia. Los datos indican que Fanhdi® se usa para inducir inmunotolerancia. En aquellos pacientes en los que se logró tolerancia, los sangrados se pudieron prevenir o controlar mediante tratamiento profiláctico o a demanda usando concentrados de FVIII.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Al igual que con cualquier producto proteico para administración intravenosa, es posible que se produzcan reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico. El producto contiene trazas de otras proteínas humanas, además de FVIII.

Los pacientes deben ser informados acerca de los signos iniciales de las reacciones de hipersensibilidad, que incluyen erupciones cutáneas que pueden llegar a urticaria generalizada, opresión torácica, dificultad al respirar, hipotensión y anafilaxia. Si se producen reacciones de este tipo, se recomienda interrumpir la administración del preparado y contactar inmediatamente con el médico.

En caso de shock, se seguirán las recomendaciones vigentes para tratamiento del shock.

Interacciones:

Interacciones medicamentosas y otras interacciones

No se han observado interacciones del complejo FVIII/FVW humano con otros medicamentos.

Incompatibilidades

Fanhdi® no debe mezclarse con otros medicamentos.

Únicamente debe utilizarse el equipo para inyección que se suministra para evitar un posible error en el tratamiento como consecuencia de la adsorción del complejo FVIII/FVW a la superficie interna de cualquier otro equipo para inyección.

Reacciones adversas:

Rara vez se han observado reacciones alérgicas o de hipersensibilidad (que pueden incluir angioedema, sensación de ardor y picor en el lugar de inyección, escalofríos, enrojecimiento, erupciones cutáneas que pueden llegar a urticaria generalizada, cefalea, hipotensión, somnolencia, náuseas, inquietud, taquicardia, opresión torácica, hormigueo, vómitos, dificultad al respirar) en pacientes tratados con productos que contienen FVIII. En ciertos casos, estas reacciones han progresado hasta anafilaxia grave (incluyendo shock).

En raras ocasiones se ha observado fiebre. Algunos pacientes con hemofilia A pueden desarrollar anticuerpos neutralizantes contra el FVIII (inhibidores), lo que ocasiona una respuesta clínica insuficiente al tratamiento. En tales casos, se recomienda contactar con un centro especializado en hemofilia.

Acta No. 16 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Los pacientes con la EVW, especialmente aquellos pacientes de tipo 3, pueden desarrollar anticuerpos neutralizantes (inhibidores) al FVW en muy raras ocasiones. Si dichos inhibidores aparecen, esta condición se manifestará en forma de una respuesta clínica inadecuada. Dichos anticuerpos pueden aparecer asociados a reacciones anafilácticas. Así pues, en aquellos pacientes que experimenten reacciones anafilácticas deberá evaluarse la presencia de inhibidores. En tales casos, se recomienda se contacte un centro de hemofilia especializado.

En aquellos pacientes que reciban un preparado de FVW que contenga FVIII, niveles excesivos de FVIII:C de forma sostenida podrían incrementar el riesgo de trastornos trombóticos.

En el uso de un preparado de FVW que contenga FVIII en pacientes con la EVW, existe el riesgo de que se produzcan trastornos trombóticos, particularmente en pacientes con riesgos clínicos o de laboratorio conocidos. Así pues, los pacientes con riesgo deben ser monitorizados ante la aparición de signos iniciales de trombosis. Debe iniciarse profilaxis contra tromboembolismo vascular, según recomendaciones vigentes.

Para la seguridad con respecto a agentes transmisibles, ver Precauciones de empleo adecuadas.

Si se observa cualquier reacción adversa, no descrita en este apartado, comuníquelo a su médico o farmacéutico.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Posología

El tratamiento debe iniciarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de trastornos hemostáticos.

Hemofilia A.

La dosificación y la duración del tratamiento dependen de la gravedad de la deficiencia de factor VIII, de la localización y el grado de la hemorragia y del estado clínico del paciente.

El número de unidades de factor VIII administradas se expresa en Unidades Internacionales (UI), en relación con el estándar de la Organización Mundial de la Salud (OMS) vigente para concentrados de factor VIII. La actividad plasmática de factor VIII se expresa como un porcentaje (en relación con el plasma humano normal) o en Unidades Internacionales (en relación con un estándar internacional para factor VIII en plasma). Una Unidad Internacional (UI) de actividad de factor VIII equivale a la cantidad de factor VIII en un ml de plasma humano normal. El cálculo de la dosis necesaria de factor VIII se basa en la observación empírica de que 1 Unidad Internacional (UI) de factor VIII por kg de peso corporal aumenta la actividad plasmática de factor VIII en un $2,1 \pm 0,4\%$ de la actividad normal.

La dosis necesaria se determina utilizando la fórmula siguiente:

Unidades requeridas = peso corporal x aumento deseado de factor VIII (%) x 0,5 (kg) (UI/dl)

La dosis y la frecuencia de administración deben calcularse según la respuesta clínica del paciente. En el caso de episodios hemorrágicos como los detallados a continuación, la actividad de factor VIII no debe ser inferior al nivel plasmático de actividad establecido (en% de plasma normal o UI/dl) en el período correspondiente. Puede emplearse la tabla que figura en el inserto como guía de dosificación en episodios hemorrágicos y cirugía.

Se recomienda la determinación adecuada de los niveles plasmáticos de factor VIII durante todo el tratamiento a fin de calcular la dosis y la frecuencia de las administraciones.

Particularmente en las intervenciones de cirugía mayor, es imprescindible una monitorización precisa de la terapia de sustitución por medio de análisis de coagulación (actividad plasmática de factor VIII). La respuesta individual de los pacientes a la terapia con factor VIII puede variar, alcanzándose diferentes niveles de recuperación in vivo y de semivida.

En la profilaxis a largo plazo para impedir hemorragias en pacientes con hemofilia A grave deben administrarse dosis de 20 a 40 UI de factor VIII/kg de peso corporal a intervalos de 2 a 3 días. En algunos casos, especialmente en pacientes jóvenes, puede ser necesario acortar los intervalos de administración o dosis más elevadas. En los pacientes se debe controlar el desarrollo de inhibidores del factor VIII. Si no se obtienen los niveles de actividad plasmática de factor VIII esperados, o si el sangrado no se controla con la dosis adecuada, deben realizarse ensayos para determinar la presencia de inhibidores de factor VIII. En pacientes con elevados niveles de inhibidor, puede ser que la terapia con factor VIII no sea efectiva y deban considerarse otras opciones terapéuticas. Dichas terapias deberán realizarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la hemofilia.

Enfermedad de van Willebrand

Generalmente, 1 UI de FVW:RCo/kg eleva el nivel circulante del mismo aproximadamente en un 2%. Deben alcanzarse los niveles de FVW:RCo > 0,6 UI/ml (60%) y de FVIII:C > 0,4 UI/mL (40%).

Normalmente se recomienda 40 - 80 UI/kg de factor van Willebrand (FVW:RCo) y 20 - 40 UI/kg de FVIII:C para alcanzar la hemostasia.

Se puede necesitar una dosis inicial de 80 UI/kg de factor van Willebrand, especialmente en pacientes con el tipo 3 de la enfermedad de van Willebrand en que el mantenimiento de niveles adecuados puede necesitar dosis más elevadas que en otros tipos de la enfermedad de van Willebrand.

Se debe readministrar una dosis apropiada cada 12 - 24 horas. La dosis y la duración del tratamiento depende del estado clínico del paciente, del tipo y severidad de la hemorragia, y de los niveles de FVW:RCo y FVIII:C. En el uso de un preparado de factor van Willebrand que contenga factor VIII, el médico que realiza el tratamiento debe tener en cuenta que el tratamiento continuado puede causar un aumento excesivo de FVIII:C. Después de 24 - 48 h de tratamiento, y para evitar un aumento excesivo de FVIII:C debe considerarse la reducción de la dosis y/o prolongación del intervalo en la administración de la dosis, o bien se debe considerar el uso de productos con factor van Willebrand que contengan un bajo nivel de factor VIII.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Acta No. 16 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto Versión 3056064, allegado mediante radicado 20231096856

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20231096856 se solicita evaluación farmacológica el fin de continuar con el proceso de modificación de Registro Sanitario para el principio activo Complejo de factor VIII de coagulación 1500 UI y factor von Willebrand humano 1800 UI en polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable (Fanhdi® 1500 U.I.) en las indicaciones: “1) Hemofilia A (Prevención y control de hemorragias en pacientes con déficit moderado o severo de factor VIII debido a la hemofilia A), 2) Enfermedad de von Willebrand (Fanhdi® está indicado para la profilaxis y tratamiento de hemorragias en pacientes con la enfermedad de von Willebrand (EVW) cuando el tratamiento solo con desmopresina (DDAVP) no es efectivo o está contraindicado); Experiencia en inmunotolerancia (Se han recogido datos en Inducción a la Inmunotolerancia (IIT) de pacientes pediátricos y adultos con hemofilia A que presentaban inhibidores contra el FVIII. Entre los 57 pacientes procedentes de un estudio retrospectivo y los 14 procedentes de estudios prospectivos se incluye un amplio espectro de pacientes con tratamiento primario y de rescate, con factores pronósticos variados para la obtención de la inmunotolerancia. Los datos indican que Fanhdi® se usa para inducir inmunotolerancia. En aquellos pacientes en los que se logró tolerancia, los sangrados se pudieron prevenir o controlar mediante tratamiento profiláctico o a demanda usando concentrados de FVIII)”. También solicita aprobación de inserto versión 3056064.

Presenta expediente completo, informa sobre desarrollo del medicamento, estudios preclínicos acordes con la naturaleza de los ingredientes farmacológicamente activos (proteínas purificadas constituyentes normales del plasma humano). Datos de inactivación viral como parte de la validación del método de producción.

La eficacia clínica fue evaluada con base en estudios farmacocinéticos y de tratamiento y prevención de sangrado en reducido número de pacientes (alrededor de 130 en estudios IG001, IG002, IG003, IG0803 y seguimientos de cohortes) que por la naturaleza de la condición de salud y de los principios activos son suficientes para demostrar eficacia y seguridad. Presenta información sobre seguridad para transmisión viral e inmunogenicidad derivada de cohortes de pacientes (Informe IG 95-01B) y seguimiento poscomercialización.

Presenta Informe de Actualización Periódica de Seguridad (PSUR) (21-May-2018 a 20-Sep-2022), en el que informa que la primera aprobación fue en España en 1994, desde entonces se han distribuido 6 466 427 799 IU, se estima que corresponden a 4 310 952 perfusiones

Acta No. 16 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

que corresponde a 43 110 pacientes por año. Se notificaron al fabricante acumulativamente 93 sospechas de reacciones adversas, no han surgido nuevas señales de seguridad.

La Sala solicita al interesado incluir los siguientes textos:

En Precauciones

Hemofilia A

La relevancia clínica del desarrollo de inhibidores dependerá del título de inhibidores, a saber: un título bajo de inhibidores que está presente de forma transitoria o se mantiene bajo de forma constante entraña un menor riesgo de obtener una respuesta clínica insuficiente que un título alto de inhibidores

...

Si no se obtienen los niveles de actividad plasmática de FVIII esperados, o si el sangrado no se controla con la dosis adecuada, deben realizarse ensayos para determinar la presencia de inhibidores de FVIII. En pacientes con elevados niveles de inhibidor, puede ser que la terapia con FVIII no sea efectiva y deban considerarse otras opciones terapéuticas. El manejo de estos pacientes deberá realizarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la hemofilia y de inhibidores del factor VIII.

Después de Enfermedad de von Willebrand

Accidentes cardiovasculares

La terapia de sustitución con FVIII puede aumentar el riesgo cardiovascular en aquellos pacientes que ya lo sufren.

Complicaciones relacionadas con el catéter

En el caso que se necesite usar un dispositivo de acceso venoso central (DAVC) debe tenerse en cuenta el riesgo de complicaciones relacionadas con DAVC incluyendo infecciones locales, bacteriemia y trombosis en el lugar de inserción del catéter.

Las medidas estándar para prevenir infecciones resultantes del uso de medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano incluyen la selección de los donantes, la realización de pruebas de detección para las donaciones individuales y de las mezclas de plasma para marcadores específicos de infección, y la inclusión de etapas de fabricación eficaces para la inactivación o eliminación de virus. A pesar de estas medidas, si se administran medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano, no se puede excluir totalmente la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos. Esto es aplicable también a los virus desconocidos o emergentes y a otros patógenos.

En Posología al inicio

Seguimiento del tratamiento

Se recomienda la determinación adecuada de los niveles plasmáticos de FVIII durante todo el tratamiento a fin de calcular la dosis y la frecuencia de las administraciones. La respuesta individual de los pacientes a la terapia con FVIII puede variar, alcanzándose diferentes niveles de recuperación *in vivo* y de vida media.

Una dosis basada en el peso del paciente puede requerir de ajustes en pacientes con sobrepeso o con peso por debajo del normal. En las intervenciones de cirugía

Acta No. 16 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

mayor, Es imprescindible una monitorización precisa de la terapia de sustitución por medio de análisis de coagulación (actividad plasmática de FVIII).

Teniendo en cuenta lo expresado en el Decreto 677 de 1995, en el artículo de definiciones “*Indicaciones. Estados patológicos o padecimientos a los cuales se aplica un medicamento*”, la Sala Especializada de Medicamentos considera que en indicaciones se identifican los pacientes que se pueden beneficiar de un tratamiento, por tanto, no es un lugar adecuado para hacer mención a los efectos terapéuticos. Adicionalmente, hacer solo mención a un beneficio clínico sin mencionar la magnitud de este beneficio y sin mencionar los riesgos y sus magnitudes, induce a una interpretación equivocada de los beneficios y riesgos de utilizar una intervención farmacológica.

La Sala precisa que las consecuencias de los tratamientos no deben estar incluidas en las indicaciones y que éstas pueden ser reivindicadas en otro tipo de información, tal como los datos de estudios clínicos. La Sala considera que no expresar en la indicación los posibles beneficios del medicamento no limita el uso del medicamento en quienes lo necesitan, puesto que el paciente que lo requiere se puede beneficiar de las consecuencias esperadas del tratamiento.

Por lo anterior, la Sala recomienda que el siguiente texto sea retirado de la indicación y se incluya en el apartado de precauciones y advertencia o en un apartado de información clínica:

“...Experiencia en inmunotolerancia (Se han recogido datos en Inducción a la Inmunotolerancia (IIT) de pacientes pediátricos y adultos con hemofilia A que presentaban inhibidores contra el FVIII. Entre los 57 pacientes procedentes de un estudio retrospectivo y los 14 procedentes de estudios prospectivos se incluye un amplio espectro de pacientes con tratamiento primario y de rescate, con factores pronósticos variados para la obtención de la inmunotolerancia. Los datos indican que Fanhdi® se usa para inducir inmunotolerancia. En aquellos pacientes en los que se logró tolerancia, los sangrados se pudieron prevenir o controlar mediante tratamiento profiláctico o a demanda usando concentrados de FVIII)”.

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

3.6.8 GREEN VIII LYOPHILIZED 500 UI

Expediente : 20059321
Radicado : 20191025505 / 20231029839
Fecha : 13/02/2023
Interesado : GREEN CROOS CORPORATION

Composición:

Cada vial contiene 500UI de Factor VIII De Coagulación De Sangre Humana

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para inyección

Acta No. 16 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Indicaciones:

Tratamiento de la hemofilia A con suministros de factor VIII de coagulación de la sangre.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los componentes. Adminístrese con precaución durante el embarazo, úsese bajo estricta vigilancia médica. Palpitaciones o cianosis si la infusión es administrada muy rápido. Los pacientes deben observarse cercanamente para signos o síntomas de trombosis intravascular o coagulación por la inyección de una gran cantidad. No use si el precipitado se observa después de la reconstitución y ni en combinación con otras preparaciones. Úsese dentro de una hora de la reconstitución.

Precauciones y advertencias:

Advertencias especiales: Green VIII inj, es preparado a partir de plasma humano y con base en la información científica actual, el riesgo de infección viral de la sangre u otros patógenos teóricamente no puede ser eliminado por completo. En consecuencia, se recomiendan las vacunas adecuadas, como la Hepatitis A, etc.), a pacientes con hemofilia o pacientes con inmunodeficiencia. El médico debe controlar regularmente la posibilidad de infección del paciente y debe explicar al paciente el riesgo de una infección viral. Después de una revisión exhaustiva de la necesidad del uso, debe considerarse el uso mínimo.

Precauciones Especiales:

- a) pacientes con deficiencia de IgA (este producto puede causar anafilaxia en pacientes con anti-IgA)
- b) pacientes con anemia hemolítica o anemia por pérdida de sangre (la infección por parvovirus humano b19 puede ocurrir. en caso de infección b19, síntomas sistémicos críticos con fiebre y anemia aguda severa puede ocurrir.
- c) pacientes con incompetencia o inmunodeficiencia inmunológica (parvovirus humano b19) infección puede ocurrir. En caso de infección, puede producirse anemia continua).

Precauciones generales:

- a) el riesgo de hepatitis A Y B no se puede excluir. Los pacientes deben con enfermedad hepática deben ser controlados con un tratamiento adecuado.
- b) pueden aparecer síntomas anafilácticos. En consecuencia, se deben tomar precauciones antes de la próxima administración.
- c) los pacientes deben ser observados de cerca en busca de signos o síntomas de formación de inhibidores de la coagulación administración repetida.
- d) green-viii inj. contiene fibrinógeno en su composición, la densidad del fibrinógeno podría ser extremadamente elevado.
- e) la anemia hemolítica puede ocurrir ocasionalmente cuando se administra a pacientes con tipo sangre A, B o AB
- f) el proceso de fraccionamiento de plasma actual no puede eliminar completamente o inactivar virus (humanos parvovirus b19, etc.). En consecuencia, existe la posibilidad de infección por

Acta No. 16 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

virus de la administración de este producto. Se deben tomar precauciones especiales después de la administración.

- g) aunque se prepara un plan de seguridad para la prevención de la propagación de la infección, el riesgo de la infección no puede descartarse por completo ya que este producto se originó a partir de sangre humana. Esta debe ser explicada a los pacientes.

Interacciones:

Las interacciones con otras drogas no han sido evaluadas

Reacciones adversas:

- Hipersensibilidad: pueden presentarse fiebre, sofocos, urticaria o síntomas anafilácticos.
- Hígado: enfermedad hepática puede ocurrir.
- Sistema digestivo Pueden presentarse vómitos, náuseas o dolor abdominal.
- Sistema neuropsiquiátrico: puede haber malestar general, disforia o dolor de cabeza.
- Lugar de inyección: puede haber dolor vascular.
- Otros: puede producirse anemia hemolítica, aumento de la presión arterial, náuseas, dolor de espalda, malestar en el pecho o conjuntiva hiperemia

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

- reconstituir green-viii inj. con agua para inyección 10 ml / 250 UI y 20 ml / 500 UI
- después de la reconstitución, inyecte 250 - 2,000 IU / 1-tiempo por vía intravenosa o por goteo-infusión.
- la tasa de infusión no debe exceder los 5 ml / min.
- cada dosis se determina por el peso corporal, la edad y el estado de los pacientes

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019007625 emitido mediante Acta No. 06 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.6.1, 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.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado en respuesta a los requerimientos emitidos en el Acta No. 06 de 2019, numeral 3.6.1., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicados 20191025505 / 20231029839 se solicita evaluación farmacológica y aprobación del inserto allegado mediante radicado No. 20191025505.

La Sala recomienda aprobar la evaluación farmacológica y continuar con el proceso de modificación del Registro Sanitario para el producto de la referencia, teniendo en cuenta

Acta No. 16 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

que la información permite concluir que no se han presentado cambios que modifiquen el balance beneficio/riesgo del producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición:

Cada vial contiene 500UI de Factor VIII De Coagulación De Sangre Humana

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para inyección

Indicaciones:

Tratamiento de la hemofilia A con suministros de factor VIII de coagulación de la sangre.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los componentes. Adminístrese con precaución durante el embarazo, úsese bajo estricta vigilancia médica. Palpitaciones o cianosis si la infusión es administrada muy rápido. Los pacientes deben observarse cercanamente para signos o síntomas de trombosis intravascular o coagulación por la inyección de una gran cantidad. No use si el precipitado se observa después de la reconstitución y ni en combinación con otras preparaciones. Úsese dentro de una hora de la reconstitución.

Precauciones y advertencias:

Advertencias especiales: Green VIII inj, es preparado a partir de plasma humano y con base en la información científica actual, el riesgo de infección viral de la sangre u otros patógenos teóricamente no puede ser eliminado por completo. En consecuencia, se recomiendan las vacunas adecuadas, como la Hepatitis A, etc.), a pacientes con hemofilia o pacientes con inmunodeficiencia. El médico debe controlar regularmente la posibilidad de infección del paciente y debe explicar al paciente el riesgo de una infección viral. Después de una revisión exhaustiva de la necesidad del uso, debe considerarse el uso mínimo.

Precauciones Especiales:

- a) pacientes con deficiencia de IgA (este producto puede causar anafilaxia en pacientes con anti-IgA)**
- b) pacientes con anemia hemolítica o anemia por pérdida de sangre (la infección por parvovirus humano b19 puede ocurrir. en caso de infección b19, síntomas sistémicos críticos con fiebre y anemia aguda severa puede ocurrir.**
- c) pacientes con incompetencia o inmunodeficiencia inmunológica (parvovirus humano b19) infección puede ocurrir. En caso de infección, puede producirse anemia continua).**

Precauciones generales:

- a) el riesgo de hepatitis A Y B no se puede excluir. Los pacientes deben con enfermedad hepática deben ser controlados con un tratamiento adecuado.**

Acta No. 16 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- b) pueden aparecer síntomas anafilácticos. En consecuencia, se deben tomar precauciones antes de la próxima administración.
- c) los pacientes deben ser observados de cerca en busca de signos o síntomas de formación de inhibidores de la coagulación administración repetida.
- d) green-viii inj. contiene fibrinógeno en su composición, la densidad del fibrinógeno podría ser extremadamente elevado.
- e) la anemia hemolítica puede ocurrir ocasionalmente cuando se administra a pacientes con tipo sangre A, B o AB
- f) el proceso de fraccionamiento de plasma actual no puede eliminar completamente o inactivar virus (humanos parvovirus b19, etc.). En consecuencia, existe la posibilidad de infección por virus de la administración de este producto. Se deben tomar precauciones especiales después de la administración.
- g) aunque se prepara un plan de seguridad para la prevención de la propagación de la infección, el riesgo de la infección no puede descartarse por completo ya que este producto se originó a partir de sangre humana. Esta debe ser explicada a los pacientes.

Interacciones:

Las interacciones con otras drogas no han sido evaluadas

Reacciones adversas:

- **Hipersensibilidad:** pueden presentarse fiebre, sofocos, urticaria o síntomas anafilácticos.
- **Hígado:** enfermedad hepática puede ocurrir.
- **Sistema digestivo** Pueden presentarse vómitos, náuseas o dolor abdominal.
- **Sistema neuropsiquiátrico:** puede haber malestar general, disforia o dolor de cabeza.
- **Lugar de inyección:** puede haber dolor vascular.
- **Otros:** puede producirse anemia hemolítica, aumento de la presión arterial, náuseas, dolor de espalda, malestar en el pecho o conjuntiva hiperemia

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

- reconstituir green-viii inj. con agua para inyección 10 ml / 250 UI y 20 ml / 500 UI
- después de la reconstitución, inyecte 250 - 2,000 IU / 1-tiempo por vía intravenosa o por goteo-infusión.
- la tasa de infusión no debe exceder los 5 ml / min.
- cada dosis se determina por el peso corporal, la edad y el estado de los pacientes

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica. 17.5.0.0 N10

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto allegado mediante Radicado No. 20191025505.

Acta No. 16 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 1,2 del producto Green VIII se considera que:

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

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

3.6.9 PERGOVERIS® 150 UI/75 UI

Expediente : 20013332
Radicado : 20191219028 / 20221176530 / 20201218029
Fecha : 20/11/2020
Interesado : MERCK S.A.

Composición:

Cada vial contiene Hormona Folículo Estimulante humana recombinante - Folitropina Alfa (r-hFSH) 11 mcg equivalente a 150 UI; Hormona Luteinizante humana recombinante - Lutropina Alfa (r-hLH) 3 mcg equivalente a 75 UI.

Forma farmacéutica:

Polvo liofilizado y solvente para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Pergoveris está indicado para la estimulación del desarrollo folicular en mujeres con deficiencia severa de LH y FSH.

Contraindicaciones:

Pergoveris está contraindicado en pacientes con:

- alergia a folitropina alfa y a lutropina alfa o a cualquiera de los excipientes de Pergoveris
- tumores del hipotálamo o la hipófisis
- ampliación de los ovarios o quistes en los ovarios de etiología desconocida
- hemorragias ginecológicas de etiología desconocida
- carcinoma de útero, ovario o mamario

Acta No. 16 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Pergoveris no debe ser utilizado cuando no se pueda obtener una respuesta eficaz, tales como:

- insuficiencia ovárica primaria
- malformaciones de los órganos sexuales incompatibles con el embarazo
- miomas uterinos incompatibles con el embarazo

Precauciones y advertencias:

Pergoveris contiene sustancias potentes de gonadotropina capaces de causar reacciones adversas de leves a graves, y solo debe ser utilizado por médicos que están muy familiarizados con los problemas de infertilidad y su tratamiento.

El tratamiento con Gonadotropinas requiere un compromiso de tiempo por parte de los médicos y profesionales de la salud, así como la disponibilidad de instalaciones adecuadas de control. El uso seguro y eficaz de Pergoveris en las mujeres, requiere el control regular de la respuesta ovárica, por medio de ultrasonido, por si solo o preferiblemente en combinación con la medición de los niveles de estradiol en suero. Entre pacientes, puede haber un cierto grado de variabilidad en la respuesta a la administración de FSH/LH; una respuesta baja a FSH/LH en algunas pacientes y una respuesta más exagerada en otras. A las mujeres, se les debe administrar, la dosis efectiva más baja relacionada al objetivo del tratamiento.

La autoadministración de Pergoveris debe realizarse únicamente por aquellos pacientes que estén bien motivados, debidamente capacitados y que tengan acceso a asesoramiento de expertos.

La primera inyección de Pergoveris debe realizarse bajo supervisión médica directa.

Pergoveris contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, es decir, que esta esencialmente "exento de sodio".

Porfiria:

Los pacientes con porfiria o antecedentes familiares de porfiria deben controlarse minuciosamente durante el tratamiento con Pergoveris. El tratamiento puede interrumpirse si hay un deterioro de la enfermedad o a la primera presentación de dicha condición.

Tratamiento en Mujeres:

Antes de iniciar tratamiento, deben evaluarse apropiadamente, la infertilidad de la pareja y las supuestas contraindicaciones para el embarazo. En particular, las pacientes deben ser evaluadas para descartar la presencia de hipotiroidismo, insuficiencia suprarrenal, hyperprolactinemia y el tratamiento específico debe ser administrado.

Síndrome de Hiperestimulación Ovárica (OHSS):

Un efecto esperado de la estimulación ovárica controlada es un cierto grado de hinchazón de los ovarios. Se observa con mayor frecuencia en mujeres con síndrome de ovario poliquístico y se revierte sin tratamiento.

A diferencia de la hinchazón de los ovarios sin complicaciones, OHSS es una condición que puede manifestarse en diferentes grados crecientes de gravedad. Incluye una hinchazón de los ovarios pronunciada, un aumento de los esteroides sexuales en suero, y un aumento en la

Acta No. 16 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

permeabilidad vascular, que puede resultar en una acumulación de fluidos en el peritoneo, pleural y raramente en las cavidades pericárdicas.

Manifestaciones leves de OHSS incluyen; dolor abdominal, malestar y distensión abdominal, e hinchazón de los ovarios.

OHSS moderado, puede adicionalmente presentar náuseas, vómitos, evidencia de ascitis evaluado por ultrasonido y claramente la hinchazón de los ovarios.

OHSS grave, incluye, además, síntomas como una hinchazón grave de los ovarios, un aumento de peso, disnea u oliguria.

La evaluación clínica puede revelar signos como hipovolemia, hemoconcentración, desequilibrio de los electrolitos, hemoperitoneo, ascitis, derrame pleural, hidrotórax, o dificultad respiratoria aguda. Muy raramente, puede complicarse el OHSS grave, debido a una torsión de los ovarios o eventos tromboembólicos, como embolia pulmonar, accidente isquémico o infarto del miocardio.

Factores de riesgo independientes que pueden aumentar la posibilidad de desarrollar OHSS incluyen: temprana edad, cuerpo de masa delgada, síndrome de ovarios poliquístico, aumento de dosis de gonadotropinas exógenas, altos niveles de estradiol absoluto o niveles de estradiol en suero en rápido aumento y episodios previos de OHSS, un gran número de folículos ováricos en desarrollo y un gran número de ovocitos recuperados durante los ciclos de ART.

La adherencia a la dosis y régimen de administración recomendados de Pergoveris y FSH pueden minimizar el riesgo de hiperestimulación ovárica. El seguimiento de los ciclos de estimulación por medio de ecografías, así como mediciones de estradiol son recomendados para identificar tempranamente factores de riesgo.

Hay evidencia que sugiere que la hCG desempeña un rol clave en la activación de OHSS y que el síndrome pueda ser más grave y más prolongado si se produce el embarazo. Por lo tanto, si se presentan síntomas de hiperestimulación ovárica, se recomienda que la hCG se suspenda y se le aconseja al paciente que no realice el coito o que utilice métodos anticonceptivos de barrera durante al menos 4 días. Como OHSS puede progresar rápidamente (dentro de las 24 horas) o durante varios días, para convertirse en un cuadro clínico grave, los pacientes deben ser seguidos durante al menos dos semanas después de la administración de hCG.

A menudo, OHSS ocurre después que el tratamiento hormonal ha sido discontinuado y llega a alcanzar su máximo alrededor de siete a diez días después del tratamiento. Por lo general, OHSS se resuelve espontáneamente con el inicio de la menstruación. Por lo tanto, los pacientes deben ser seguidos durante al menos dos semanas después de la administración de hCG.

Si se produce OHSS grave, se recomienda, si aún sigue en curso, que se interrumpa el tratamiento con gonadotropina, que el paciente sea hospitalizado y se inicie el tratamiento apropiado.

Este síndrome ocurre con mayor incidencia en pacientes con síndrome de ovario poliquístico.

Si se asume el riesgo de OHSS, se debe tener en cuenta la interrupción del tratamiento.

Acta No. 16 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Embarazo Múltiple:

Aumenta, la incidencia de embarazos múltiples, en pacientes sometidas a la inducción de la ovulación, en comparación con la concepción natural. La mayoría de los casos, las concepciones múltiples resultan en gemelos.

Para minimizar el riesgo de embarazos múltiples de alto orden, se recomienda controlar la respuesta ovárica.

Se les debe informar a las pacientes, del posible riesgo de nacimientos múltiples, antes de iniciar el tratamiento. Se debe tomar en cuenta la interrupción del tratamiento, cuando se asume el riesgo de embarazos múltiples.

Pérdida de Embarazo:

La incidencia de la pérdida del embarazo por aborto o aborto involuntario es mayor en pacientes sometidas a estimulación folicular para inducir la ovulación, que en comparación con la concepción natural.

Embarazo ectópico:

Las mujeres con antecedentes de enfermedad tubárica tienen riesgo de un embarazo ectópico, ya sea que el embarazo ocurra por concepción espontánea o con tratamientos de fertilidad. Se reportó que la prevalencia de un embarazo ectópico después de ART es mayor que en la población en general.

Neoplasias del Sistema Reproductor:

Ha habido casos de neoplasias, tanto benignos como malignos, de los ovarios y otros del sistema reproductor, en mujeres que se han sometido a múltiples tratamientos farmacológicos para el tratamiento de la infertilidad. Todavía no se ha establecido si el tratamiento con gonadotropinas aumenta el riesgo basal de estos tumores en mujeres infértiles.

Anomalías congénitas:

La prevalencia de anomalías congénitas después de ART puede ser ligeramente superior a la concepción espontánea. Aunque no es claro si está relacionado a factores inherentes a la infertilidad de la pareja o los procedimientos de ART. Con base a los datos generados durante los ensayos clínicos y datos posteriores a la comercialización, no hay evidencia de que el uso de gonadotropina aumente el riesgo de anomalías congénitas en los descendientes de los pacientes que reciban tratamientos de infertilidad.

Eventos tromboembólicos:

En las mujeres con enfermedad tromboembólica reciente o en curso o en mujeres con factores de riesgo de eventos tromboembólicos generalmente conocidos, como antecedentes familiares o personales, el tratamiento con gonadotropina puede aumentar aún más el riesgo de empeoramiento o aparición de este tipo de eventos. En estas mujeres, los beneficios de la administración de gonadotropina deben sopesar los riesgos.

Sin embargo, cabe señalar que el embarazo en sí, así como también el OHSS, conllevan un riesgo de eventos tromboembólicos.

Pacientes con insuficiencia renal o hepática:

Acta No. 16 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

No se ha establecido la seguridad, eficacia y farmacocinética de Pergoveris en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

Reacciones adversas:

Las siguientes definiciones aplican a la terminología más frecuente nombrada de acá en adelante:

Muy Frecuente ($\geq 1/10$)

Frecuente ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

No frecuente ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$)

Raro ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$)

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

Frecuencia no conocida (no puede ser estimada de los datos obtenidos)

Trastornos del Sistema Inmune

Muy raro: Reacciones de alergia leves a graves, incluyendo reacciones anafilácticas y shock

Trastornos del Sistema Nervioso

Muy frecuente: Dolor de Cabeza, Trastornos Vasculares

Muy raro: Tromboembólico, generalmente asociado a OHSS grave. Trastornos Respiratorios, Torácicos y del Mediastino

Muy raro: Exacerbación o empeoramiento de asma

Trastornos Gastrointestinales:

Frecuentes: Dolor Abdominal, distensión abdominal, malestar abdominal, náuseas, vómitos, diarrea.

Trastornos del Sistema Reprodutor y de la Mama Muy frecuentes:

Quistes en los ovarios

Frecuente: OHSS leve o moderado (incluyendo la sintomatología asociada), dolor en los senos, dolor pélvico

Poco frecuentes: OHSS grave (incluyendo la sintomatología asociada) Raras: Complicación de OHSS grave

Trastornos Generales y Alteraciones en el lugar de Administración

Muy frecuentes: Reacciones en el lugar de inyección (por ejemplo, dolor, eritema, hematoma, hinchazón y/o irritación en el lugar de inyección)

Interacciones:

No se debe administrar Pergoveris en combinación con otros productos farmacéuticos, en la misma inyección, excepto con folitropina alfa, para la cual se ha demostrado, en estudios, que la coadministración no altera significativamente la actividad, estabilidad, farmacocinética, ni propiedades de farmacodinamia de las sustancias activas.

Acta No. 16 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y grupo etario:

El tratamiento con Pergoveris debe iniciarse bajo la supervisión de un médico experto en el tratamiento de problemas de fertilidad.

Pergoveris debe administrarse por vía subcutánea.

El polvo debe reconstituirse inmediatamente antes de su uso, con el solvente suministrado. Se debe alternar diariamente el sitio de inyección.

Pergoveris es para uso único e inmediato después de la primera apertura y reconstitución.

En mujeres con deficiencia de LH y FSH (hipogonadismo hipogonadotrópico), el objetivo de la terapia con Pergoveris es desarrollar un único folículo de Graaf maduro a partir del cual se libera el ovocito, tras la administración de gonadotropina coriónica humana (hCG). Pergoveris debe ser administrado en ciclos de inyecciones diarias. El tratamiento puede comenzar en cualquier momento, debido a que estas pacientes son amenorreicas y tienen baja la secreción de estrógeno endógeno.

El tratamiento debe adaptarse a la respuesta individual del paciente, evaluado por medio de una ecografía mediante el tamaño folicular y la respuesta estrogénica. Se recomienda comenzar el tratamiento con un vial de Pergoveris diario. La respuesta folicular puede ser insatisfactoria, si se administra menos de un vial diario de Pergoveris, ya que la cantidad de lutropina alfa puede ser insuficiente.

Se ha demostrado en ensayos clínicos que la lutropina alfa en combinación con folitropina alfa, aumentan la sensibilidad ovárica a las gonadotropinas.

Si se considera apropiado un aumento de la dosis de FSH, el ajuste de dosis debería ser preferiblemente a intervalos de 7-14 días y preferiblemente con incrementos de 37.5-75 UI, utilizando una preparación de folitropina alfa autorizada. Puede ser aceptable prolongar la duración de la estimulación en un ciclo determinado de hasta 5 semanas.

Cuando se obtenga una respuesta óptima, se debe administrar una sola inyección de 250 mcg de coriogonadotropina alfa (r-hCG) o de 5,000 UI a 10,000 UI de hCG, estas deben ser administradas entre 24-48 horas después de la última inyección de Pergoveris. Se le recomienda al paciente que realice el coito en el día de, y al día siguiente de la administración de r-hCG. Alternativamente, se puede realizar inseminación intrauterina (IUI). Se puede considerar el apoyo de la fase lútea, ya que la falta de sustancias después de la ovulación con actividad luteotrófica (LH/hCG), pueden dar lugar a un fallo prematuro del cuerpo lúteo.

Si se obtiene una respuesta excesiva, debe interrumpirse el tratamiento y no administrarse hCG. Debe reiniciarse el tratamiento en el ciclo siguiente con una dosis de FSH menor que la del ciclo anterior.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Acta No. 16 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No 2020012104 del 01 de octubre de 2020 emitido mediante Acta No. 02 de 2020 numeral 3.6.15 con el fin de continuar con la aprobación para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20221176530 se solicita evaluación respuesta al Auto No 2020012104 del 01 de octubre de 2020 emitido mediante Acta No. 02 de 2020 numeral 3.6.15 para *Hormona Folículo Estimulante humana recombinante - Folitropina Alfa (r-hFSH) 11 mcg equivalente a 150 UI; Hormona Luteinizante humana recombinante - Lutropina Alfa (r-hLH) 3 mcg equivalente a 75 UI polvo liofilizado y solucion inyectable (pergoveris®)*. Así mismo, solicita aprobación de inserto basado en MDS versión 3.0 allegado mediante Radicado No. 20191219028.

La Sala recomienda aprobar la evaluación farmacológica y continuar con el proceso de modificación 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 beneficio/riesgo del producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición:

Cada vial contiene Hormona Folículo Estimulante humana recombinante - Folitropina Alfa (r-hFSH) 11 mcg equivalente a 150 UI; Hormona Luteinizante humana recombinante - Lutropina Alfa (r-hLH) 3 mcg equivalente a 75 UI.

Forma farmacéutica:

Polvo liofilizado y solvente para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Pergoveris está indicado para la estimulación del desarrollo folicular en mujeres con deficiencia severa de LH y FSH.

Contraindicaciones:

Pergoveris está contraindicado en pacientes con:

- **alergia a folitropina alfa y a lutropina alfa o a cualquiera de los excipientes de Pergoveris**
- **tumores del hipotálamo o la hipófisis**
- **ampliación de los ovarios o quistes en los ovarios de etiología desconocida**
- **hemorragias ginecológicas de etiología desconocida**
- **carcinoma de útero, ovario o mamario**

Acta No. 16 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Pergoveris no debe ser utilizado cuando no se pueda obtener una respuesta eficaz, tales como:

- insuficiencia ovárica primaria
- malformaciones de los órganos sexuales incompatibles con el embarazo
- miomas uterinos incompatibles con el embarazo

Precauciones y advertencias:

Pergoveris contiene sustancias potentes de gonadotropina capaces de causar reacciones adversas de leves a graves, y solo debe ser utilizado por médicos que están muy familiarizados con los problemas de infertilidad y su tratamiento.

El tratamiento con Gonadotropinas requiere un compromiso de tiempo por parte de los médicos y profesionales de la salud, así como la disponibilidad de instalaciones adecuadas de control. El uso seguro y eficaz de Pergoveris en las mujeres, requiere el control regular de la respuesta ovárica, por medio de ultrasonido, por si solo o preferiblemente en combinación con la medición de los niveles de estradiol en suero. Entre pacientes, puede haber un cierto grado de variabilidad en la respuesta a la administración de FSH/LH; una respuesta baja a FSH/LH en algunas pacientes y una respuesta más exagerada en otras. A las mujeres, se les debe administrar, la dosis efectiva más baja relacionada al objetivo del tratamiento.

La autoadministración de Pergoveris debe realizarse únicamente por aquellos pacientes que estén bien motivados, debidamente capacitados y que tengan acceso a asesoramiento de expertos.

La primera inyección de Pergoveris debe realizarse bajo supervisión médica directa.

Pergoveris contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, es decir, que esta esencialmente "exento de sodio".

Porfiria:

Los pacientes con porfiria o antecedentes familiares de porfiria deben controlarse minuciosamente durante el tratamiento con Pergoveris. El tratamiento puede interrumpirse si hay un deterioro de la enfermedad o a la primera presentación de dicha condición.

Tratamiento en Mujeres:

Antes de iniciar tratamiento, deben evaluarse apropiadamente, la infertilidad de la pareja y las supuestas contraindicaciones para el embarazo. En particular, las pacientes deben ser evaluadas para descartar la presencia de hipotiroidismo, insuficiencia suprarrenal, hiperprolactinemia y el tratamiento específico debe ser administrado.

Síndrome de Hiperestimulación Ovárica (OHSS):

Un efecto esperado de la estimulación ovárica controlada es un cierto grado de hinchazón de los ovarios. Se observa con mayor frecuencia en mujeres con síndrome de ovario poliquístico y se revierte sin tratamiento.

Acta No. 16 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

A diferencia de la hinchazón de los ovarios sin complicaciones, OHSS es una condición que puede manifestarse en diferentes grados crecientes de gravedad. Incluye una hinchazón de los ovarios pronunciada, un aumento de los esteroides sexuales en suero, y un aumento en la permeabilidad vascular, que puede resultar en una acumulación de fluidos en el peritoneo, pleural y raramente en las cavidades pericárdicas.

Manifestaciones leves de OHSS incluyen; dolor abdominal, malestar y distensión abdominal, e hinchazón de los ovarios.

OHSS moderado, puede adicionalmente presentar náuseas, vómitos, evidencia de ascitis evaluado por ultrasonido y claramente la hinchazón de los ovarios.

OHSS grave, incluye, además, síntomas como una hinchazón grave de los ovarios, un aumento de peso, disnea u oliguria.

La evaluación clínica puede revelar signos como hipovolemia, hemoconcentración, desequilibrio de los electrolitos, hemoperitoneo, ascitis, derrame pleural, hidrotórax, o dificultad respiratoria aguda. Muy raramente, puede complicarse el OHSS grave, debido a una torsión de los ovarios o eventos tromboembólicos, como embolia pulmonar, accidente isquémico o infarto del miocardio.

Factores de riesgo independientes que pueden aumentar la posibilidad de desarrollar OHSS incluyen: temprana edad, cuerpo de masa delgada, síndrome de ovarios poliquístico, aumento de dosis de gonadotropinas exógenas, altos niveles de estradiol absoluto o niveles de estradiol en suero en rápido aumento y episodios previos de OHSS, un gran número de folículos ováricos en desarrollo y un gran número de ovocitos recuperados durante los ciclos de ART.

La adherencia a la dosis y régimen de administración recomendados de Pergoveris y FSH pueden minimizar el riesgo de hiperestimulación ovárica. El seguimiento de los ciclos de estimulación por medio de ecografías, así como mediciones de estradiol son recomendados para identificar tempranamente factores de riesgo.

Hay evidencia que sugiere que la hCG desempeña un rol clave en la activación de OHSS y que el síndrome pueda ser más grave y más prolongado si se produce el embarazo. Por lo tanto, si se presentan síntomas de hiperestimulación ovárica, se recomienda que la hCG se suspenda y se le aconseja al paciente que no realice el coito o que utilice métodos anticonceptivos de barrera durante al menos 4 días. Como OHSS puede progresar rápidamente (dentro de las 24 horas) o durante varios días, para convertirse en un cuadro clínico grave, los pacientes deben ser seguidos durante al menos dos semanas después de la administración de hCG.

A menudo, OHSS ocurre después que el tratamiento hormonal ha sido discontinuado y llega alcanzar su máximo alrededor de siete a diez días después del tratamiento. Por lo general, OHSS se resuelve espontáneamente con el inicio de la menstruación. Por lo tanto, los pacientes deben ser seguidos durante al menos dos semanas después de la administración de hCG.

Acta No. 16 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Si se produce OHSS grave, se recomienda, si aún sigue en curso, que se interrumpa el tratamiento con gonadotropina, que el paciente sea hospitalizado y se inicie el tratamiento apropiado.

Este síndrome ocurre con mayor incidencia en pacientes con síndrome de ovario poliquístico.

Si se asume el riesgo de OHSS, se debe tener en cuenta la interrupción del tratamiento.

Embarazo Múltiple:

Aumenta, la incidencia de embarazos múltiples, en pacientes sometidas a la inducción de la ovulación, en comparación con la concepción natural. La mayoría de los casos, las concepciones múltiples resultan en gemelos.

Para minimizar el riesgo de embarazos múltiples de alto orden, se recomienda controlar la respuesta ovárica.

Se les debe informar a las pacientes, del posible riesgo de nacimientos múltiples, antes de iniciar el tratamiento. Se debe tomar en cuenta la interrupción del tratamiento, cuando se asume el riesgo de embarazos múltiples.

Pérdida de Embarazo:

La incidencia de la pérdida del embarazo por aborto o aborto involuntario es mayor en pacientes sometidas a estimulación folicular para inducir la ovulación, que en comparación con la concepción natural.

Embarazo ectópico:

Las mujeres con antecedentes de enfermedad tubárica tienen riesgo de un embarazo ectópico, ya sea que el embarazo ocurra por concepción espontánea o con tratamientos de fertilidad. Se reportó que la prevalencia de un embarazo ectópico después de ART es mayor que en la población en general.

Neoplasias del Sistema Reprodutor:

Ha habido casos de neoplasias, tanto benignos como malignos, de los ovarios y otros del sistema reproductor, en mujeres que se han sometido a múltiples tratamientos farmacológicos para el tratamiento de la infertilidad. Todavía no se ha establecido si el tratamiento con gonadotropinas aumenta el riesgo basal de estos tumores en mujeres infértiles.

Anomalías congénitas:

La prevalencia de anomalías congénitas después de ART puede ser ligeramente superior a la concepción espontánea. Aunque no es claro si está relacionado a factores inherentes a la infertilidad de la pareja o los procedimientos de ART. Con base a los datos generados durante los ensayos clínicos y datos posteriores a la comercialización, no hay evidencia de que el uso de gonadotropina aumente el riesgo de anomalías congénitas en los descendientes de los pacientes que reciban tratamientos de infertilidad.

Eventos tromboembólicos:

Acta No. 16 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

En las mujeres con enfermedad tromboembólica reciente o en curso o en mujeres con factores de riesgo de eventos tromboembólicos generalmente conocidos, como antecedentes familiares o personales, el tratamiento con gonadotropina puede aumentar aún más el riesgo de empeoramiento o aparición de este tipo de eventos. En estas mujeres, los beneficios de la administración de gonadotropina deben sopesar los riesgos.

Sin embargo, cabe señalar que el embarazo en sí, así como también el OHSS, conllevan un riesgo de eventos tromboembólicos.

Pacientes con insuficiencia renal o hepática:

No se ha establecido la seguridad, eficacia y farmacocinética de Pergoveris en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

Reacciones adversas:

Las siguientes definiciones aplican a la terminología más frecuente nombrada de acá en adelante:

Muy Frecuente ($\geq 1/10$)

Frecuente ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

No frecuente ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$)

Raro ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$)

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

Frecuencia no conocida (no puede ser estimada de los datos obtenidos)

Trastornos del Sistema Inmune

Muy raro: Reacciones de alergia leves a graves, incluyendo reacciones anafilácticas y shock

Trastornos del Sistema Nervioso

Muy frecuente: Dolor de Cabeza, Trastornos Vasculares

Muy raro: Tromboembólico, generalmente asociado a OHSS grave. Trastornos Respiratorios, Torácicos y del Mediastino

Muy raro: Exacerbación o empeoramiento de asma

Trastornos Gastrointestinales:

Frecuentes: Dolor Abdominal, distensión abdominal, malestar abdominal, náuseas, vómitos, diarrea.

Trastornos del Sistema Reproductor y de la Mama Muy frecuentes:

Quistes en los ovarios

Frecuente: OHSS leve o moderado (incluyendo la sintomatología asociada), dolor en los senos, dolor pélvico

Poco frecuentes: OHSS grave (incluyendo la sintomatología asociada) **Raras:** Complicación de OHSS grave

Acta No. 16 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Trastornos Generales y Alteraciones en el lugar de Administración

Muy frecuentes: Reacciones en el lugar de inyección (por ejemplo, dolor, eritema, hematoma, hinchazón y/o irritación en el lugar de inyección)

Interacciones:

No se debe administrar Pergoveris en combinación con otros productos farmacéuticos, en la misma inyección, excepto con folitropina alfa, para la cual se ha demostrado, en estudios, que la coadministración no altera significativamente la actividad, estabilidad, farmacocinética, ni propiedades de farmacodinamia de las sustancias activas.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y grupo etario:

El tratamiento con Pergoveris debe iniciarse bajo la supervisión de un médico experto en el tratamiento de problemas de fertilidad.

Pergoveris debe administrarse por vía subcutánea.

El polvo debe reconstituirse inmediatamente antes de su uso, con el solvente suministrado. Se debe alternar diariamente el sitio de inyección.

Pergoveris es para uso único e inmediato después de la primera apertura y reconstitución. En mujeres con deficiencia de LH y FSH (hipogonadismo hipogonadotrópico), el objetivo de la terapia con Pergoveris es desarrollar un único folículo de Graaf maduro a partir del cual se libera el ovocito, tras la administración de gonadotropina coriónica humana (hCG). Pergoveris debe ser administrado en ciclos de inyecciones diarias. El tratamiento puede comenzar en cualquier momento, debido a que estas pacientes son amenorreicas y tienen baja la secreción de estrógeno endógeno.

El tratamiento debe adaptarse a la respuesta individual del paciente, evaluado por medio de una ecografía mediante el tamaño folicular y la respuesta estrogénica. Se recomienda comenzar el tratamiento con un vial de Pergoveris diario. La respuesta folicular puede ser insatisfactoria, si se administra menos de un vial diario de Pergoveris, ya que la cantidad de lutropina alfa puede ser insuficiente.

Se ha demostrado en ensayos clínicos que la lutropina alfa en combinación con folitropina alfa, aumentan la sensibilidad ovárica a las gonadotropinas.

Si se considera apropiado un aumento de la dosis de FSH, el ajuste de dosis debería ser preferiblemente a intervalos de 7-14 días y preferiblemente con incrementos de 37.5-75 UI, utilizando una preparación de folitropina alfa autorizada. Puede ser aceptable prolongar la duración de la estimulación en un ciclo determinado de hasta 5 semanas.

Cuando se obtenga una respuesta óptima, se debe administrar una sola inyección de 250 mcg de coriogonadotropina alfa (r-hCG) o de 5,000 UI a 10,000 UI de hCG, estas deben ser administradas entre 24-48 horas después de la última inyección de Pergoveris. Se le

Acta No. 16 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

recomienda al paciente que realice el coito en el día de, y al día siguiente de la administración de r-hCG. Alternativamente, se puede realizar inseminación intrauterina (IUI). Se puede considerar el apoyo de la fase lútea, ya que la falta de sustancias después de la ovulación con actividad luteotrófica (LH/hCG), pueden dar lugar a un fallo prematuro del cuerpo lúteo.

Si se obtiene una respuesta excesiva, debe interrumpirse el tratamiento y no administrarse hCG. Debe reiniciarse el tratamiento en el ciclo siguiente con una dosis de FSH menor que la del ciclo anterior.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 9.1.8.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto Basado en MDS versión 3.0 allegado mediante Radicado No. 20191219028

En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 5.2 del producto Pergoveris se considera que:

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

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

3.6.10 HEPARINA SODICA INYECTABLE 5.000 U.I./mL

Expediente : 19970942
Radicado : 20221088344 / 20221235423 / 20221252289 / 20231172808
Fecha : 30/06/2023
Interesado : B. BRAUN MEDICAL S.A

Composición:

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

Forma farmacéutica:

Solución inyectable para perfusión

Acta No. 16 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Indicaciones:

Anticoagulante

Contraindicaciones:

Insuficiencia renal grave, daño hepático grave, diátesis hemorrágica, hipertensión maligna, úlcera gastrointestinal, endocarditis bacteriana aguda o subaguda y periodo postoperatorio.

- hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- hipersensibilidad conocida a los productos del cerdo
- sangrado activo
- trombocitopenia inducida por heparina (tipo II), ya sea conocida por los antecedentes del paciente o sospechada por observaciones clínicas.
- hemorragia intracraneal
- aneurisma arterial cerebral
- retinopatías, hemorragias del cuerpo vítreo
- lesiones o procedimientos quirúrgicos oftálmicos
- tuberculosis activa
- aborto inminente

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

Precauciones y advertencias:

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

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

Se requiere una vigilancia médica especialmente cuidadosa:

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

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

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

Acta No. 16 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Grupos especiales de pacientes

Acta No. 16 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Pacientes con insuficiencia hepática o renal

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

Embarazo

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

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

Población pediátrica

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

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

Resistencia a la heparina

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

Advertencias y precauciones especiales con respecto a los excipientes Este medicamento contiene 12,5 mg de alcohol bencílico por mL.

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

Reacciones adversas:

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

Acta No. 16 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

La trombocitopenia de tipo II inducida por la heparina ocurre de forma rara ($<1/1.000$) pero esta reacción adversa puede volverse grave. Se supone que es una reacción de hipersensibilidad mediada por anticuerpos específicos. Véanse los detalles a continuación
Otras reacciones adversas pueden incluir reacciones alérgicas locales o sistémicas Lista de efectos adversos

Los efectos adversos se clasifican según su frecuencia como sigue:

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

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

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Frecuentes

Trombocitopenia de tipo I inducida por la heparina

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

Frecuencia no conocida:

Eosinofilia.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuencia no conocida:

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

Reacciones tóxicas debidas al alcohol bencílico.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Poco frecuentes:

Acta No. 16 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuencia no conocida:

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

Trastornos endocrinos

Raros:

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

Trastornos vasculares

Muy frecuentes:

Hemorragia;

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

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes:

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

Trastornos del sistema inmunitario Poco frecuentes:

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

Raros:

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

Muy raros:

- Shock anafiláctico, en especial, en pacientes sensibilizados que habían recibido heparina anteriormente.
- Aparición de trombocitopenia de tipo II con una demora de varias semanas después de finalizada la administración de heparina.

Frecuencia no conocida:

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

Acta No. 16 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Trastornos hepatobiliares

Muy frecuentes:

Aumento de las enzimas hepáticas (aumentos de las concentraciones séricas de transaminasas (GOT, GPT), gamma glutamiltranspeptidasa, lactato deshidrogenasa y lipasa, dando lugar posiblemente a aumentos en los ácidos grasos libres). Sin embargo, estas reacciones son reversibles Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Muy raros: Priapismo.

Información sobre efectos adversos particulares

Trombocitopenia tipo II inducida por heparina

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

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

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

Pacientes sometidos a circulación extracorpórea

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

Nota:

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

Interacciones:

Otros productos medicinales

Aumento del efecto de la heparina

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

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

Disminución del efecto de la heparina

El efecto de la heparina puede ser disminuido por

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

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

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

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

Abuso de la nicotina

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

Vía de administración: Subcutánea o intravenosa.

Dosificación y Grupo etario:

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

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

Posologías recomendadas

Acta No. 16 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

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

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

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

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

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

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

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

Población pediátrica

Administración por vía intravenosa:

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

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

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

Acta No. 16 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

Administración por inyección subcutánea:

Lactantes, niños y adolescentes de 1 mes a 18 años de edad:
250 UI/kg de PC dos veces al día, ajustadas de acuerdo con el TTPa.

Profilaxis tromboembólica

Adultos:

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

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

Población pediátrica:

Lactantes, bebés, niños y adolescentes de 1 mes a 18 años de edad:
100 UI/kg de PC (máximo de 5000 UI) dos veces al día en inyección subcutánea, ajustadas en función del TTPa.

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

Máquina corazón-pulmón:

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

Hemodiálisis:

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

Grupos de pacientes especiales

- Pacientes con insuficiencia hepática o renal

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

- Pacientes de edad avanzada

Acta No. 16 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

Fumadores

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

- Pacientes obesos

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

- Embarazo

Profilaxis de la tromboembolia:

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

- Pacientes con resistencia a la heparina:

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2023002903 emitido mediante Acta No. 01 de 2022 SEMNNIMB, numeral 3.6.3, con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con la renovación de Registro Sanitario para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20231172808 se solicita evaluación respuesta al Auto No. 2023002903 emitido mediante Acta No. 01 de 2022 SEMNNIMB, numeral 3.6.3 para heparina sódica solución inyectable para perfusión Cada mL contiene 5.000 U.I.. Así mismo, solicita aprobación de inserto versión 0126/ 12807 MM7.020D 18 de fecha 01.2020 allegado mediante Radicado No. 20221088344.

La Sala recomienda aprobar la evaluación farmacológica y continuar con el proceso de modificación 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 beneficio/riesgo del producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición:

Acta No. 16 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

Forma farmacéutica:

Solución inyectable para perfusión

Indicaciones:

Anticoagulante

Contraindicaciones:

Insuficiencia renal grave, daño hepático grave, diátesis hemorrágica, hipertensión maligna, úlcera gastrointestinal, endocarditis bacteriana aguda o subaguda y periodo postoperatorio.

- hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- hipersensibilidad conocida a los productos del cerdo
- sangrado activo
- trombocitopenia inducida por heparina (tipo II), ya sea conocida por los antecedentes del paciente o sospechada por observaciones clínicas.
- hemorragia intracraneal
- aneurisma arterial cerebral
- retinopatías, hemorragias del cuerpo vítreo
- lesiones o procedimientos quirúrgicos oftálmicos
- tuberculosis activa
- aborto inminente

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

Precauciones y advertencias:

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

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

Se requiere una vigilancia médica especialmente cuidadosa:

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

Acta No. 16 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Acta No. 16 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

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

Grupos especiales de pacientes

Pacientes con insuficiencia hepática o renal

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

Embarazo

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

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

Población pediátrica

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

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

Resistencia a la heparina

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

Acta No. 16 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Advertencias y precauciones especiales con respecto a los excipientes Este medicamento contiene 12,5 mg de alcohol bencílico por mL.

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

Reacciones adversas:

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

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

La trombocitopenia de tipo II inducida por la heparina ocurre de forma rara ($<1/1.000$) pero esta reacción adversa puede volverse grave. Se supone que es una reacción de hipersensibilidad mediada por anticuerpos específicos. Véanse los detalles a continuación. Otras reacciones adversas pueden incluir reacciones alérgicas locales o sistémicas. Lista de efectos adversos

Los efectos adversos se clasifican según su frecuencia como sigue:

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

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

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Frecuentes

Trombocitopenia de tipo I inducida por la heparina

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

Frecuencia no conocida:

Eosinofilia.

Trastornos del sistema nervioso

Acta No. 16 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Frecuencia no conocida:

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

Reacciones tóxicas debidas al alcohol bencílico.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Poco frecuentes:

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

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuencia no conocida:

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

Trastornos endocrinos

Raros:

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

Trastornos vasculares

Muy frecuentes:

Hemorragia;

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

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes:

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

Trastornos del sistema inmunitario Poco frecuentes:

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

Raros:

- Reacciones Alérgicas al alcohol bencílico.**

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

Muy raros:

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

Acta No. 16 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

Frecuencia no conocida:

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

Trastornos hepatobiliares

Muy frecuentes:

Aumento de las enzimas hepáticas (aumentos de las concentraciones séricas de transaminasas (GOT, GPT), gamma glutamiltranspeptidasa, lactato deshidrogenasa y lipasa, dando lugar posiblemente a aumentos en los ácidos grasos libres). Sin embargo, estas reacciones son reversibles Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Muy raros: Priapismo.

Información sobre efectos adversos particulares

Trombocitopenia tipo II inducida por heparina

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

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

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

Pacientes sometidos a circulación extracorpórea

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

Nota:

Acta No. 16 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

Interacciones:

Otros productos medicinales

Aumento del efecto de la heparina

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

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

Disminución del efecto de la heparina

El efecto de la heparina puede ser disminuido por

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

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

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

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

Abuso de la nicotina

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

Acta No. 16 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Vía de administración: Subcutánea o intravenosa.

Dosificación y Grupo etario:

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

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

Posologías recomendadas

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

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

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

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

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

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

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

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

Acta No. 16 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Población pediátrica
Administración por vía intravenosa:

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

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

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

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

Administración por inyección subcutánea:

Lactantes, niños y adolescentes de 1 mes a 18 años de edad:
250 UI/kg de PC dos veces al día, ajustadas de acuerdo con el TTPa.

Profilaxis tromboembólica

Adultos:

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

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

Población pediátrica:

Lactantes, bebés, niños y adolescentes de 1 mes a 18 años de edad:
100 UI/kg de PC (máximo de 5000 UI) dos veces al día en inyección subcutánea, ajustadas en función del TTPa.

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

Máquina corazón-pulmón:

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

Hemodiálisis:

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

Acta No. 16 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Grupos de pacientes especiales

- **Pacientes con insuficiencia hepática o renal**

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

- **Pacientes de edad avanzada**

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

Fumadores

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

- **Pacientes obesos**

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

- **Embarazo**

Profilaxis de la tromboembolia:

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

- **Pacientes con resistencia a la heparina:**

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 17.3.1.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto Versión 0126/ 12807 MM7.020D 18 de fecha 01.2020 allegado mediante Radicado No. 20221088344

En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 1,3 del producto HEPARINA SODICA INYECTABLE 5.000 U.I./mL 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

Acta No. 16 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

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

3.6.11. SUMIMED HEPAMAX-S ®

Expediente : 20029707
Radicado : 20221282722 / 20231166785
Fecha : 26/06/2023
Interesado : BLAU FARMACEUTICA S.A.

Composición:

Cada mL contiene Heparina Sódica 5000, 00 UI

Forma farmacéutica:

Solución inyectable

Indicaciones:

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

Contraindicaciones:

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

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

Precauciones y advertencias:

Acta No. 16 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

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

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

Uso durante el embarazo:

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

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

Uso durante la lactancia materna:

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

Uso en pediatría:

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

Uso en ancianos:

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

Reacciones adversas:

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

Acta No. 16 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

color azul en la piel de brazos o piernas; neuropatía periférica (entumecimiento u hormigueo en manos o pies).

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

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

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

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

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

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

Interacciones:

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

Vía de administración: Intravenosa, subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Acta No. 16 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Acta No. 16 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

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

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

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

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

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

Uso de diálisis extracorpórea: Seguir indicaciones operativas del equipo.

Transfusión sanguínea: Adicionar de 400 a 600 unidades por 100 mL de sangre completa. Usualmente 7.500 unidades de Heparina sódica son agregadas a 100 mL de solución inyectable

Acta No. 16 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

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

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2023002537 de 17/04/2023 emitido mediante Acta No. 01 de 202023 SEMNNIMB, numeral 3.6.2, con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitario para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20231166785 se solicita evaluación respuesta al Auto No. 2023002537 de 17/04/2023 emitido mediante Acta No. 01 de 202023 SEMNNIMB, numeral 3.6.2., para heparina sódica solución inyectable para perfusión Cada mL contiene 5.000 U.I. (sumimed hepamax-s ®) Así mismo, solicita aprobación de inserto e ipp Versión 3 allegado mediante Radicado No. 20221282722.

La Sala solicito al interesado presentar un análisis de los 27 reportes asociados a fallo terapéutico identificados en el reporte periódico de seguridad de junio de 2020 a agosto de 2022.

El interesado nos responde diciendo que “realiza el análisis de los 27 reportes asociados a fallo terapéutico relacionados en el informe periódico de seguridad, estos fueron evaluados a través del área de garantía de calidad y durante la investigación se verifico los expedientes de producción, certificados de análisis de las materias primas y de producto terminado, evidenciando que no hubo no conformidades que desacreditaran el proceso productivo o justificaran los eventos adversos reportados. Adicionalmente se realizó el análisis a las muestras de retención y los resultados estuvieron dentro de especificación. Por lo cual, es posible afirmar que los eventos adversos pudieron deberse a diferentes causas como fallas en la prescripción, no atribuibles a la calidad del producto”

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

Composición:

Cada mL contiene Heparina Sódica 5000, 00 UI

Forma farmacéutica:

Acta No. 16 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Solución inyectable

Indicaciones:

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

Contraindicaciones:

SUMIMED HEPAMAX-S® está contraindicado en pacientes con tendencia al sangrado ya existentes (hemofilia, púrpura, ictericia, pérdida de sangre postoperatoria, trombocitopenia, etc.), el aborto inminente, endocarditis bacteriana subaguda, enfermedades ulcerosas, los tumores malignos con alta permeabilidad capilar del tracto digestivo, insuficiencia hepática, cirugía de los ojos, del cerebro o de la médula espinal, hipertensión severa, insuficiencia renal, cirugía del tracto urinario, durante e inmediatamente después de la cirugía cerebral, la hipersensibilidad a la heparina, el shock y el riesgo de hematoma.

Precauciones y advertencias:

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

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

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

Uso durante el embarazo:

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

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

Acta No. 16 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Uso durante la lactancia materna:

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

Uso en pediatría:

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

Uso en ancianos:

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

Reacciones adversas:

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

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

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

Signos y síntomas de hemorragia interna: Incidencia del 5% al 15%: Dolor o hinchazón en el abdomen; dolor o molestias de espalda; sangre en la orina; heces alquitranadas, negras o sanguinolentas; estreñimiento provocado por íleo paralítico inducido por hemorragia u obstrucción intestinal; hemoptisis; mareos; dolores de cabeza intensos o continuos; dolor, rigidez o hinchazón de las articulaciones; vómitos de sangre o de material semejante a los pozos del café.

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

Acta No. 16 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

Interacciones:

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

Vía de administración: Intravenosa, subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

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

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

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

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

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

La dosificación se considera adecuada cuando el Tiempo Parcial de Tromboplastina Activada (T.P.T.A) es de 1,5 a 2 veces normal o cuando el tiempo de coagulación de sangre

Acta No. 16 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

completa está elevado aproximadamente 2,5 a 3 veces por sobre el valor de control. Después de inyecciones subcutáneas profundas (intraadiposas), las pruebas para la adecuación de la dosificación son mejor realizadas en muestras extraídas a 6 horas después de las inyecciones.

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

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

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

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

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

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

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

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

Acta No. 16 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

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

Uso de diálisis extracorpórea: Seguir indicaciones operativas del equipo.

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

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

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 17.3.1.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda ajustar el inserto y la información para prescribir al presente concepto.

En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 02 del producto HEPAMAX - S se considera que:

Acta No. 16 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- 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.
- Se le recuerda al interesado que según la Resolución 213 del 15 de febrero de 2022, el resumen del PGR debe ser presentado en idioma español.

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

3.6.12. YERVOY® 5 mg /mL SOLUCION INYECTABLE PARA INFUSION INTRAVENOSA

Expediente : 20031989
Radicado : 20231035807 / 20231174582
Fecha : 4/07/2023
Interesado : BRISTOL MYERS SQUIBB DE COLOMBIA S.A.

Composición:

Cada vial por 10 mL contiene ipilimumab 50 mg

Forma farmacéutica:

Solución Inyectable

Indicaciones:

- Melanoma metastásico o no resecable

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

- Carcinoma avanzado de células renales

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

- Cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico o recurrente

Acta No. 16 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

Contraindicaciones:

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

Precauciones y advertencias:

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

1. Enterocolitis/colitis mediada por la respuesta inmunitaria

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

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

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

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

YERVOY como monoterapia Melanoma metastásico

Acta No. 16 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

En los pacientes que recibieron YERVOY 3 mg/kg en el estudio MDX010- 20, hubo 34 casos (7%) de enterocolitis mediada por la respuesta inmunitaria en pacientes que fueron tratados con YERVOY. Estos casos fueron graves, con riesgo de muerte o mortales (diarrea con 7 o más deposiciones sobre el nivel basal, fiebre, íleo y signos peritoneales; grados 3 a 5). Asimismo, 28 pacientes (5%) que recibían tratamiento con YERVOY presentaron enterocolitis moderada (diarrea con hasta 6 deposiciones sobre el nivel basal, dolor abdominal, moco o sangre en las deposiciones; grado 2). Entre todos los pacientes que recibieron tratamiento con YERVOY (n=511), 5 (1%) pacientes desarrollaron perforación intestinal, 4 (0,8%) pacientes murieron a causa de complicaciones, y 26 (5%) pacientes fueron hospitalizados a causa de una enterocolitis grave.

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

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

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

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

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

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

Acta No. 16 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

2. Hepatitis mediada por la respuesta inmunitaria

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

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

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

YERVOY como monoterapia Melanoma metastásico

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

Administración concurrente con vemurafenib

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

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

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

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

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

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

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

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

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

YERVOY como monoterapia Melanoma metastásico

En los pacientes que recibieron YERVOY 3 mg/kg en el estudio MDX010- 20, 13 (2,5%) pacientes tratados con YERVOY presentaron dermatitis grave, con riesgo de muerte o mortal mediada por la respuesta inmunitaria (ejemplo síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica o erupción cutánea complicada por úlceras dérmicas de espesor total, o manifestaciones necróticas, ampollosas o hemorrágicas; grados 3 a 5). Un (0,2%) paciente murió como consecuencia de una necrólisis epidérmica tóxica, y otro paciente debió ser hospitalizado a causa de una dermatitis grave. Sesenta y tres (12%) pacientes presentaron dermatitis moderada (grado 2).

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

Siete (54%) pacientes tratados con YERVOY que presentaron dermatitis grave recibieron dosis altas de corticosteroides (mediana de la dosis de 60 mg de prednisona/día o equivalente) durante

Acta No. 16 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

3,4 meses, como máximo, seguido por la disminución gradual de la administración de corticosteroides. De estos 7 pacientes, 6 tuvieron una resolución completa; el tiempo hasta la mejoría completa fue de hasta 3,6 meses.

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

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

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

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

4. Neuropatías mediadas por la respuesta inmunitaria

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

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

YERVOY como monoterapia Melanoma metastásico

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

Acta No. 16 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

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

5. Endocrinopatías mediadas por la respuesta inmunitaria

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

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

Monitorear las pruebas químicas clínicas, el nivel de hormona adrenocorticotrópica (ACTH) y las pruebas de la función tiroidea al inicio del tratamiento, antes de cada dosis y según lo clínicamente indicado sobre la base de los síntomas. En un número limitado de pacientes, se diagnosticó hipofisitis por estudios por imágenes a través del agrandamiento de la glándula pituitaria.

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

YERVOY como monoterapia Melanoma metastásico

En los pacientes que recibieron YERVOY 3 mg/kg en el estudio MDX010- 20, 9 (1,8%) pacientes tratados con YERVOY presentaron endocrinopatías graves o con riesgo de muerte mediadas por la respuesta inmunitaria (que requirieron hospitalización, tratamiento médico urgente o que interfirieron en sus actividades diarias; grados 3 a 4). Estos 9 pacientes presentaron hipopituitarismo, y algunos tuvieron algunas endocrinopatías concomitantes adicionales, como insuficiencia suprarrenal, hipogonadismo e hipotiroidismo. Seis de los nueve pacientes fueron hospitalizados a causa de endocrinopatías graves. Doce (2,3%) pacientes presentaron endocrinopatías moderadas (que requirieron reemplazo hormonal o tratamiento médico; grado 2). Estas endocrinopatías incluyeron: hipotiroidismo, insuficiencia suprarrenal, hipopituitarismo y 1 caso de hipertiroidismo y 1 caso de síndrome de Cushing. La mediana del tiempo hasta el inicio de la endocrinopatía de moderada a grave mediada por la respuesta inmunitaria fue de 2,5 meses y se extendió hasta 4,4 meses después de haber comenzado el tratamiento con YERVOY. De los 21 pacientes con endocrinopatía moderada o con riesgo de muerte, 17 pacientes necesitaron un tratamiento de reemplazo hormonal a largo plazo que incluyó, en la mayoría de los casos, hormonas suprarrenales (n=10) y hormonas tiroideas (n=13).

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

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

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

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

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

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

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

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

6. Neumonitis mediada por la respuesta inmunitaria

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

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

Acta No. 16 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

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

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

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

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

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

8. Encefalitis mediada por la respuesta inmunitaria

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

Acta No. 16 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

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

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

9. Reacciones a la infusión

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

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

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

10. Otras reacciones adversas mediadas por la respuesta inmunitaria YERVOY como monoterapia

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

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

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

Acta No. 16 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Melanoma metastásico

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

Otra experiencia clínica

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

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

YERVOY puede causar otras reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune clínicamente significativas y potencialmente mortales. Las reacciones adversas mediadas por la respuesta inmunitaria pueden ocurrir después de la discontinuación del tratamiento con YERVOY. En caso de cualquier sospecha de una reacción adversa mediada por la respuesta inmunitaria, descartar otras causas. En función de la gravedad de la reacción adversa, discontinuar permanentemente o suspender YERVOY, administrar altas dosis de corticosteroides y, si corresponde, iniciar terapia de reemplazo hormonal. Luego de una mejora a grado 1 o menor, iniciar una disminución gradual de los corticosteroides y continuarla durante al menos 1 mes. Considerar reiniciar YERVOY después de finalizar la disminución gradual de los corticosteroides en función de la gravedad del evento.

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

11. Toxicidad Embrio-Fetal

En función de su mecanismo de acción y de los datos obtenidos en estudios en animales, YERVOY puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. En estudios de reproducción animal, la administración de ipilimumab a monos cynomolgus desde el inicio de la organogénesis hasta el parto causó una mayor incidencia de abortos, mortinatos, partos prematuros (con un correspondiente menor peso al nacer), y mayor incidencia de mortalidad infantil de manera relacionada con la dosis. Es probable que los efectos de ipilimumab sean mayores durante el segundo y el tercer trimestre del embarazo. Advertir a las mujeres

Acta No. 16 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

embarazadas sobre el potencial riesgo para el feto. Aconsejar a las mujeres en edad fértil que usen un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con un régimen que contenga YERVOY y durante 3 meses después de la última dosis de YERVOY [véase Uso en Poblaciones Específicas (8.1, 8.3)].

12. Riesgos asociados a la administración combinada con nivolumab

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

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

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

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

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

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

Reacciones adversas:

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

- Enterocolitis/colitis mediada por la respuesta inmunitaria
- Hepatitis mediada por la respuesta inmunitaria
- Dermatitis/reacciones dérmicas adversas mediadas por la respuesta inmunitaria
- Neuropatías mediadas por la respuesta inmunitaria

Acta No. 16 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- Endocrinopatías mediadas por la respuesta inmunitaria
- Neumonitis mediada por la respuesta inmunitaria
- Nefritis y disfunción renal mediadas por la respuesta inmunitaria
- Encefalitis mediada por la respuesta inmunitaria
- Reacciones a la infusión
- Otras reacciones adversas mediadas por la respuesta inmunitaria
- Toxicidad embrio-fetal

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

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

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

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

1. Experiencia en estudios clínicos

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

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

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

Melanoma irresecable o metastásico

La seguridad de YERVOY se evaluó en el estudio MDX010-20, un ensayo clínico aleatorizado, a doble ciego, en el que 643 pacientes con melanoma irresecable o metastásico previamente tratados recibieron YERVOY 3 mg/kg por 4 dosis administradas por infusión intravenosa como agente único (n=131), YERVOY con una vacuna peptídica gp100 experimental (gp100) (n=380) o una vacuna peptídica gp100 como agente único (n=132) [véase Estudios Clínicos (13.1)]. Los pacientes del ensayo recibieron una mediana de 4 dosis (rango: 1 a 4 dosis).

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

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

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

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

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

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

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

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

Acta No. 16 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

Otra experiencia clínica

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

Carcinoma de células renales no tratado previamente

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

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

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

Las anormalidades de laboratorio más comunes que empeoraron en comparación con el valor basal en $\geq 30\%$ de los pacientes tratados con nivolumab más YERVOY incluyen aumento de lipasa, anemia, aumento de creatinina, aumento de ALT, aumento de AST, hiponatremia,

Acta No. 16 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

aumento de amilasa y linfopenia. La Tabla 5 resume las anomalías de laboratorio que ocurrieron en más del 15% de los pacientes tratados con nivolumab más YERVOY.

- Experiencia posterior a la comercialización del producto

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

- Trastornos de la sangre y el sistema linfático: linfocitosis hemofagocítica (HLH)
- Trastornos del sistema inmune: enfermedad de injerto versus huésped, rechazo de trasplante de órgano sólido
- Trastornos dérmicos y del tejido subcutáneo: Reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome DRESS).

- Inmunogenicidad

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

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

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

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

Interacciones:

No se han realizado estudios formales de interacción medicamentosa con YERVOY

Acta No. 16 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

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

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

Combinación

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

Nivolumab 360 mg administrado como infusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas, YERVOY 1 mg/kg administrado como infusión intravenosa durante 30 minutos cada 6 semanas y quimioterapia con doblete de platino según histología cada 3 semanas durante 2 ciclos. Nivolumab en combinación con YERVOY se administra hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o hasta 2 años en pacientes sin progresión de la enfermedad.

2. Dosis recomendada para el RCC

La dosis recomendada de YERVOY en combinación con nivolumab es nivolumab 3 mg/kg administrado como infusión intravenosa durante 60 minutos, seguido de YERVOY 1 mg/kg administrado como infusión intravenosa durante 30 minutos el mismo día, cada 3 semanas por 4 dosis [véase Estudios Clínicos (13.2)]. Después de completar 4 dosis de la combinación, administrar nivolumab como monoterapia a 3 mg/kg cada 2 semanas, administrado como infusión intravenosa durante 60 minutos hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable. Consulte la Información Completa sobre Prescripción de nivolumab antes de iniciar tratamiento.

3. Dosis recomendada de YERVOY para el tratamiento en primera línea del cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico o recurrente:

Nivolumab 360 mg administrado como infusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas, YERVOY 1 mg/kg administrado como infusión intravenosa durante 30 minutos cada 6 semanas y quimioterapia con doblete de platino según histología cada 3 semanas durante 2 ciclos. Nivolumab en combinación con YERVOY se administra hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o hasta 2 años en pacientes sin progresión de la enfermedad.

4. Modificaciones de dosis recomendadas

Acta No. 16 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Las recomendaciones para las modificaciones de dosis de YERVOY se proporcionan en la Tabla 1. Cuando YERVOY se administra en combinación con nivolumab, si se suspende YERVOY, también se debe suspender nivolumab. Consulte la Información sobre Prescripción de nivolumab para obtener las modificaciones de dosis recomendadas. Interrumpir o reducir la velocidad de infusión en pacientes con reacciones a la infusión leves o moderadas. Discontinuar la infusión en pacientes con reacciones a la infusión graves o potencialmente mortales.

Tabla 1: Modificaciones de tratamiento recomendadas para reacciones adversas mediadas por la respuesta inmunitaria de YERVOY

Sistema u órgano/blanco	Reacción adversa (CTCAE v4)	Modificación del tratamiento
Endocrino	Endocrinopatía sintomática	Suspender YERVOY. Reiniciar YERVOY en pacientes con resolución completa o parcial de las reacciones adversas (grado 0 a 1) y que estén recibiendo menos de 7,5 mg de prednisona o equivalente por día.
	- Reacciones sintomáticas que duran 6 semanas o más. - Incapacidad para reducir la dosis de corticosteroides a 7,5 mg de prednisona o equivalente por día.	Discontinuar YERVOY permanentemente.
Oftalmológico	Reacciones de grado 2 a 4 - que no mejoran a grado 1 dentro de las 2 semanas mientras reciben terapia tópica, o - que requieren tratamiento sistémico	Discontinuar YERVOY permanentemente.
Todos los demás	Grado 2	Suspender YERVOY. Reiniciar YERVOY en pacientes con resolución completa o parcial de las reacciones adversas (grado 0 a 1) y que estén recibiendo menos de 7,5 mg de prednisona o equivalente por día.
	- Reacciones de grado 2 que duran 6 semanas o más. - Incapacidad para reducir la dosis de corticosteroides a 7,5 mg de prednisona o equivalente por día. - Grado 3 ó 4.	Discontinuar YERVOY permanentemente.

5. Preparación y administración

- No agitar el producto.
- Verificar visualmente que no haya partículas ni decoloración en los productos farmacológicos parenterales antes de la administración.

Desechar el vial si la solución está turbia, presenta una decoloración pronunciada (el color de la solución puede ser amarillo pálido) o si presenta partículas extrañas que no sean transparentes o blancas, o partículas amorfas.

Preparación de la solución

Acta No. 16 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- Dejar reposar los viales a temperatura ambiente durante, aproximadamente, 5 minutos antes de preparar la infusión.
- Extraer el volumen necesario de YERVOY y colocarlo en una bolsa para infusión intravenosa.
- Diluir con cloruro de sodio para inyección al 0,9% o dextrosa al 5% para inyección, a fin de preparar una solución diluida con una concentración final que oscile entre 1 mg/mL a 2 mg/mL. Mezclar la solución diluida por inversión suave.
- Almacenar la solución diluida durante no más de 24 horas bajo refrigeración (2°C a 8°C) o a una temperatura entre 20°C a 25°C.
- Descartar la porción de solución no utilizada. Descartar los viales parcialmente usados o vacíos de YERVOY.

Instrucciones de administración

- No mezclar YERVOY con otros medicamentos ni administrarlo como infusión junto con otros medicamentos.
- Limpiar la vía intravenosa con cloruro de sodio para inyección al 0,9% o dextrosa para inyección al 5%, después de cada dosis.
- Administrar la solución diluida durante 90 minutos a través de una vía intravenosa que contenga un filtro en línea estéril, no pirogénico, con baja unión a proteínas.

Cuando se administra en combinación con nivolumab, primero infundir nivolumab seguido de YERVOY el mismo día. Usar bolsas de infusión y filtros separados para cada infusión.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2023002904 del 26 de abril de 2023 emitido mediante Acta No. 01 de 2023 SEMNNIMB, numeral 3.6.5., con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitario para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 01 de 2023, numeral 3.6.5., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda continuar con el proceso de modificación 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 beneficio/riesgo del producto de la referencia, con la siguiente información:

Por lo anterior, la Sala recomienda aprobar el producto de la referencia con la siguiente información así:

Acta No. 16 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Composición:

Cada frasco ampolla/vial contiene Ipilimumab 50 mg/10 mL y 200 mg/ 40 mL.

Forma farmacéutica: Solución inyectable para infusión intravenosa

Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas (NSCLC):

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

Melanoma:

- Ipilimumab (Yervoy®) como monoterapia o en combinación con nivolumab, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con melanoma avanzado (irresecable o metastásico).

Carcinoma de células renales (RCC):

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

Mesotelioma pleural maligno

- Ipilimumab (Yervoy®) en combinación con nivolumab, está indicado como tratamiento en primera línea de pacientes adultos con mesotelioma pleural maligno irresecable tipo histológico no epitelioide con expresión de PD-L1 en células tumorales $\geq 1\%$.

Dosificación / grupo etario:

Dosis recomendada para el melanoma metastásico o no resecable

Monoterapia

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

Combinación

La dosis recomendada de YERVOY, administrado en combinación con nivolumab es la siguiente: Administrar nivolumab 1 mg/kg en forma de infusión intravenosa durante 60 minutos, seguido de YERVOY 3 mg/kg administrado como infusión intravenosa durante 90 minutos el mismo día, cada 3 semanas por 4 dosis. La dosis subsiguiente como monoterapia recomendada de nivolumab, es de 3 mg/kg en forma de infusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas, hasta la aparición de progresión de la enfermedad o

Acta No. 16 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

de una toxicidad inaceptable. Leer la Información Completa sobre Prescripción para nivolumab antes de iniciar tratamiento.

Nivolumab 360 mg administrado como infusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas, YERVOY 1 mg/kg administrado como infusión intravenosa durante 30 minutos cada 6 semanas y quimioterapia con doblete de platino según histología cada 3 semanas durante 2 ciclos. Nivolumab en combinación con YERVOY se administra hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o hasta 2 años en pacientes sin progresión de la enfermedad.

Dosis recomendada para el RCC

La dosis recomendada de YERVOY en combinación con nivolumab es nivolumab 3 mg/kg administrado como infusión intravenosa durante 60 minutos, seguido de YERVOY 1 mg/kg administrado como infusión intravenosa durante 30 minutos el mismo día, cada 3 semanas por 4 dosis. Después de completar 4 dosis de la combinación, administrar nivolumab como monoterapia a 3 mg/kg cada 2 semanas, administrado como infusión intravenosa durante 60 minutos hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable. Consulte la Información Completa sobre Prescripción de nivolumab antes de iniciar tratamiento.

Dosis recomendada para el tratamiento en primera línea del cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico o recurrente:

Nivolumab 360 mg administrado como infusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas, YERVOY 1 mg/kg administrado como infusión intravenosa durante 30 minutos cada 6 semanas y quimioterapia con doblete de platino según histología cada 3 semanas durante 2 ciclos. Nivolumab en combinación con YERVOY se administra hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o hasta 2 años en pacientes sin progresión de la enfermedad.

Dosis recomendada para Mesotelioma pleural maligno

La dosis recomendada de YERVOY en combinación con nivolumab es 1 mg/kg cada 6 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos) con nivolumab 360 mg cada 3 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos). YERVOY en combinación con nivolumab se administra hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o hasta 2 años en pacientes sin progresión de la enfermedad.

Modificaciones de dosis recomendadas

Las recomendaciones para las modificaciones de dosis de YERVOY se proporcionan en la Tabla 1. Cuando YERVOY se administra en combinación con nivolumab, si se suspende YERVOY, también se debe suspender nivolumab. Consulte la Información sobre Prescripción de nivolumab para obtener las modificaciones de dosis recomendadas.

Interrumpir o reducir la velocidad de infusión en pacientes con reacciones a la infusión leves o moderadas. Discontinuar la infusión en pacientes con reacciones a la infusión graves o potencialmente mortales.

Tabla 1: Modificaciones de tratamiento recomendadas para reacciones adversas mediadas por la respuesta inmunitaria de YERVOY

Acta No. 16 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Sistema u órgano/blanco	Reacción adversa (CTCAE v4)	Modificación del tratamiento
Endocrino	Endocrinopatía sintomática	Suspender YERVOY. Reiniciar YERVOY en pacientes con resolución completa o parcial de las reacciones adversas (grado 0 a 1) y que estén recibiendo menos de 7,5 mg de prednisona o equivalente por día.
	- Reacciones sintomáticas que duran 6 semanas o más. - Incapacidad para reducir la dosis de corticosteroides a 7,5 mg de prednisona o equivalente por día.	Discontinuar YERVOY permanentemente.
Sistema u órgano/blanco	Reacción adversa (CTCAE v4)	Modificación del tratamiento
Oftalmológico	Reacciones de grado 2 a 4 - que no mejoran a grado 1 dentro de las 2 semanas mientras reciben terapia tópica, o - que requieren tratamiento sistémico	Discontinuar YERVOY permanentemente.
Todos los demás	Grado 2	Suspender YERVOY. Reiniciar YERVOY en pacientes con resolución completa o parcial de las reacciones adversas (grado 0 a 1) y que estén recibiendo menos de 7,5 mg de prednisona o equivalente por día.
	- Reacciones de grado 2 que duran 6 semanas o más. - Incapacidad para reducir la dosis de corticosteroides a 7,5 mg de prednisona o equivalente por día. - Grado 3 ó 4.	Discontinuar YERVOY permanentemente.

Preparación y administración

- No agitar el producto.
- Verificar visualmente que no haya partículas ni decoloración en los productos farmacológicos parenterales antes de la administración. Desechar el vial si la solución está turbia, presenta una decoloración pronunciada (el color de la solución puede ser amarillo pálido) o si presenta partículas extrañas que no sean transparentes o blancas, o partículas amorfas.

Preparación de la solución

- Dejar reposar los viales a temperatura ambiente durante, aproximadamente, 5 minutos antes de preparar la infusión.
- Extraer el volumen necesario de YERVOY y colocarlo en una bolsa para infusión intravenosa.
- Diluir con cloruro de sodio para inyección al 0,9% o dextrosa al 5% para inyección, a fin de preparar una solución diluida con una concentración final que oscile entre 1 mg/mL a 2 mg/mL. Mezclar la solución diluida por inversión suave.

Acta No. 16 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- Almacenar la solución diluida durante no más de 24 horas bajo refrigeración (2°C a 8°C) o a una temperatura entre 20°C a 25°C.
- Descartar la porción de solución no utilizada. Descartar los viales parcialmente usados o vacíos de YERVOY.

Instrucciones de administración

- No mezclar YERVOY con otros medicamentos ni administrarlo como infusión junto con otros medicamentos.
- Limpiar la vía intravenosa con cloruro de sodio para inyección al 0,9% o dextrosa para inyección al 5%, después de cada dosis.
- Administrar la solución diluida durante 90 minutos a través de una vía intravenosa que contenga un filtro en línea estéril, no pirogénico, con baja unión a proteínas.

Cuando se administra en combinación con nivolumab, primero infundir nivolumab seguido de YERVOY el mismo día. Usar bolsas de infusión y filtros separados para cada infusión.

Formas de dosificación y concentraciones

- YERVOY (ipilimumab) Solución Inyectable para Infusión Intravenosa:
 - En frasco ampolla/vial de 50 mg/10 mL (5 mg/mL)
 - y 200 mg/40 mL (5 mg/mL) en forma de solución de transparente a levemente opalescente, entre incolora y color amarillo pálido, en un vial de dosis única

Contraindicaciones:

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

Advertencias y Precauciones:

YERVOY puede provocar reacciones graves y mortales mediadas por la respuesta inmunitaria.

Reacciones adversas mediadas por la respuesta inmunitaria

YERVOY puede provocar reacciones adversas graves y mortales mediadas por la respuesta inmunitaria a causa de la activación y proliferación de las células T. Estas reacciones mediadas por la respuesta inmunitaria pueden afectar cualquier sistema orgánico; sin embargo, las reacciones adversas graves más frecuentes mediadas por la respuesta inmunitaria son: enterocolitis, hepatitis, dermatitis (incluida la necrólisis epidérmica tóxica), neuropatía y endocrinopatía. La mayoría de estas reacciones mediadas por la respuesta inmunitaria se manifestaron inicialmente durante el tratamiento; sin embargo, la menor parte de estos eventos se presentó algunas semanas o algunos meses después de haber interrumpido la administración de YERVOY.

Discontinuar la administración de YERVOY en forma permanente e iniciar un tratamiento con dosis altas de corticosteroides sistémicos para tratar las reacciones graves mediadas por la respuesta inmunitaria [véase Posología/Dosis y Administración].

Evaluar a los pacientes para detectar signos y síntomas de enterocolitis, dermatitis, neuropatía y endocrinopatía, y evaluar los análisis bioquímicos clínicos, incluyendo pruebas de función hepática, nivel de hormona adrenocorticotrópica (ACTH) y tiroidea en el nivel basal y antes de cada dosis.

Enterocolitis/colitis mediada por la respuesta inmunitaria

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

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

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

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

YERVOY como monoterapia

Melanoma metastásico

En los pacientes que recibieron YERVOY 3 mg/kg en el estudio MDX010-20, hubo 34 casos (7%) de enterocolitis mediada por la respuesta inmunitaria en pacientes que fueron tratados con YERVOY. Estos casos fueron graves, con riesgo de muerte o mortales (diarrea con 7 o más deposiciones sobre el nivel basal, fiebre, íleo y signos peritoneales; grados 3 a 5). Asimismo, 28 pacientes (5%) que recibían tratamiento con YERVOY presentaron enterocolitis moderada (diarrea con hasta 6 deposiciones sobre el nivel basal, dolor abdominal, moco o sangre en las deposiciones; grado 2). Entre todos los pacientes

Acta No. 16 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

que recibieron tratamiento con YERVOY (n=511), 5 (1%) pacientes desarrollaron perforación intestinal, 4 (0,8%) pacientes murieron a causa de complicaciones, y 26 (5%) pacientes fueron hospitalizados a causa de una enterocolitis grave.

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

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

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

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

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

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

Hepatitis mediada por la respuesta inmunitaria

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

Monitorear las pruebas de la función hepática (niveles de transaminasas hepáticas y bilirrubina) y evaluar a los pacientes para detectar signos y síntomas de hepatotoxicidad antes de cada dosis de YERVOY. En pacientes con hepatotoxicidad, descartar causas

Acta No. 16 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

infecciosas o malignas y aumentar la frecuencia del monitoreo de las pruebas de la función hepática hasta su resolución.

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

YERVOY como monoterapia

Melanoma metastásico

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

Administración concurrente con vemurafenib

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

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

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

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

Acta No. 16 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

corticosteroides. Se produjo la resolución completa en el 87% de los pacientes sin recurrencia de la hepatitis tras reiniciar nivolumab con YERVOY.

Dermatitis/reacciones dérmicas adversas mediadas por la respuesta inmunitaria
Se puede producir dermatitis mediada por la respuesta inmunitaria, incluidos casos mortales, con YERVOY.

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

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

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

YERVOY como monoterapia

Melanoma metastásico

En los pacientes que recibieron YERVOY 3 mg/kg en el estudio MDX010-20, 13 (2,5%) pacientes tratados con YERVOY presentaron dermatitis grave, con riesgo de muerte o mortal mediada por la respuesta inmunitaria (ejemplo síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica o erupción cutánea complicada por úlceras dérmicas de espesor total, o manifestaciones necróticas, ampollosas o hemorrágicas; grados 3 a 5). Un (0,2%) paciente murió como consecuencia de una necrólisis epidérmica tóxica, y otro paciente debió ser hospitalizado a causa de una dermatitis grave. Sesenta y tres (12%) pacientes presentaron dermatitis moderada (grado 2).

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

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

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

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

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

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

Neuropatías mediadas por la respuesta inmunitaria

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

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

YERVOY como monoterapia

Melanoma metastásico

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

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

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

Acta No. 16 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Endocrinopatías mediadas por la respuesta inmunitaria

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

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

Monitorear las pruebas químicas clínicas, el nivel de hormona adrenocorticotrópica (ACTH) y las pruebas de la función tiroidea al inicio del tratamiento, antes de cada dosis y según lo clínicamente indicado sobre la base de los síntomas. En un número limitado de pacientes, se diagnosticó hipofisitis por estudios por imágenes a través del agrandamiento de la glándula pituitaria.

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

YERVOY como monoterapia

Melanoma metastásico

En los pacientes que recibieron YERVOY 3 mg/kg en el estudio MDX010-20, 9 (1,8%) pacientes tratados con YERVOY presentaron endocrinopatías graves o con riesgo de muerte mediadas por la respuesta inmunitaria (que requirieron hospitalización, tratamiento médico urgente o que interfirieron en sus actividades diarias; grados 3 a 4). Estos 9 pacientes presentaron hipopituitarismo, y algunos tuvieron algunas endocrinopatías concomitantes adicionales, como insuficiencia suprarrenal, hipogonadismo e hipotiroidismo. Seis de los nueve pacientes fueron hospitalizados a causa de endocrinopatías graves. Doce (2,3%) pacientes presentaron endocrinopatías moderadas (que requirieron reemplazo hormonal o tratamiento médico; grado 2). Estas endocrinopatías incluyeron: hipotiroidismo, insuficiencia suprarrenal, hipopituitarismo y 1 caso de hipertiroidismo y 1 caso de síndrome de Cushing. La mediana del tiempo hasta el inicio de la endocrinopatía de moderada a grave mediada por la respuesta inmunitaria fue de 2,5 meses y se extendió hasta 4,4 meses después de haber comenzado el tratamiento con YERVOY.

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

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

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

Acta No. 16 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

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

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

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

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

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

Neumonitis mediada por la respuesta inmunitaria

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

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

Se produjo neumonitis mediada por la respuesta inmune en el 4,4% (24/547) de los pacientes con RCC. La mediana del tiempo hasta el inicio de la neumonitis mediada por la respuesta inmune fue de 2,6 meses (rango: 8 días a 9,2 meses) en pacientes con RCC. La neumonitis mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente de YERVOY con nivolumab en el 2,0% de los pacientes con RCC y la suspensión de YERVOY

Acta No. 16 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

La incidencia y la gravedad de la neumonitis mediada por la respuesta inmune en pacientes con mesotelioma pleural maligno tratados con YERVOY 1 mg/kg cada 6 semanas con nivolumab 3 mg/kg cada 2 semanas fueron similares a las registradas en el NSCLC.

Nefritis y disfunción renal mediadas por la respuesta inmunitaria

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

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

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

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

Encefalitis mediada por la respuesta inmunitaria

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

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

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

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

Reacciones a la infusión

Se pueden producir reacciones graves a la infusión con nivolumab combinado con YERVOY. Discontinuar YERVOY en pacientes con reacciones a la infusión graves o potencialmente mortales.

Interrumpir o reducir la velocidad de infusión en pacientes con reacciones a la infusión leves o moderadas [véase Posología/Dosis y Administración].

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

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

Se produjeron reacciones relacionadas con la infusión en el 12% (37/300) de los pacientes con mesotelioma pleural maligno que recibieron YERVOY 1 mg/kg cada 6 semanas con nivolumab 3 mg/kg cada 2 semanas.

Otras reacciones adversas mediadas por la respuesta inmunitaria

YERVOY como monoterapia

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

Monitorear a los pacientes para detectar signos o síntomas de toxicidad ocular, que pueden incluir visión borrosa y disminución de la agudeza visual. La toxicidad ocular mediada por la respuesta inmunitaria puede asociarse con desprendimiento de retina o pérdida permanente de la visión. Administrar corticosteroides en gotas oculares a pacientes que desarrollan uveítis, iritis o episcleritis. Discontinuar YERVOY permanentemente en caso de enfermedad ocular mediada por la respuesta inmunitaria que no responde a la terapia inmunosupresora local [véase Posología/Dosis y Administración]. En el caso de que la uveítis ocurriera junto con otras reacciones adversas inmunomediadas, considere un síndrome tipo Vogt-Koyanagi-Harada, que se ha observado en pacientes que reciben YERVOY y pueden requerir tratamiento con esteroides sistémicos para reducir el riesgo de pérdida permanente de la visión.

Acta No. 16 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

Melanoma metastásico

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

Otra experiencia clínica

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

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

YERVOY puede causar otras reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune clínicamente significativas y potencialmente mortales. Las reacciones adversas mediadas por la respuesta inmunitaria pueden ocurrir después de la discontinuación del tratamiento con YERVOY. En caso de cualquier sospecha de una reacción adversa mediada por la respuesta inmunitaria, descartar otras causas. En función de la gravedad de la reacción adversa, discontinuar permanentemente o suspender YERVOY, administrar altas dosis de corticosteroides y, si corresponde, iniciar terapia de reemplazo hormonal. Luego de una mejora a grado 1 o menor, iniciar una disminución gradual de los corticosteroides y continuarla durante al menos 1 mes. Considerar reiniciar YERVOY después de finalizar la disminución gradual de los corticosteroides en función de la gravedad del evento.

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

Acta No. 16 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Toxicidad Embrio-Fetal

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

Riesgos asociados a la administración combinada con Nivolumab

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

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

Reacciones adversas mediadas por la respuesta inmunitaria

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

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

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

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

Acta No. 16 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Interacciones:

No se han realizado estudios formales de interacción medicamentosa con YERVOY.

Uso en poblaciones específicas:**Embarazo****Síntesis del riesgo**

Sobre la base de los datos obtenidos en estudios en animales y su mecanismo de acción, YERVOY puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada [véase Farmacología Clínica]. En los estudios de reproducción animal, la administración de ipilimumab a monos cynomolgus desde el inicio de la organogénesis hasta el parto causó mayores incidencias de abortos, mortinatos, partos prematuros (con un correspondiente menor peso al nacer), y mayor incidencia de mortalidad infantil de manera relacionada con la dosis (véase Datos). Es probable que los efectos de ipilimumab sean mayores durante el segundo y el tercer trimestre del embarazo. Se sabe que la IgG1 humana atraviesa la barrera placentaria, e ipilimumab es una IgG1; por lo tanto, ipilimumab tiene el potencial de ser transmitido de la madre al feto en desarrollo. No hay suficientes datos en humanos sobre la exposición a YERVOY en mujeres embarazadas. Advertir a las mujeres embarazadas sobre el potencial riesgo para el feto. En la población general de Estados Unidos, el riesgo de referencia estimado de defectos de nacimiento graves y abortos espontáneos en embarazos clínicamente reconocidos es del 2% al 4% y del 15% al 20%, respectivamente.

Datos***Datos en animales***

En un estudio combinado sobre el desarrollo embrio-fetal, perinatal y postnatal, se administró ipilimumab a ejemplares preñadas de mono cynomolgus cada 3 semanas a partir del inicio de la organogénesis en el primer trimestre hasta el parto. No se detectaron efectos adversos relacionados con el tratamiento en la reproducción durante los dos primeros trimestres del embarazo. A partir del tercer trimestre, la administración de ipilimumab en dosis que causaron exposiciones de aproximadamente 2,6 a 7,2 veces la exposición humana con una dosis de 3 mg/kg dio lugar a aumentos relacionados con la dosis de los abortos, mortinatos, partos prematuros (con un correspondiente menor peso al nacer), y una mayor incidencia de mortalidad infantil. Además, se identificaron anomalías del desarrollo en el sistema urogenital de 2 monos lactantes expuestos en el útero a 30 mg/kg de ipilimumab (7,2 veces el AUC en humanos con la dosis de 3 mg/kg). Un mono lactante hembra tuvo agenesia renal unilateral del riñón izquierdo y del uréter, y 1 mono lactante macho tuvo uretra imperforada con obstrucción urinaria y edema escrotal subcutáneo asociados.

Los ratones genéticamente modificados heterocigóticos para CTLA-4 (CTLA-4 +/-), el objetivo de ipilimumab, parecieron saludables y tuvieron crías heterocigóticas CTLA-4 +/- sanas. Los ratones heterocigóticos CTLA-4 +/- apareados también tuvieron crías deficientes en CTLA-4 (homocigóticas negativas, CTLA-4 -/-). Las crías homocigóticas negativas CTLA-4 -/- parecieron sanas al nacer, mostraron signos de enfermedad linfoproliferativa multiorgánica a las 2 semanas de vida, y todas murieron a las 3 ó 4 semanas de vida, con linfoproliferación masiva y destrucción de tejidos multiorgánicos.

Acta No. 16 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Mujeres en período de lactancia

Síntesis del riesgo

Se desconoce si YERVOY está presente en la leche humana. Ipilimumab estuvo presente en la leche de las monas preñadas (véase Datos). No existen datos para evaluar los efectos de YERVOY en la producción de leche. Aconsejar a las mujeres que discontinúen la lactancia durante el tratamiento con YERVOY y durante 3 meses luego de la última dosis. Datos En las monas tratadas a niveles de dosis que dan como resultado exposiciones 2,6 y 7,2 veces mayores que aquellas alcanzadas en humanos con la dosis de 3 mg/kg, el ipilimumab estuvo presente en la leche en concentraciones de 0,1 y 0,4 mcg/mL, lo cual representa una proporción de hasta 0,3% de la concentración sérica del fármaco en estado estacionario.

Mujeres y varones en edad fértil

Anticoncepción

Sobre la base de su mecanismo de acción, YERVOY puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada [véase Uso en Poblaciones Específicas]. Aconsejar a las mujeres en edad fértil que usen un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con YERVOY y durante 3 meses luego de la última dosis de YERVOY.

Uso pediátrico

No se han establecido la seguridad ni la eficacia de YERVOY en pacientes pediátricos.

Uso geriátrico

De los 511 pacientes que recibieron tratamiento con YERVOY en el estudio MDX010-20 (melanoma irresecable o metastásico), el 28% tenían 65 años o más. No se reportaron diferencias generales en la eficacia ni en la seguridad entre los pacientes de edad avanzada (65 años o más) y los pacientes más jóvenes (menores de 65 años).

De los 550 pacientes aleatorizados para recibir nivolumab 3 mg/kg administrado con YERVOY 1 mg/kg en el estudio CHECKMATE-214 (carcinoma de células renales), el 38% tenía 65 años o más y el 8% tenía 75 años o más. No se reportaron diferencias generales en la seguridad entre pacientes ancianos y pacientes más jóvenes. En pacientes ancianos con riesgo intermedio o alto, no se reportaron diferencias generales en la efectividad.

De los 303 pacientes aleatorizados a YERVOY 1 mg/kg cada 6 semanas en combinación con nivolumab 3 mg/kg cada 2 semanas en el CHECKMATE-743 (mesotelioma pleural maligno), el 77% tenía 65 años o más y el 26% tenía 75 años o más. No se informó ninguna diferencia general en la seguridad entre los pacientes mayores y los pacientes más jóvenes; sin embargo, hubo tasas más altas de reacciones adversas serias y discontinuación debido a reacciones adversas en pacientes de 75 años o más (68% y 35%, respectivamente) en comparación con todos los pacientes que recibieron YERVOY con nivolumab (54% y 28%, respectivamente). Para los pacientes de 75 años o más que recibieron quimioterapia, la tasa de reacciones adversas serias fue del 34%, y la tasa de discontinuación debido a reacciones adversas fue del 26% en relación con el 28% y el 19%, respectivamente, para todos los pacientes. El cociente de riesgo (HR) para la sobrevida global fue de 0.76 (IC del 95%: 0.52, 1.11) en los 71 pacientes menores de 65 años en comparación con 0.74 (IC del 95%: 0.59, 0.93) en los 232 pacientes de 65 años o más aleatorizados a YERVOY en combinación con nivolumab.

Acta No. 16 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Insuficiencia renal

No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (bilirrubina total [TB] >1,0 a 1,5 veces el límite superior del rango normal [LSN] o AST >LSN). YERVOY no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática moderada (TB >1,5 a 3,0 veces el LSN y cualquier valor de AST) o severa (TB >3 veces el LSN y cualquier valor de AST).

Nuevas reacciones adversas:

Las siguientes reacciones adversas se analizan en mayor detalle en otras secciones del prospecto [véase Advertencias y Precauciones].

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

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

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

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

Las reacciones adversas serias más frecuentes que se presentaron en los pacientes fueron neumonía, diarrea, neutropenia febril, anemia, lesión renal aguda, dolor musculoesquelético, disnea, neumonitis, e insuficiencia respiratoria. Se produjeron reacciones adversas mortales que incluyeron toxicidad hepática, insuficiencia renal aguda, septicemia, neumonitis, diarrea con hipopotasemia, y hemoptisis masiva en el contexto de trombocitopenia.

Las reacciones adversas más comunes que llevaron a la discontinuación de la terapia fueron fatiga, dolor musculoesquelético, náuseas, diarrea, erupción cutánea, disminución del apetito, constipación y prurito.

Acta No. 16 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Experiencia en estudios clínicos

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

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

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

Melanoma irresecable o metastásico

La seguridad de YERVOY se evaluó en el estudio MDX010-20, un ensayo clínico aleatorizado, a doble ciego, en el que 643 pacientes con melanoma irresecable o metastásico previamente tratados recibieron YERVOY 3 mg/kg por 4 dosis administradas por infusión intravenosa como agente único (n=131), YERVOY con una vacuna peptídica gp100 experimental (gp100) (n=380) o una vacuna peptídica gp100 como agente único (n=132) [véase Estudios Clínicos]. Los pacientes del ensayo recibieron una mediana de 4 dosis (rango: 1 a 4 dosis). El estudio MDX010-20 excluyó a los pacientes con enfermedad autoinmune activa o a los que recibieron inmunosupresión sistémica para el trasplante de órganos. Las características de la población de estudio fueron las siguientes: mediana de edad 57 años (rango: 19 a 90), 59% varones, 94% de raza blanca, y estado funcional ECOG basal 0 (56%). Se discontinuó la administración de YERVOY a causa de las reacciones adversas en el 10% de los pacientes. La Tabla 2 incluye determinadas reacciones adversas observadas en el estudio MDX010-20, que se presentaron en, al menos, el 5% de los pacientes en los grupos que recibían YERVOY y que registraron un aumento de, al menos, el 5% en su incidencia en comparación con el grupo de control que recibía gp100, para los eventos de todos los grados, y un aumento en la incidencia de, al menos, el 1% con respecto al grupo de control para los eventos de grados 3 a 5.

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

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

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

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

Tabla 3: Reacciones adversas graves o con riesgo de muerte mediadas por la respuesta inmunitaria, observadas en el estudio MDX010-20

	Porcentaje (%) de pacientes	
	YERVOY 3 mg/kg n=131	YERVOY 3 mg/kg + gp100 n=380
Cualquier reacción adversa mediada por la respuesta inmunitaria	15	12
Enterocolitis^{a,b}	7	7
Hepatotoxicidad^a	1	2
Dermatitis^a	2	3
Neuropatía^a	1	<1
Endocrinopatía	4	1
Hipopituitarismo	4	1
Insuficiencia suprarrenal	0	1
Otras		
Neumonitis	0	<1
Meningitis	0	<1
Nefritis	1	0
Eosinofilia ^c	1	0
Pericarditis ^{a,c}	0	<1

^a Incluye desenlaces mortales.

^b Incluye la perforación intestinal.

^c No se establece la causa subyacente.

Otra experiencia clínica

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

Carcinoma de células renales no tratado previamente

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

Acta No. 16 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

La terapia del estudio fue discontinuada por reacciones adversas en el 31% de los pacientes tratados con nivolumab más YERVOY y en el 21% de los pacientes tratados con sunitinib. El 54% de los pacientes que recibieron nivolumab más YERVOY y el 43% de los pacientes que recibieron sunitinib tuvieron un retraso del fármaco por una reacción adversa. En el grupo de sunitinib, el 53% de los pacientes requirió una reducción de la dosis; no se permitieron reducciones de dosis en el grupo de tratamiento con nivolumab más YERVOY. Se produjeron reacciones adversas serias en el 59% de los pacientes que recibieron nivolumab más YERVOY y en el 43% de los pacientes que recibieron sunitinib.

Las reacciones adversas serias más frecuentes reportadas en al menos 2% de los pacientes tratados con nivolumab más YERVOY fueron diarrea, fiebre, neumonía, neumonitis, hipofisitis, lesión renal aguda, disnea, insuficiencia suprarrenal y colitis; en pacientes tratados con sunitinib, fueron neumonía, derrame pleural y disnea. Las reacciones adversas más frecuentes (reportadas en al menos el 20% de los pacientes tratados con nivolumab más YERVOY) fueron fatiga, erupción, diarrea, dolor musculoesquelético, prurito, náuseas, tos, fiebre, artralgia, vómitos, disnea y disminución del apetito. La Tabla 4 resume las reacciones adversas que ocurrieron en más del 15% de los pacientes tratados con nivolumab más YERVOY.

Tabla 4: Reacciones adversas de grado 1-4 en >15% de los pacientes que recibieron nivolumab más YERVOY (CHECKMATE-214)

	Nivolumab más YERVOY (n=547)		Sunitinib (n=535)	
	Porcentaje (%) de pacientes			
	Grados 1-4	Grados 3-4	Grados 1-4	Grados 3-4
Reacción adversa	99	65	99	76
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración				
Fatiga ^a	58	8	69	13
Fiebre	25	0,7	17	0,6
Edema ^b	16	0,5	17	0,6
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Tos/tos productiva	28	0,2	25	0,4
Disnea/disnea de esfuerzo	20	2,4	21	2,1
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea	38	4,6	58	6
Náuseas	30	2,0	43	1,5
Vómitos	20	0,9	28	2,1
Dolor abdominal	19	1,6	24	1,9
Constipación	17	0,4	18	0
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo				
Erupción ^c	39	3,7	25	1,1
Prurito/prurito generalizado	33	0,5	11	0

Acta No. 16 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Trastornos endocrinos				
Hipotiroidismo	18	0,4	27	0,2
Trastornos del sistema nervioso				
Cefalea	19	0,9	23	0,9
Trastornos del metabolismo y la nutrición				
Disminución del apetito	21	1,8	29	0,9
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo				
Dolor musculoesquelético ^d	37	4,0	40	2,6
Artralgia	23	1,3	16	0

La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v4.

^a Incluye astenia.

^b Incluye edema periférico e inflamación periférica.

^c Incluye dermatitis descrita como acneiforme, bulosa y exfoliativa, erupción medicamentosa, erupción descrita como exfoliativa, eritematosa, folicular, generalizada, macular, máculopapular, papular, prurítica y pustular, y erupción fija por medicamento.

^d Incluye dolor de espalda, dolor óseo, dolor de pecho musculoesquelético, malestar musculoesquelético, mialgia, dolor de cuello, dolor de extremidades y dolor espinal.

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

Tabla 5: Valores de laboratorio de grado 1-4 que empeoraron desde el valor basal en $>15\%$ de los pacientes tratados con nivolumab más YERVOY (CHECKMATE-214)

Anormalidad de laboratorio	Porcentaje de pacientes con análisis de laboratorio que empeoraron desde el valor basal ^a			
	Nivolumab más YERVOY		Sunitinib	
	Grados 1-4	Grados 3-4	Grados 1-4	Grados 3-4
Hematología				
Anemia	43	3,0	64	9
Linfopenia	36	5	63	14
Química				
Aumento de lipasa	48	20	51	20
Aumento de creatinina	42	2,1	46	1,7
Aumento de ALT	41	7	44	2,7
Aumento de AST	40	4,8	60	2,1
Aumento de amilasa	39	12	33	7
Hiponatremia	39	10	36	7
Aumento de fosfatasa alcalina	29	2,0	32	1,0
Hiperpotasemia	29	2,4	28	2,9
Hipocalcemia	21	0,4	35	0,6
Hipomagnesemia	16	0,4	26	1,6

Acta No. 16 de 2024 SEMNNIMB

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

^a La incidencia de cada análisis se basa en el número de pacientes que tenían disponible una medición de laboratorio basal y al menos una medición de laboratorio durante el estudio: grupo de nivolumab más YERVOY (rango: 490 a 538 pacientes) y grupo de sunitinib (rango: 485 a 523 pacientes).

Además, entre los pacientes con TSH inferior o igual al límite superior del rango normal (ULN) en condición basal, una menor proporción de pacientes experimentó una elevación de TSH emergente del tratamiento mayor que el ULN en el grupo de nivolumab más YERVOY en comparación con el grupo de sunitinib (31% y 61%, respectivamente).

Tratamiento de Primera Línea de Mesotelioma pleural maligno: En combinación con Nivolumab

La seguridad de YERVOY en combinación con Nivolumab fue evaluada en el CHECKMATE-743, un ensayo aleatorizado, de etiqueta abierta, en pacientes con mesotelioma pleural maligno irreseccable no tratado previamente. Los pacientes recibieron YERVOY 1 mg/kg durante 30 minutos por infusión intravenosa cada 6 semanas y nivolumab 3 mg/kg durante 30 minutos por infusión intravenosa cada 2 semanas por un máximo de 2 años; o quimioterapia con doblete de platino por un máximo de 6 ciclos. La mediana de la duración de la terapia en los pacientes tratados con YERVOY y nivolumab fue de 5.6 meses (rango: 0 a 26.2 meses); el 48% de los pacientes recibieron YERVOY y nivolumab durante >6 meses, y el 24% de los pacientes recibieron YERVOY y nivolumab durante >1 año.

Se produjeron reacciones adversas serias en el 54% de los pacientes que fueron tratados con YERVOY en combinación con nivolumab. Las reacciones adversas serias más frecuentes ($\geq 2\%$) fueron neumonía, pirexia, diarrea, neumonitis, derrame pleural, disnea, lesión renal aguda, reacciones relacionadas con la infusión, dolor musculoesquelético y embolia pulmonar. Se produjeron reacciones adversas letales en 4 (1.3%) pacientes, que incluyeron neumonitis, insuficiencia cardíaca aguda, sepsis y encefalitis.

Tanto YERVOY como nivolumab se discontinuaron permanentemente debido a reacciones adversas en el 23% de los pacientes, y el 52% tuvo al menos una dosis suspendida debido a una reacción adversa. Un 4,7 % adicional de los pacientes discontinuaron permanentemente YERVOY solo debido a reacciones adversas.

Las reacciones adversas más comunes ($\geq 20\%$) fueron fatiga, dolor musculoesquelético, erupción dérmica, diarrea, disnea, náuseas, disminución del apetito, tos y prurito.

Las Tablas 6 y 7 resumen las reacciones adversas y anormalidades de laboratorio, respectivamente, en el CHECKMATE-743.

Tabla No. 6: Reacciones adversas en $\geq 10\%$ de los pacientes que recibieron YERVOY y nivolumab – CHECKMATE-743

Reacción adversa	YERVOY y nivolumab (n=300)		Quimioterapia (n=284)	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Generales				
Fatiga ^a	43	4.3	45	6
Pirexia ^b	18	1.3	4.6	0.7
Edema ^c	17	0	8	0
Musculoesqueléticas y del tejido conectivo				
Dolor musculoesquelético ^d	38	3.3	17	1.1
Artralgia	13	1.0	1.1	0
Piel y tejido subcutáneo				
Erupción dérmica ^e	34	2.7	11	0.4
Prurito ^f	21	1.0	1.4	0
Gastrointestinales				
Diarrea ^g	32	6	12	1.1
Náuseas	24	0.7	43	2.5
Constipación	19	0.3	30	0.7
Dolor abdominal ^h	15	1	10	0.7
Vómitos	14	0	18	2.1
Respiratorias, torácicas y mediastínicas				
Disnea ⁱ	27	2.3	16	3.2
Tos ^j	23	0.7	9	0
Metabolismo y nutrición				
Disminución del apetito	24	1.0	25	1.4
Endocrinas				
Hipotiroidismo ^k	15	0	1.4	0
Infecciones e infestaciones				
Infección del tracto respiratorio superior ^l	12	0.3	7	0
Neumonía ^m	10	4.0	4.2	2.1

^a Incluye fatiga y astenia.

^b Incluye pirexia y fiebre asociada con el tumor.

^c Incluye edema, edema generalizado, edema periférico e inflamación periférica.

^d Incluye dolor musculoesquelético, dolor de espalda, dolor óseo, dolor en el flanco, contracciones musculares involuntarias, espasmos musculares, temblores musculares, dolor torácico musculoesquelético, rigidez musculoesquelética, mialgia, dolor de cuello, dolor torácico no cardíaco, dolor en las extremidades, polimialgia reumática y dolor espinal.

^e Incluye erupción dérmica, acné, dermatitis acneiforme, dermatitis alérgica, dermatitis atópica, dermatitis autoinmune, dermatitis ampullosa, dermatitis por contacto, dermatitis, erupción por fármacos, eccema dishidrótrico, eccema, erupción eritematosa, erupción exfoliativa, dermatitis exfoliativa generalizada, erupción generalizada, dermatitis granulomatosa, queratoderma blenorrágica, erupción macular, erupción máculopapular, erupción morbiliforme, erupción nodular, erupción papular, dermatitis psoriasiforme, erupción pruriginosa, erupción pustulosa, exfoliación cutánea, reacción cutánea, toxicidad cutánea, síndrome de Stevens-Johnson, erupción cutánea tóxica y urticaria.

^f Incluye prurito, prurito alérgico y prurito generalizado.

^g Incluye diarrea, colitis, enteritis, enteritis infecciosa, enterocolitis, enterocolitis infecciosa, colitis microscópica, colitis ulcerosa y enterocolitis viral.

^h Incluye dolor abdominal, malestar abdominal, sensibilidad abdominal, dolor gastrointestinal, dolor abdominal inferior y dolor abdominal superior.

ⁱ Incluye disnea, disnea en reposo y disnea de esfuerzo.

^j Incluye tos, tos productiva y síndrome de tos de las vías respiratorias superiores.

Acta No. 16 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

^k Incluye hipotiroidismo, tiroiditis autoinmune, disminución de triiodotironina libre, aumento de la hormona estimulante de la tiroides en sangre, hipotiroidismo primario, tiroiditis, e hipotiroidismo autoinmune.

^l Incluye infección del tracto respiratorio superior, nasofaringitis, faringitis y rinitis.

^m Incluye neumonía, infección del tracto respiratorio inferior, infección pulmonar, neumonía por aspiración y neumonía por *Pneumocystis jirovecii*.

Tabla No. 7: Valores de laboratorio que empeoraron desde la continuación basal en $\geq 20\%$ de los pacientes tratados con YERVOY y nivolumab – CHECKMATE-743

Anormalidad de laboratorio	YERVOY y nivolumab		Quimioterapia	
	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)
Química				
Hiperglucemia	53	3.7	34	1.1
Aumento de AST	38	7	17	0
Aumento de ALT	37	7	15	0.4
Aumento de lipasa	34	13	9	0.8
Hiponatremia	32	8	21	2.9
Aumento de fosfatasa alcalina	31	3.1	12	0
Hiperpotasemia	30	4.1	16	0.7
Hipocalcemia	28	0	16	0
Aumento de amilasa	26	5	13	0.9
Aumento de creatinina	20	0.3	20	0.4
Hematología				
Linfopenia	43	8	57	14
Anemia	43	2.4	75	15

^a La incidencia de cada prueba se basa en el número de pacientes que tuvieron disponible una medición de laboratorio basal y al menos una durante el estudio: grupo de YERVOY y nivolumab (rango: 109 a 297 pacientes) y grupo de quimioterapia (rango: 90 a 276 pacientes).

Experiencia posterior a la comercialización del producto

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

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

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

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

Inmunogenicidad

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

Acta No. 16 de 2024 SEMNIMB

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

incidencia de anticuerpos contra ipilimumab en los estudios descritos a continuación con la incidencia de anticuerpos en otros estudios o contra otros productos puede ser engañosa.

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

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

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

De 271 pacientes evaluables para anticuerpos antiipilimumab en CHECKMATE-743, el 13,7 % fueron positivos para anticuerpos anti-ipilimumab y el 0,4 % fueron positivos para anticuerpos neutralizantes anti-ipilimumab.

De 269 pacientes evaluables para anticuerpos antinivolumab en CHECKMATE-743, el 25,7 % fueron positivos para anticuerpos anti-nivolumab y el 0,7 % tenían anticuerpos neutralizantes contra nivolumab.

Sobredosis:

No se dispone de información acerca de la sobredosis con YERVOY.

Finalmente, la Sala recomienda al interesado ajustar el inserto y la información para prescribir al presente concepto.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 6.0.0.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda ajustar el inserto y la información para prescribir al presente concepto.

En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 7,0 del producto YERVOY se considera que:

Acta No. 16 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- 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 EFECTO DE CLASE

Radicado : 20231097394
Fecha : 14/04/2023
Interesado : Daniela Andrea Sánchez

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos (SEMNNIMB) de la Comisión Revisora se le resuelvan las siguientes inquietudes:

1. ¿Cuál es la definición de “efecto de Clase” aceptada e implementada por la SEMNNIMB?
2. ¿Cuál es el estado del arte frente a la definición de “efecto de Clase” que ha aceptado e implementado conceptualmente la SEMNNIMB?
3. ¿Cuáles “efectos de clase” y cuando se considerará el “efecto de clase” en el análisis de nuevas moléculas por la SEMNNIMB?
4. ¿Es suficiente que un producto tenga una estructura química similar para que la SEMNNIMB determine que las moléculas en cuestión tienen “efecto de Clase”?
5. ¿Es suficiente que un producto tenga un mecanismo de acción similar para que la SEMNNIMB determine que las moléculas en cuestión tienen “efecto de Clase”?
6. ¿Es suficiente que un producto tenga efectos farmacológicos similares para que la SEMNNIMB determine que las moléculas en cuestión tienen “efecto de Clase”?
7. ¿Qué factores determinan cuantitativa y cualitativamente la similaridad frente a la estructura química de dos o más moléculas?
8. ¿Qué factores determinan cuantitativa y cualitativamente la similaridad frente al mecanismo de acción de dos o más moléculas?

Acta No. 16 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

9. ¿Qué factores determinan cuantitativa y cualitativamente la similaridad frente a los efectos farmacológicos de dos o más moléculas?
10. ¿Si una molécula tiene una estructura química similar a otra aprobada por INVIMA, aún es necesario hacer estudios clínicos fase I, II y III para tener concepto favorable sobre calidad, seguridad y eficacia y contar con el concepto favorable de la evaluación farmacológica por parte de la SEMNIMB y con la aprobación del registro sanitario como nueva molécula? ¿Cuándo si y cuándo no sería necesario y específicamente cuales serían los estudios necesarios?
11. Respecto al efecto de clase, ¿Qué evaluación se realiza durante la evaluación farmacológica por parte de la SEMNIMB respecto a moléculas existentes en el mercado frente a una potencial indicación que podría suponerse existe para éstas aunque no este autorizada por ninguna autoridad sanitaria debido a la ausencia de estudios clínicos que soporten la seguridad, eficacia e idoneidad del balance riesgo beneficio frente a dicha potencial indicación, esto frente a la indicación de una molécula nueva que cuenta con estudios de seguridad y eficacia correspondientes?
12. Respecto al efecto de clase o cualquier otra variable, ¿Cuál es la argumentación para considerar que es válido comparar ya sea en un estudio clínico o teóricamente durante la evaluación farmacológica, una potencial indicación que no han sido autorizada por ninguna autoridad sanitaria debido a la ausencia de estudios clínicos que soporten la seguridad, eficacia e idoneidad del balance riesgo beneficio versus una indicación de una molécula (sea nueva o no) para la cual se han realizados los estudios clínicos correspondientes para determinar su eficacia y seguridad?
13. ¿Cuál es el listado de moléculas para los cuales la SEMNIMB ha considerado el “efecto de clase” como variable para aprobar o negar una nueva indicación o una nueva molécula”?
14. ¿Para la aprobación de una nueva molécula y/o indicación es suficiente con la determinación de su “efecto de clase” o debe basarse en la evidencia científica para la indicación terapéutica que se propone?
15. ¿Pueden extrapolarse la eficacia y seguridad de una molécula al estar dentro de un grupo del cual se conoce su mecanismo de acción, no obstante, su indicación terapéutica o población a la cual va dirigida tenga diferencias?
16. ¿En un estudio clínico para demostrar eficacia y seguridad de una molécula nueva, que características debe cumplir el comparador activo para comparar al nuevo y cuál es la referencia bibliográfica y normativa correspondiente?

CONCEPTO: Revisada la solicitud allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita se le resuelvan las inquietudes relacionadas con el “efecto de clase” expuestas a continuación:

Acta No. 16 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Al respecto la Sala reitera, como lo ha manifestado en ocasiones anteriores, que analiza caso a caso, en el marco normativo y contexto colombianos y en cumplimiento de las funciones legalmente establecidas, con base en su leal saber y entender, sobre la información, análisis y argumentos que aportan los interesados para demostrar eficacia, seguridad y calidad, lo que incluye estudios preclínicos, clínicos y de calidad pertinentes:

1. ¿Cuál es la definición de “efecto de Clase” aceptada e implementada por la SEMNNIMB?

Respuesta: No hay una definición armonizada y aceptada, la Sala reconoce que se trata de un asunto controversial que tiene importantes implicaciones farmacológicas, terapéuticas y regulatorias. En general, se considera que el efecto de clase hace referencia a los efectos biológicos que se espera tenga un grupo de moléculas que comparten un mismo mecanismo de acción propuesto.

2. ¿Cuál es el estado del arte frente a la definición de “efecto de Clase” que ha aceptado e implementado conceptualmente la SEMNNIMB?

Respuesta: Ver respuesta a pregunta 1.

3. ¿Cuáles “efectos de clase” y cuando se considerará el “efecto de clase” en el análisis de nuevas moléculas por la SEMNNIMB?

Respuesta: En sus análisis, incluidos los de nuevas moléculas, la Sala conceptúa caso a caso según lo descrito en la nota introductoria a las respuestas a estas preguntas.

La Sala considera que son los interesados quienes deben demostrar la existencia o no del efecto clase para diversos desenlaces producidos por el fármaco de su interés, especialmente cuando el efecto clase tenga importante repercusión en la valoración del balance beneficio/riesgo.

4. ¿Es suficiente que un producto tenga una estructura química similar para que la SEMNNIMB determine que las moléculas en cuestión tienen “efecto de Clase”?

Respuesta: La similaridad en la estructura química permite proponer similaridad en mecanismo de acción y efectos, sin embargo, la Sala conceptúa caso a caso según lo descrito en la nota introductoria a las respuestas a estas preguntas.

5. ¿Es suficiente que un producto tenga un mecanismo de acción similar para que la SEMNNIMB determine que las moléculas en cuestión tienen “efecto de Clase”?

Respuesta: La similaridad en el mecanismo de acción permite proponer similaridad en los efectos, sin embargo, la Sala conceptúa caso a caso según lo descrito en la nota introductoria a las respuestas a estas preguntas.

6. ¿Es suficiente que un producto tenga efectos farmacológicos similares para que la SEMNIMB determine que las moléculas en cuestión tienen “efecto de Clase”?

Respuesta: La similaridad en efectos farmacológicos permite proponer pertenencia a un grupo de fármacos que comparten efecto de clase, sin embargo, la Sala conceptúa caso a caso según lo descrito en la nota introductoria a las respuestas a estas preguntas.

7. ¿Qué factores determinan cuantitativa y cualitativamente la similaridad frente a la estructura química de dos o más moléculas?

Respuesta: La Sala reconoce que existen diversas aproximaciones para definir similaridad en la estructura química de dos o más moléculas, sin embargo, la Sala conceptúa caso a caso según lo descrito en la nota introductoria a las respuestas a estas preguntas.

8. ¿Qué factores determinan cuantitativa y cualitativamente la similaridad frente al mecanismo de acción de dos o más moléculas?

Respuesta: La Sala reconoce que existen diversas aproximaciones para definir similaridad en el mecanismo de acción de dos o más moléculas, sin embargo, la Sala conceptúa caso a caso según lo descrito en la nota introductoria a las respuestas a estas preguntas.

9. ¿Qué factores determinan cuantitativa y cualitativamente la similaridad frente a los efectos farmacológicos de dos o más moléculas?

Respuesta: La Sala reconoce que existen diversas aproximaciones para definir similaridad en los efectos farmacológicos de dos o más moléculas, sin embargo, la Sala conceptúa caso a caso según lo descrito en la nota introductoria a las respuestas a estas preguntas.

10. ¿Si una molécula tiene una estructura química similar a otra aprobada por INVIMA, aún es necesario hacer estudios clínicos fase I, II y III para tener concepto favorable sobre calidad, seguridad y eficacia y contar con el concepto favorable de la evaluación farmacológica por parte de la SEMNIMB y con la aprobación del registro sanitario como nueva molécula? ¿Cuándo si y cuándo no sería necesario y específicamente cuales serían los estudios necesarios?

Respuesta: Para conceptuar sobre toda nueva molécula, de acuerdo con su naturaleza, son necesarios los estudios suficientes que demuestren seguridad, eficacia y calidad acorde con lo establecido en la normativa colombiana vigente, para el caso, principalmente los Decretos 677 de 1995 y 1782 de 2014, la Sala conceptúa caso a caso según lo descrito en la nota introductoria a las respuestas a estas preguntas.

11. ¿Respecto al efecto de clase, ¿Qué evaluación se realiza durante la evaluación farmacológica por parte de la SEMNIMB respecto a moléculas existentes en el mercado frente a una potencial indicación que podría suponerse existe para éstas aunque no este autorizada por ninguna autoridad sanitaria debido a la ausencia de estudios clínicos que soporten la seguridad, eficacia e idoneidad del balance riesgo beneficio frente a dicha potencial indicación, esto frente a la indicación de una molécula nueva que cuenta con estudios de seguridad y eficacia correspondientes?

Respuesta: Para conceptuar sobre toda nueva indicación, son necesarios los estudios suficientes que demuestren seguridad, eficacia y calidad acorde con lo establecido en la normativa colombiana vigente, para el caso, principalmente los Decretos 677 de 1995 y 1782 de 2014, la Sala conceptúa caso a caso según lo descrito en la nota introductoria a las respuestas a estas preguntas.

12. Respecto al efecto de clase o cualquier otra variable, ¿Cuál es la argumentación para considerar que es válido comparar ya sea en un estudio clínico o teóricamente durante la evaluación farmacológica, una potencial indicación que no han sido autorizada por ninguna autoridad sanitaria debido a la ausencia de estudios clínicos que soporten la seguridad, eficacia e idoneidad del balance riesgo beneficio versus una indicación de una molécula (sea nueva o no) para la cual se han realizados los estudios clínicos correspondientes para determinar su eficacia y seguridad?

Respuesta: La Sala remite al interesado a la respuesta anterior.

13. ¿Cuál es el listado de moléculas para los cuales la SEMNIMB ha considerado el “efecto de clase” como variable para aprobar o negar una nueva indicación o una nueva molécula”?

Respuesta: La Sala se permite aclarar al interesado que no recomienda aprobaciones o negaciones de nuevas indicaciones o nuevas moléculas con base únicamente en el efecto de clase, las consideraciones sobre efecto de clase hacen parte de la evaluación integral del conjunto de información disponible en cada caso.

La Sala vuelve a señalar que, para conceptuar sobre toda molécula, son necesarios los estudios suficientes que demuestren seguridad, eficacia y calidad acorde con lo establecido en la normativa colombiana vigente, para el caso, principalmente los Decretos 677 de 1995 y 1782 de 2014, y que conceptúa caso a caso según lo descrito en la nota introductoria a las respuestas a estas preguntas.

14. ¿Para la aprobación de una nueva molécula y/o indicación es suficiente con la determinación de su “efecto de clase” o debe basarse en la evidencia científica para la indicación terapéutica que se propone?

Respuesta: La Sala remite al interesado a la respuesta anterior.

15. ¿Pueden extrapolarse la eficacia y seguridad de una molécula al estar dentro de un grupo del cual se conoce su mecanismo de acción, no obstante, su indicación terapéutica o población a la cual va dirigida tenga diferencias?

Respuesta: La Sala remite al interesado a la respuesta de la pregunta 10.

16. ¿En un estudio clínico para demostrar eficacia y seguridad de una molécula nueva, que características debe cumplir el comparador activo para comparar al nuevo y cuál es la referencia bibliográfica y normativa correspondiente?

Respuesta: El comparador activo debe ser un tratamiento de eficacia científicamente demostrada. Para conceptuar sobre un estudio clínico que busca demostrar eficacia y seguridad de una nueva molécula utilizando un comparador activo, la Sala se ciñe al marco normativo colombiano vigente; para el caso, principalmente los Decretos 677 de 1995 y 1782 de 2014, la Sala conceptúa caso a caso según lo descrito en la nota introductoria a las respuestas a estas preguntas.

3.7.3. MEDICAMENTOS APROBADOS EN INVIMA QUE CONTIENEN MAGALDRATO COMO PRINCIPIO ACTIVO

Radicado : 20231263266

Fecha : 09/10/2023

Interesado : Aruna Asesores

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora, revisar y dar respuesta a la solicitud allegada por el interesado mediante el radicado de la referencia, en lo relacionado con medicamentos aprobados con el principio activo:

1. Revisando la información farmacológica aprobada para el producto Riopan® Gel, se clasifica como un producto de venta libre indicado como ANTIÁCIDO PARA USO DE CORTA DURACIÓN (1 o 2 DÍAS). Este producto es de uso por máximo 1 o 2 días debido a la presencia de magaldrato que, en tratamientos a más largo plazo, puede producir sobrecarga de aluminio y magnesio. Esta información no está incluida en la indicación del producto GASTROFAST ADVANCE® teniendo dentro de su composición magaldrato con el mismo riesgo de alteraciones del aluminio y del magnesio. Así mismo debería estar incluida la restricción de tiempo en la información de la posología, en cuanto a los días máximos de uso (1 o 2 días), teniendo en cuenta las precauciones y advertencias con el uso prolongado del magaldrato.

2. En el ítem de precauciones y advertencias aprobadas para el producto Riopan® Gel, se incluye la precaución en el embarazo y lactancia, sobre el uso prolongado de magaldrato y el riesgo de sobrecarga de aluminio en el feto, es por esto por lo que la recomendación es utilizar magaldrato por corto tiempo, sin embargo, esta precaución no está incluida en el producto GASTROFAST ADVANCE®

En consecuencia, de lo antes expuesto se solicita al despacho:

Se ordene el llamado a revisión de oficio del registro sanitario INVIMA 2019M-0019434 correspondiente al producto GASTROFAST ADVANCE, con el fin de:

Acta No. 16 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

1. Se modifique la indicación aprobada eliminando de la misma “acidez gástrica durante el embarazo”. Lo anterior, ya que da a entender a la población que, por estar indicado en el embarazo, no hay ningún riesgo mayor asociado con el uso del medicamento en esta población.
2. Se modifique el apartado de precauciones y advertencias en los artes del producto, a fin de que se incluya lo referente a embarazo, como sucede en el producto Riopan Gel.
3. Se incluya en la posología que su uso debe ser por corto tiempo en el embarazo (1-2 días), para evitar la carga de aluminio en el feto. En tal sentido que se incluya la frase: “USO DE CORTA DURACIÓN (1 o 2 DÍAS).
4. Se ordene retirar todos aquellos materiales publicitarios que hacen al uso del producto por parte de mujeres embarazadas y en estado de lactancia, sin la advertencia de la limitación de uso en el tiempo.
5. Se ordene al titular del registro sanitario del producto Gastrofast, que se retracte públicamente sobre las indicaciones erradas del producto Gastrofast por cuanto se ha enseñado a los consumidores a usar de forma indebida el producto
6. Se ordene el retiro del producto del mercado a fin de que el titular de Gastrofast pueda corregir los textos en los empaques del producto incluyendo las limitaciones para el uso del producto en el tiempo y los riesgos en el embarazo.

Como quiera que los textos de que adolecen actualmente las etiquetas del producto se encuentran directamente relacionados con la seguridad misma de un sector de la población (mujeres embarazadas y en estado de la lactancia), no se le autorice al titular del registro sanitario la posibilidad de agotar el material de empaque.

CONCEPTO: Revisada la solicitud allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda que el concepto emitido en el Acta No. 14 de 2017 numeral 3.5.2 SEMPB aplica para todos los productos de venta libre que contengan el principio activo magaldrato.

3.8. ACLARACIONES

3.8.1. LIV-GAMMA SN INJECTION – INMUNOGLOBULINA G HUMANA NORMAL 50 mg SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN

Expediente : 20218803
Radicado : 20211285061 / 20241038436
Fecha : 20/02/2024
Interesado : RB Pharmaceutical S.A.S. /Grupo de Apoyo de las Salas Especializadas de la Comisión Revisora.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora, corregir el Acta No. 06 de 2023

Acta No. 16 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

SEMNNIMB, numeral 3.2.2 con la finalidad de conceptuar la dosificación exacta para cada indicación aprobada en el concepto.

CONCEPTO: Revisada la solicitud allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que solicita aclaración del concepto emitido en el Acta No. 06 de 2023 SEMNNIMB numeral 3.2.2., en el sentido de ajustar las indicaciones y la posología del medicamento de la referencia, la Sala acoge la solicitud del interesado y recomienda que la información de indicaciones y posología sea la siguiente:

Indicaciones:

- o Tratamiento de reposición en adultos, niños y adolescentes en:
 - § Síndromes de inmunodeficiencia primaria (IDP) con producción de anticuerpos deteriorada.
 - § Síndromes de inmunodeficiencia secundaria (SIS) en pacientes que han demostrado una deficiencia de anticuerpos específicos (PSAF)* o un nivel sérico de <4 g/l:
(*PSAF=incapacidad de duplicar el título de anticuerpos IgG ante el antígeno de las vacunas neumocócica polisacárida y polipeptídica).
 - § Síndrome de Wiskot-Aldrich
 - § Niños con SIDA congénita e infecciones graves o recurrentes que no responden al tratamiento antimicrobiano
 - § Mieloma o leucemia linfocítica crónica severa con hipogammaglobulinemia secundaria e infecciones graves o recurrentes que no responden al tratamiento antimicrobiano
 - § Después de trasplante de médula ósea
- o Inmunomodulación en adultos, niños y adolescentes en:
 - § Trombocitopenia inmune primaria, en pacientes con riesgo elevado de sufrir hemorragia o en pacientes antes de someterse a cirugía para corregir el recuento de plaquetas.
 - § Síndrome de Guillain Barré.
 - § Enfermedad de Kawasaki.
 - § Polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP).
 - § Neuropatía motora multifocal (MMN).

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINSTRACIÓN

El tratamiento de reemplazo debería iniciarse y monitorizarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de inmunodeficiencias.

Posología

La dosis y el régimen de dosificación dependen de la indicación.

Acta No. 16 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

La dosis puede ser necesario individualizarla para cada paciente dependiendo de la respuesta clínica. La dosis basada en el peso corporal puede precisar de ajuste en pacientes con bajo peso o sobrepeso.

Pueden emplearse los siguientes regímenes de dosificación como guía orientativa.

Terapia de sustitución en síndromes de inmunodeficiencia primaria El régimen posológico debe alcanzar un nivel valle de IgG (medido antes de la perfusión siguiente) de al menos 6 g/l o dentro del rango normal de referencia para la edad de la población. Se requieren de 3 a 6 meses después del inicio de la terapia para llegar al equilibrio (estado estacionario de los niveles de IgG). La dosis inicial recomendada es de 0,4 – 0,8 g/kg en una sola dosis, seguida de al menos de 0,2 g/kg cada 3 o 4 semanas.

La dosis requerida para alcanzar un nivel valle de 6 g/l es del orden de 0,2 – 0,8 g/kg/mes. El intervalo de dosificación cuando se ha alcanzado el estado de equilibrio varía de 3 a 4 semanas.

Deben medirse los niveles valle de IgG y valorarse junto con la incidencia de la infección. Para reducir la tasa de infección bacteriana, puede que sea necesario aumentar la dosis y buscar niveles valle más elevados.

Inmunodeficiencias secundarias

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

Los niveles mínimos de IgG se deben medir y evaluar junto con la incidencia de la infección. La dosis se debe ajustar según sea necesario para lograr una protección óptima frente a las infecciones, un aumento se puede necesitar en pacientes con infección persistente; se puede considerar una reducción de dosis cuando el paciente se mantenga sin infecciones.

Inmunomodulación en:

Trombocitopenia inmune primaria

Existen dos regímenes alternativos de tratamiento:

- 0,8-1 g/kg administrados el día uno; esta dosis puede repetirse una vez durante los 3 días siguientes
 - 0,4 g/kg administrados diariamente durante 2 a 5 días. El tratamiento se puede repetir si se produce una recaída.
- Síndrome de Guillain Barré:**
- 0,4 g/kg/día durante 5 días (posible repetición de la dosis en caso de recidiva).
- Enfermedad de Kawasaki:**
- Debe administrarse 2 g/kg como dosis única. Los pacientes deben recibir tratamiento concomitante con ácido acetilsalicílico.
- Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP)**
- Dosis inicial: 2 g/kg dividida durante 2-5 días consecutivos.
 - Dosis de mantenimiento: 1 g/kg durante 1-2 días consecutivos cada 3 semanas.

Acta No. 16 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

El efecto del tratamiento se debe evaluar tras cada ciclo. Si no se observa un efecto terapéutico tras 6 meses, se debe suspender el tratamiento. Si el tratamiento es eficaz, el tratamiento a largo plazo quedará a discreción del médico en función de la respuesta del paciente y la respuesta al mantenimiento. Es posible que se tengan que adaptar la posología y los intervalos de acuerdo con el curso individual de la enfermedad.

Neuropatía motora multifocal (NMM)

- Dosis inicial: 2 g/kg administrados durante 2-5 días consecutivos.
- Dosis de mantenimiento: 1 g/kg cada 2 a 4 semanas o 2 g/kg cada 4 a 8 semanas.

El efecto del tratamiento se debe evaluar cada ciclo. Si no se observa un efecto terapéutico tras 6 meses, se deberá suspender el tratamiento. Si el tratamiento es eficaz, el tratamiento a largo plazo quedará a discreción del médico en función de la respuesta del paciente y la respuesta al mantenimiento. Es posible que se tengan que adaptar la posología y los intervalos de acuerdo con el curso individual de la enfermedad.

Las dosis recomendadas se resumen en la siguiente tabla:

Indicación	Dosis	Frecuencia de perfusión
Terapia de remplazo:		
Síndromes de inmunodeficiencia primaria	Dosis inicial: 0,4 - 0,8 g/kg Dosis de mantenimiento: 0,2 - 0,8 g/kg	cada 3 - 4 semanas
Inmunodeficiencia secundaria	0,2 - 0,8 g/kg	cada 3 - 4 semanas
Inmunomodulación:		
Trombocitopénica inmunitaria	0,8 - 1 g/kg o 0,4 g/kg/día	el primer día, pudiéndose repetir una vez durante los 3 días siguientes durante 2 - 5 días
Síndrome de Guillain Barré	0,4 g/kg/día	durante 5 días
Enfermedad de Kawasaki	2 g/kg	En una dosis, asociado a ácido acetilsalicílico
Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP)	Dosis inicial: 2 g/kg Dosis de mantenimiento: 1g/kg	en dosis fraccionadas durante 2-5 días cada 3 semanas durante 1-2 días

Neuropatía motora multifocal (NMM)	Dosis inicial: 2 g/kg Dosis de mantenimiento: 1g/kg o 2g/kg	administrado durante 2-5 días cada 2-4 semanas o cada 4-8 semanas durante 2-5 días
------------------------------------	--	---

Siendo las 16:00 del día 15 de mayo de 2024, se da por terminada la sesión.

Se firma por los que en ella intervinieron:

MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

MARIO FRANCISCO GUERRERO
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

JOSÉ JULIÁN LÓPEZ GUTIÉRREZ
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

KERVIS ASID RODRÍGUEZ V.
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

FABIO ANCIZAR ARISTIZÁBAL
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

ANDREY FORERO ESPINOSA
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

MANUEL JAVIER TORRES SÁNCHEZ
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

WILLIAM SAZA LONDOÑO
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

GLORIA CECILIA PEÑUELA SÁNCHEZ
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

Acta No. 16 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

JUDY HASLEIDY MARTÍNEZ MARTÍNEZ
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

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

HUGO ARMANDO BADILLO ARGUELLES
Secretario SEMNNIMB
Sesión Virtual

Acta No. 16 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16