

COMISIÓN REVISORA

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

ACTA No. 10 de 2024

**AGENDA PRIORIZADOS POR DESABASTECIMIENTO Y RIESGO DE DESABASTECIMIENTO
SEMNNIMB**

**Listado de abastecimiento y desabastecimiento de medicamentos en
seguimiento - Febrero 2024**

SESIONES ORDINARIAS DEL 20 y 21 DE MARZO de 2024

ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM

2. REVISIÓN DEL ACTA DE LA SESIÓN ANTERIOR

3. TEMAS A TRATAR

- 3.2. MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS COMPETIDORES (Registro Sanitario Nuevo)**
- 3.5. MODIFICACIÓN DE DOSIFICACIÓN DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS**
- 3.6. MODIFICACIONES POR CAMBIOS NORMATIVOS EN MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS**
- 3.8. ACLARACIONES**

DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

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

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Jesualdo Fuentes González
Manuel José Martínez Orozco
Mario Francisco Guerrero Pabón
Fabio Ancizar Aristizábal Gutiérrez
José Gilberto Orozco Díaz
Kervis Asid Rodríguez Villanueva
Jenny Patricia Clavijo Rojas
José Julián López Gutiérrez
Manuel Javier Torres Sánchez
María Teresa Triana Triana
Judy Hasleidy Martínez Martínez
William Saza Londoño
Gloria Cecilia Peñuela Sánchez
Ligia Lorena Rodríguez Muñoz

Secretaria SEMNNIMB
Gicel Karina López González

2. REVISIÓN DEL ACTA DE LA SESIÓN ANTERIOR

NA

3. TEMAS A TRATAR

3.2. MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS COMPETIDORES (Registro Sanitario Nuevo)

3.2.1. PIN PARA IG

Expediente : 20238061
Radicado : 20221212773 / 20231162169
Fecha : 21/06/2023
Interesado : Pinnacle Access Solutions SAS
Composición:

Cada ml contiene 50mg de Inmunoglobulina Humana normal

Forma farmacéutica: Solución Inyectable para uso intravenoso

Indicaciones:

Tratamiento de reposición en adultos, niños y adolescentes en:

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

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

Inmunomodulación en adultos, niños y adolescentes en:

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

Contraindicaciones:

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

Precauciones y advertencias:

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

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

Acta No. 10 de 2023 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

transmisión viral ni de la variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob que hayan estado asociados al uso de Pin Para IG

Las medidas normales para la prevención de infecciones ocasionadas por el uso de medicamentos elaborados a partir de sangre o plasma humano incluyen la selección de donantes, la selección de donaciones y mezclas de plasma individuales con base en marcadores específicos de infección y la incorporación pasos efectivos durante la elaboración para la inactivación o eliminación de virus. A pesar de estas medidas, cuando se administran medicamentos elaborados a partir de sangre o plasma humano, no se puede descartar totalmente la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos. Lo mismo sucede en el caso de virus desconocidos o emergentes y otros patógenos.

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

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

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

Niños y adolescentes

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

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

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

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

Vacunas de virus atenuados

La administración de la inmunoglobulina puede deteriorar, durante un período de al menos seis semanas y hasta tres meses, la eficacia de las vacunas de virus atenuados como por ejemplo las

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

vacunas contra el sarampión, la rubéola, las paperas y la varicela. Después de la administración de este medicamento debe transcurrir un intervalo de tres meses antes de la vacunación con vacunas de virus vivos atenuados. En el caso de las vacunas contra el sarampión, el deterioro puede persistir por hasta un año. Por lo tanto, los pacientes que reciben la vacuna contra el sarampión deben controlar su estado de anticuerpos.

Prueba sanguínea

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

Interferencia con exámenes de laboratorio

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

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

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

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

Embarazo y lactancia

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

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

Conducción y operación de máquinas

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

Pin Para IG contiene maltosa

Pin Para IG contiene 100 mg de maltosa por ml, un azúcar disacárido, el cual proviene del maíz.

Los pacientes que estén al tanto de tener alergia al maíz deben evitar usar Pin Para IG o ser observados cuidadosamente por signos y síntomas de reacciones de hipersensibilidad agudas.

Reacciones adversas:

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

Acta No. 10 de 2023 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

Aumento en el nivel de creatinina sérica en la sangre y/o falla renal repentina.

Eventos tromboembólicos (formación de coágulos sanguíneos) que pueden causar infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, obstrucción de las venas pulmonares (embolia pulmonar) y trombosis venosa profunda reportados muy raramente.

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

Poco frecuentes (pueden afectar a 1 de 100 personas) Dolor de espalda

Raros (pueden afectar a 1 de 1000 personas) Náuseas

Debilidad generalizada, fatiga, fiebre Dolor muscular Cefalea, somnolencia Frecuencia desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles)

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

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

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Población pediátrica

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

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

Interacciones:

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

Vacunas de virus atenuados

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

Prueba sanguínea

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

Interferencia con exámenes de laboratorio

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

Se pueden presentar hiperproteinemia e incremento en la viscosidad del suero en pacientes que estén recibiendo tratamiento con IGIV. Además, se puede presentar hiponatremia relacionada con productos de IGIV. Clínicamente es supremamente importante distinguir la hiponatremia verdadera de una pseudohiponatremia que esté asociada con la disminución concomitante de osmolalidad

Acta No. 10 de 2023 SEMNNMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

sérica calculada o brecha osmolar elevada, debido a que el tratamiento enfocado en la reducción de suero sin agua en pacientes con pseudohiponatremia puede dar como resultado el agotamiento del volumen, un mayor aumento en la viscosidad sérica y una posible predisposición a eventos tromboembólicos.

Prueba de Glucosa Sanguínea

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

Embarazo y lactancia

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

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

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

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

Acta No. 10 de 2023 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

Poblaciones Especiales:

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

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Dosificación:

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

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

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

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

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

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

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

Inmunodeficiencias secundarias:

Acta No. 10 de 2023 SEMNNMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

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

Púrpura trombocitopénica inmunitaria:

Existen dos pautas de tratamiento alternativas:

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

Síndrome de Guillain Barré:

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

Enfermedad de Kawasaki:

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

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

Dosis de mantenimiento:

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

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

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

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

Neuropatía motora multifocal (NMM):

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

Acta No. 10 de 2023 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

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

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

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

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Población pediátrica: La posología en niños y adolescentes no se diferencia de la de los adultos, dado que la posología correspondiente a cada indicación viene dada por el peso corporal y se ajusta al resultado clínico de las enfermedades mencionadas anteriormente.

Insuficiencia hepática: No se dispone de datos para que sea necesario un ajuste de la dosis.

Insuficiencia renal: No se necesita ajuste de la dosis, a menos que esté clínicamente justificado.

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

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

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

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

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. 2023002536 emitido mediante Acta No. 01 de 2023 numeral 3.2.2 Conjunta Desabastecidos SEMNNIMB-SEM, con el fin de continuar con la aprobación del producto de la referencia con fines de obtención de registro sanitario

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado presenta respuesta al Auto No. 2023002536 de 17 de abril 2023 emitido mediante Acta No. 01 de 2023 numeral 3.2.2 Conjunta Desabastecidos SEMNNIMB-SEM, con el fin de continuar con la aprobación de la evaluación farmacológica con fines de obtención de registro sanitario, para el producto PIN PARA IG, principio activo Inmunoglobulina Humana normal, en las indicaciones: *“Tratamiento de reposición en adultos, niños y adolescentes en: - Síndromes de inmunodeficiencia primaria (IDP) con producción de anticuerpos deteriorada, - Síndromes de inmunodeficiencia secundaria (SIS) en pacientes que han demostrado una deficiencia de anticuerpos específicos (PSAF)* o un nivel sérico*

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

*de <4g/l, -Síndrome de Wiskot-Aldrich, -Niños con SIDA congénita e infecciones graves o recurrentes que no responden al tratamiento antimicrobiano, -Mieloma o leucemia linfocítica crónica severa con hipogammaglobulinemia secundaria e infecciones graves o recurrentes que no responden al tratamiento antimicrobiano, - Después de trasplante de médula ósea. *PSAF=incapacidad de duplicar el título de anticuerpos IgG ante el antígeno de las vacunas neumocócica polisacárida y polipeptídica; Inmunomodulación en adultos, niños y adolescentes en: - Trombocitopenia inmune primaria, en pacientes con riesgo elevado de sufrir hemorragia o en pacientes antes de someterse a cirugía para corregir el recuento de plaquetas, -Síndrome de Guillain Barré, -Enfermedad de Kawasaki, - Polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP) y -Neuropatía motora multifocal (MMN)”.*

Desde el punto de vista de calidad, se observa que el certificado de Buenas Prácticas de Manufactura allegado para el fabricante no avala las actividades de fabricación del ingrediente farmacéutico activo ni del producto terminado. El módulo de calidad carece de evidencia que soporte: la calificación, caracterización y estabilidad del estándar; la compatibilidad del producto terminado con el material del sistema envase-cierre; la estabilidad post aprobación con que se cuente a la fecha considerando que el producto lleva tiempo de comercialización en el país de origen ni la validación de la cadena de frío desde el país del fabricante hasta Colombia. Adicionalmente, las conclusiones del estudio de excursión de temperatura no son consistentes con los resultados allegados.

Como soporte clínico principal de eficacia y seguridad allega un estudio fase II, abierto, aleatorizado, controlado y multicéntrico que evaluó la eficacia y seguridad de la hiperinmunoglobulina (no especifican que sea el producto de la referencia) en el tratamiento de pacientes con neumonía moderada por COVID-19, el cual no tiene relación con las indicaciones aprobadas en Colombia para inmunoglobulina G humana altamente purificada.

Por lo anterior, la Sala recomienda negar el producto de la referencia.

3.5. MODIFICACIÓN DE DOSIFICACIÓN DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

3.5.1 IG VENA 1 g/20 mL

Expediente : 19945794
Radicado : 20231232442
Fecha : 30/08/2023
Interesado : KEDRION S.P.A.

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Composición:

Cada mL contiene 50mg de Inmunoglobulina Humana Normal con inactivación vírica. Proteínas humanas (50 g/l) con un contenido mínimo de Ig G de 95%.

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

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 IgG <4 g/L.
 - Síndrome de Wiskot-Aldrich
 - Niños con SIDA congénita e infecciones graves o recurrentes que no responden al tratamiento antimicrobiano
 - Mieloma o leucemia linfocítica crónica severa con hipogammaglobulinemia secundaria e infecciones graves o recurrentes que no responden al tratamiento antimicrobiano
 - Después de trasplante de médula ósea

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

Inmunomodulación en adultos, niños y adolescentes en:

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

Contraindicaciones: (Del Registro)

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

Acta No. 10 de 2023 SEMNIMB
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 la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de precauciones o advertencias
- Inserto Versión IgVena_PIL_CO_K19_rev01 allegado mediante radicado 20231232442

-Nueva Modificación de dosificación / grupo etario

Ig VENA es para niños y adultos.

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

Posología

La dosis y pauta posológica dependen de la indicación.

Es posible que se deba individualizar la dosis para cada paciente dependiendo de su respuesta clínica.

La dosis basada en el peso corporal puede requerir un ajuste en pacientes con un peso bajo o elevado.

Así pues, en pacientes con sobrepeso, la dosis se debe basar en el peso corporal estándar fisiológico.

Los siguientes regímenes posológicos se pueden usar como referencia:

- Terapia de sustitución en síndromes de inmunodeficiencia primaria:

El régimen posológico debe alcanzar un nivel valle de inmunoglobulina G (IgG) (medido justo antes de la perfusión siguiente) de al menos 6 g/l o dentro del intervalo de referencia normal para la edad de la población. Se requieren de tres a seis meses después del inicio de la terapia para llegar al equilibrio (concentraciones de IgG en estado estacionario). La dosis inicial recomendada es de 0,4- 0,8 g/kg en una sola dosis, seguida de al menos 0,2 g/kg administrados cada tres o cuatro semanas.

La dosis requerida para alcanzar un nivel valle de 6 g/l es del orden de 0,2- 0,8 g/kg/mes. El intervalo de dosificación cuando se ha alcanzado el estado de equilibrio varía de 3 a 4 semanas.

Deberían medirse y evaluarse los niveles mínimos de IgG, junto con la incidencia de las infecciones bacterianas. Para reducir la tasa de infección puede resultar necesario incrementar la dosificación y perseguir niveles mínimos mayores.

- Inmunodeficiencias secundarias:

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

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

- *Púrpura trombocitopénica inmunitaria:*

Existen dos pautas de tratamiento alternativas:

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

El tratamiento se puede repetir si hay una recaída.

- *Síndrome de Guillain Barré:*

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

- *Enfermedad de Kawasaki:*

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

- *Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP)*

Dosis inicial: 2 g/kg divididos a lo largo de entre 2 y 5 días consecutivos.

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

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

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

- *Neuropatía motora multifocal (MMN)*

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

Acta No. 10 de 2023 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

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

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

Las dosis recomendadas se resumen en la siguiente tabla:

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Indicación	Dosis	Frecuencia de inyección
Terapia de sustitución		
Síndromes de inmunodeficiencia primaria	dosis inicial: entre 0,4 y 0,8 g/kg Dosis de mantenimiento: entre 0,2 y 0,8 g/kg	cada 3 - 4 semanas
Inmunodeficiencia secundaria	entre 0,2 y 0,4 g/kg	cada 3 - 4 semanas
Inmunomodulación		
Trombocitopenia inmune primaria	entre 0,8 y 1 g/kg o 0,4 g/kg/día	el 1er día, posiblemente repetidos una vez en el plazo de 3 días. 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 en asociación con ácido acetilsalicílico
Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP)	Dosis inicial: 2 g/kg Dosis de mantenimiento: 1 g/kg	En dosis divididas durante 2-5 días Cada 3 semanas durante 1-2 días
Neuropatía motora multifocal (MMN)	Dosis inicial: 2 g/kg Dosis de mantenimiento: 1 g/kg o 2 g/kg	Durante 2-5 días consecutivos Cada 2-4 semanas o Cada 4-8 semanas durante 2-5 días

Población pediátrica

La posología en niños y adolescentes no se diferencia de la de los adultos, dado que la posología correspondiente a cada indicación viene dada por el peso corporal y se ajusta al resultado clínico de las enfermedades mencionadas anteriormente.

Insuficiencia hepática

No se dispone de datos para que sea necesario un ajuste de la dosis.

Acta No. 10 de 2023 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Insuficiencia renal

No se necesita ajuste de la dosis, a menos que esté clínicamente justificado.

Pacientes de edad avanzada

No se necesita ajuste de la dosis, a menos que esté clínicamente justificado.

Si utiliza más Ig VENA de la que debería.

Si se le administra más Ig VENA de la que debería, una sobrecarga de proteína líquida podría ocurrir y la sangre puede volverse más gruesa (hiperviscosidad); esto podría ocurrir especialmente cuando se trata de pacientes en riesgo, adultos mayores o con insuficiencia cardíaca o renal

“La siguiente información está dirigida únicamente a profesionales médicos o de la salud: Instrucciones para utilización correcta

- *Ig VENA deberá alcanzar la temperatura ambiente o corporal antes de la administración*
- *Antes de administrar la solución deberá inspeccionarla visualmente para determinar la presencia de materia suspendida y cambios en el color. No deberán utilizarse soluciones que sean turbias o que presenten depósitos”*
- *Ig VENA debe administrarse mediante infusión intravenosa a una tasa inicial de 0,46 – 0,92 ml/kg/hora (10-20 gotas por minuto) durante 20 a 30 minutos. Si se tolera bien, la tasa de administración podría aumentarse gradualmente a un máximo de 1,85 ml/kg/hora (40 gotas/minuto)*
- *En pacientes PID que toleran la velocidad de infusión de 0,92 ml/kg/hr, la tasa de administración puede aumentarse gradualmente a 2 ml/kg/hr, 4 ml/kg/hr, hasta un máximo de 6 ml/kg/hr, cada 20-30 minutos y sólo si el paciente tolera la infusión. En general, dosis y velocidades de infusión tienen que ser adaptados individualmente según las necesidades del paciente. En función del peso corporal, la dosis y la aparición de reacciones adversas, el paciente puede no alcanzar el máximo de infusión de velocidad. En caso de reacciones adversas, la infusión debe interrumpirse inmediatamente y debe ser reanudado en la correspondiente velocidad de perfusión para el paciente*

Poblaciones especiales:

En pacientes pediátricos (0-18 años) y ancianos (>64 años), la tasa inicial de administración debe ser de 0,46 - 0,92 ml/kg/hr (10 - 20 gotas por minuto) durante 20 - 30 minutos. Si bien tolerada y considerando paciente condiciones clínicas, la tasa se puede aumentar gradualmente hasta un máximo de 1.8 ml/kg/hr (40 gotas/minuto).

Acta No. 10 de 2023 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

-Nueva Modificación de precauciones o advertencias

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

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

Seguridad viral

Las medidas normales para la prevención de infecciones ocasionadas por el uso de medicamentos elaborados a partir de sangre o plasma humano incluyen la selección de donantes, la selección de donaciones y mezclas de plasma individuales con base en marcadores específicos de infección y la incorporación pasos efectivos durante la elaboración para la inactivación o eliminación de virus. A pesar de estas medidas, cuando se administran medicamentos elaborados a partir de sangre o plasma humano, no se puede descartar totalmente la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos. Lo mismo sucede en el caso de virus desconocidos o emergentes y otros patógenos.

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

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

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

Niños y adolescentes

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

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

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

Embarazo y lactancia

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

El personal médico debe prestar atención a los posibles riesgos y beneficios para cada paciente de manera individual.

Existe riesgo de la caída de la presión arterial, reacción alérgica o shock anafiláctico. En el caso de presentarse debe suspenderse el tratamiento e iniciar tratamiento establecido.

Embarazo:

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

Lactancia:

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

Fertilidad:

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

Conducción y operación de máquinas

Acta No. 10 de 2023 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

Ig VENA contiene maltosa y sodio

Ig VENA contiene 100 mg de maltosa por ml, un azúcar disacárido, el cual proviene del maíz.

Los pacientes que estén al tanto de tener alergia al maíz deben evitar usar Ig VENA o ser observados cuidadosamente por signos y síntomas de reacciones de hipersensibilidad agudas.

Este producto farmacéutico contiene aproximadamente 69 mg de sodio por litro. Para ser tomado en consideración por los pacientes con dieta controlada de sodio.

CONCEPTO: Revisada la información allegada la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante radicado 20231232442 se solicita para medicamento que contiene Inmunoglobulina Humana Normal solución con 50mg/ml (con un contenido mínimo de Ig G de 95%) (IgVena®) modificación de dosificación / grupo etario, precauciones y advertencias y aprobación de inserto Versión IgVena_PIL_CO_K19_rev01.

La modificación se propone para armonizar la información de tres presentaciones disponibles (expedientes: 19945794 IG VENA 1 G / 20 ML; 19945795 IG VENA 2.5 G/50ML; 19945796 IG VENA 5 G / 100 ML). En el apartado dosificación / grupo etario se hace explícito el grupo etario y en advertencias hace referencia al riesgo de sobredosificación.

La Sala recomienda aprobar la solicitud.

- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de precauciones o advertencias
- Inserto Versión IgVena_PIL_CO_K19_rev01 allegado mediante radicado 20231232442

-Nueva Modificación de dosificación / grupo etario

Ig VENA es para niños y adultos.

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

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Posología

La dosis y pauta posológica dependen de la indicación.

Es posible que se deba individualizar la dosis para cada paciente dependiendo de su respuesta clínica.

La dosis basada en el peso corporal puede requerir un ajuste en pacientes con un peso bajo o elevado.

Así pues, en pacientes con sobrepeso, la dosis se debe basar en el peso corporal estándar fisiológico.

Los siguientes regímenes posológicos se pueden usar como referencia:

- Terapia de sustitución en síndromes de inmunodeficiencia primaria:

El régimen posológico debe alcanzar un nivel valle de inmunoglobulina G (IgG) (medido justo antes de la perfusión siguiente) de al menos 6 g/l o dentro del intervalo de referencia normal para la edad de la población. Se requieren de tres a seis meses después del inicio de la terapia para llegar al equilibrio (concentraciones de IgG en estado estacionario). La dosis inicial recomendada es de 0,4- 0,8 g/kg en una sola dosis, seguida de al menos 0,2 g/kg administrados cada tres o cuatro semanas.

La dosis requerida para alcanzar un nivel valle de 6 g/l es del orden de 0,2- 0,8 g/kg/mes. El intervalo de dosificación cuando se ha alcanzado el estado de equilibrio varía de 3 a 4 semanas.

Deberían medirse y evaluarse los niveles mínimos de IgG, junto con la incidencia de las infecciones bacterianas. Para reducir la tasa de infección puede resultar necesario incrementar la dosificación y perseguir niveles mínimos mayores.

- Inmunodeficiencias secundarias:

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

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

- Púrpura trombocitopénica inmunitaria:

Existen dos pautas de tratamiento alternativas:

- 0,8-1g/kg administrado una vez el primer día; esta dosis puede repetirse una vez en el plazo de 3 días

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- 0,4 g/kg administrado diariamente durante 2 a 5 días.
El tratamiento se puede repetir si hay una recaída.

- *Síndrome de Guillain Barré:*

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

- *Enfermedad de Kawasaki:*

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

- *Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP)*

Dosis inicial: 2 g/kg divididos a lo largo de entre 2 y 5 días consecutivos.

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

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

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

- *Neuropatía motora multifocal (MMN)*

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

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

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

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

Las dosis recomendadas se resumen en la siguiente tabla:

Acta No. 10 de 2023 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Indicación	Dosis	Frecuencia de inyección
Terapia de sustitución		
Síndromes de inmunodeficiencia primaria	dosis inicial: entre 0,4 y 0,8 g/kg Dosis de mantenimiento: entre 0,2 y 0,8 g/kg	cada 3 - 4 semanas
Inmunodeficiencia secundaria	entre 0,2 y 0,4 g/kg	cada 3 - 4 semanas
Inmunomodulación		
Trombocitopenia inmune primaria	entre 0,8 y 1 g/kg o 0,4 g/kg/día	el 1er día, posiblemente repetidos una vez en el plazo de 3 días. 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 en asociación con ácido acetilsalicílico
Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP)	Dosis inicial: 2 g/kg Dosis de mantenimiento: 1 g/kg	En dosis divididas durante 2-5 días Cada 3 semanas durante 1-2 días
Neuropatía motora multifocal (MMN)	Dosis inicial: 2 g/kg Dosis de mantenimiento: 1 g/kg o 2 g/kg	Durante 2-5 días consecutivos Cada 2-4 semanas o Cada 4-8 semanas durante 2-5 días

Población pediátrica

La posología en niños y adolescentes no se diferencia de la de los adultos, dado que la posología correspondiente a cada indicación viene dada por el peso corporal y se ajusta al resultado clínico de las enfermedades mencionadas anteriormente.

Insuficiencia hepática

No se dispone de datos para que sea necesario un ajuste de la dosis.

Acta No. 10 de 2023 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Insuficiencia renal

No se necesita ajuste de la dosis, a menos que esté clínicamente justificado.

Pacientes de edad avanzada

No se necesita ajuste de la dosis, a menos que esté clínicamente justificado.

Si utiliza más Ig VENA de la que debería.

Si se le administra más Ig VENA de la que debería, una sobrecarga de proteína líquida podría ocurrir y la sangre puede volverse más gruesa (hiperviscosidad); esto podría ocurrir especialmente cuando se trata de pacientes en riesgo, adultos mayores o con insuficiencia cardíaca o renal

La siguiente información está dirigida únicamente a profesionales médicos o de la salud: Instrucciones para utilización correcta

- *Ig VENA deberá alcanzar la temperatura ambiente o corporal antes de la administración*
- *Antes de administrar la solución deberá inspeccionarla visualmente para determinar la presencia de materia suspendida y cambios en el color. No deberán utilizarse soluciones que sean turbias o que presenten depósitos*
- *Ig VENA debe administrarse mediante infusión intravenosa a una tasa inicial de 0,46 – 0,92 ml/kg/hora (10-20 gotas por minuto) durante 20 a 30 minutos. Si se tolera bien, la tasa de administración podría aumentarse gradualmente a un máximo de 1,85 ml/kg/hora (40 gotas/minuto)*
- *En pacientes PID que toleran la velocidad de infusión de 0,92 ml/kg/hr, la tasa de administración puede aumentarse gradualmente a 2 ml/kg/hr, 4 ml/kg/hr, hasta un máximo de 6 ml/kg/hr, cada 20-30 minutos y sólo si el paciente tolera la infusión.*

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

Poblaciones especiales:

En pacientes pediátricos (0-18 años) y ancianos (>64 años), la tasa inicial de administración debe ser de 0,46 - 0,92 ml/kg/hr (10 - 20 gotas por minuto) durante 20 - 30 minutos. Si bien tolerada y considerando paciente condiciones clínicas, la tasa se puede aumentar gradualmente hasta un máximo de 1.8 ml/kg/hr (40 gotas/minuto).

Acta No. 10 de 2023 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

-Nueva Modificación de precauciones o advertencias

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

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

Seguridad viral

Las medidas normales para la prevención de infecciones ocasionadas por el uso de medicamentos elaborados a partir de sangre o plasma humano incluyen la selección de donantes, la selección de donaciones y mezclas de plasma individuales con base en marcadores específicos de infección y la incorporación pasos efectivos durante la elaboración para la inactivación o eliminación de virus. A pesar de estas medidas, cuando se administran medicamentos elaborados a partir de sangre o plasma humano, no se puede descartar totalmente la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos. Lo mismo sucede en el caso de virus desconocidos o emergentes y otros patógenos.

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

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

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

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Niños y adolescentes

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

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

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

Embarazo y lactancia

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

El personal médico debe prestar atención a los posibles riesgos y beneficios para cada paciente de manera individual.

Existe riesgo de la caída de la presión arterial, reacción alérgica o shock anafiláctico. En el caso de presentarse debe suspenderse el tratamiento e iniciar tratamiento establecido.

Embarazo:

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

Lactancia:

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

Fertilidad:

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

Acta No. 10 de 2023 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Conducción y operación de máquinas

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

Ig VENA contiene maltosa y sodio

Ig VENA contiene 100 mg de maltosa por ml, un azúcar disacárido, el cual proviene del maíz.

Los pacientes que estén al tanto de tener alergia al maíz deben evitar usar Ig VENA o ser observados cuidadosamente por signos y síntomas de reacciones de hipersensibilidad agudas.

Este producto farmacéutico contiene aproximadamente 69 mg de sodio por litro. Para ser tomado en consideración por los pacientes con dieta controlada de sodio.

3.5.2 PENTAGLOBIN®

Expediente : 43789
Radicado : 20221066644 / 20231293545
Fecha : 20/11/2023
Interesado : KEDRION S.P.A.

Composición:

Cada mL de solución inyectable contiene 50 mg de Proteínas de plasma humano de las cuales inmunoglobulinas son al menos 95% (inmunoglobulina G (IGG) 38 mg, inmunoglobulina M (IGM) 6 mg, inmunoglobulina A (IGA) 6 mg)

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Sustitución de inmunoglobulinas en pacientes inmunodeficientes.

Terapia coadyuvante en infecciones bacterianas severas asociadas a antibioticoterapia, en adultos, niños y neonatos

Contraindicaciones: (Del Registro)

Acta No. 10 de 2023 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Hipersensibilidad a los componentes. Debe evitarse su administración durante el embarazo y la lactancia a menos que sea esencial hacerlo. No aplicar vacunas de virus vivos hasta después de tres meses de administrada la inmunoglobulina.

Intolerancia a las Inmunoglobulinas humanas, especialmente en casos aislados de deficiencia de IgA, cuando el paciente tenga anticuerpos contra IgA.

Respuesta a auto:

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2023008163 emitido mediante Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB, numeral 3.5.1., con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Inserto Versión versión 04/2022, allegado mediante radicado 20231293545
- IPP Versión versión 04/2022, allegado mediante radicado 20231293545

CONCEPTO: Revisada la información allegada la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante radicados 20221066644 / 20231293545 se presenta respuesta al Auto No. 2023008163 emitido mediante Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB, numeral 3.5.1., en el cual la Sala recomienda las indicaciones: “Tratamiento de reposición en adultos, niños y adolescentes en: 1) Síndromes de inmunodeficiencia primaria (IDP) con producción de anticuerpos deteriorada. 2) Síndromes de inmunodeficiencia secundaria (SIS) en pacientes que sufren infecciones graves o recurrentes, que no responden al tratamiento antimicrobiano y que han demostrado una deficiencia de anticuerpos específicos (PSAF)* o un nivel sérico de IgG <4 g/l. (*PSAF=incapacidad de duplicar el título de anticuerpos IgG ante el antígeno de las vacunas neumocócica polisacárida y polipeptídica)”.

En la respuesta al Auto, el interesado manifiesta que no considera adecuado acogerse a las indicaciones recomendadas por la Sala, dado que son para inmunoglobulina humana G (IgG) con más de 99% de pureza y que el medicamento de la referencia es un preparado de inmunoglobulinas polivalente que contiene 76% de IgG, 12% de IgM y 12% de IgA y para justificar las indicaciones hace referencia a diferencias en la actividad inmunológica de las inmunoglobulinas M y A con respecto a la G; lo que hace que las indicaciones sean “ligeramente diferentes”, sugiere que la inmunoglobulina polivalente permite restaurar los bajos niveles anormales de las tres inmunoglobulina (G, M y A), así mismo informa que el régimen de tratamiento es diferente, argumentos que la Sala considera adecuados para no aceptar las indicaciones propuestas por la Sala en la referida Acta 14 de 2022.

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Como soporte clínico para las indicaciones solicitadas: “Sustitución de inmunoglobulinas en pacientes inmunodeficientes y Terapia coadyuvante en infecciones bacterianas severas asociadas a antibioticoterapia, en adultos, niños y neonatos” el interesado informa que se realizaron un total de 29 ensayos clínicos con Pentaglobina: 5 ensayos clínicos de fase I con voluntarios sanos y 24 ensayos clínicos con pacientes (16 ensayos clínicos de fase II, 3 ensayos clínicos de fase III, 3 ensayos clínicos de fase IV, 2 estudios piloto).

Como el propio interesado manifiesta “Los estudios de eficacia clínica con Pentaglobina como terapia adyuvante de infecciones bacterianas graves adicionales a la terapia con antibióticos han arrojado resultados contradictorios debido a la variabilidad en el diseño de los estudios y al grupo heterogéneo de participantes”, y “La evidencia de la eficacia de la pentaglobina se basa en las consideraciones fisiopatológicas mencionadas anteriormente y también está respaldada por una serie de estudios más pequeños que incluyen ensayos más nuevos en recién nacidos con muy bajo peso al nacer”.

Adicionalmente señala que “La evidencia esencial de la eficacia de las inmunoglobulinas en el tratamiento de la sepsis y el shock séptico se presenta en el metanálisis publicado en la Biblioteca Cochrane en 2013 (Alejandria, Lansang et al. 2013). El objetivo del metanálisis fue estimar los efectos de la inmunoglobulina intravenosa (IgIV) como terapia complementaria en pacientes con sepsis bacteriana o shock séptico sobre la mortalidad, las tasas de fracaso bacteriológico y la duración de la estancia hospitalaria”, en la que los autores concluyen: “La IVIG policlonal redujo la mortalidad entre los adultos con sepsis, pero este beneficio no se observó en ensayos con bajo riesgo de sesgo. Entre los recién nacidos con sepsis, hay evidencia suficiente de que la IVIG policlonal estándar, como terapia complementaria, no reduce la mortalidad según la inclusión del gran ensayo de IVIG policlonal en recién nacidos. Para la IgIV enriquecida con Ig-M, los ensayos en recién nacidos y adultos fueron pequeños y la totalidad de la evidencia aún es insuficiente para respaldar una conclusión sólida de beneficio. La terapia complementaria con IVIG monoclonales sigue siendo experimental”.

Por lo anterior, la Sala considera que la información allegada es insuficiente para soportar la indicación “Terapia coadyuvante en infecciones bacterianas severas asociadas a antibioticoterapia, en adultos, niños y neonatos”, pues se basa en consideraciones fisiopatológicas y estudios con limitaciones metodológicas que no permiten conclusiones sólidas sobre eficacia en esta indicación, el uso de inmunoglobulinas como coadyuvantes en el tratamiento de sepsis es un uso que aún es experimental que requiere el desarrollo de estudios clínicos adicionales, tal como se manifiesta en varias de las referencias allegadas por el interesado y el actual desarrollo de estudios como NCT03494959 “Pentaglobin in CRE and PA Neutropenic

Acta No. 10 de 2023 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Infections (PENTALLO)) y NCT03334006 (Prospective, Randomized Trial of Personalized Medicine With Pentaglobin® After Surgical Infectious Source Control in Patients With Peritonitis (the PEPPER Trial).

Para la indicación “Sustitución de inmunoglobulinas en pacientes inmunodeficientes” el interesado manifiesta que algunos pacientes con inmunodeficiencia primaria o secundaria pueden cursar simultáneamente con déficit tanto de IgG como IgM e IgA y no tener adecuada respuesta al tratamiento con IgG y afirma que “... Pentaglobin se puede utilizar para sustituir las tres clases de inmunoglobulinas (IgM, IgA e IgG) para la profilaxis de infecciones en pacientes inmunodeprimidos con deficiencia de anticuerpos, en particular en pacientes con infecciones recurrentes que no responden adecuadamente a la terapia con IgG estándar” y que “... si el tratamiento con IGIV estándar (que contienen sólo IgG) no es suficiente para evitar infecciones recurrentes y otras complicaciones infecciosas a largo plazo en estos pacientes, la terapia de reemplazo con Pentaglobin es una opción terapéutica para sustituir las tres clases de inmunoglobulinas y, por lo tanto, puede reducir la incidencia de tales síntomas”.

Con base en lo anterior la Sala recomienda que la indicación para Pentaglobin sea “Sustitución de inmunoglobulinas en pacientes inmunodeficientes en quienes ha fracasado tratamiento con IgG estándar”.

Nueva dosificación / grupo etario:

Posología y método de administración

Posología

La dosificación depende del estatus inmune del paciente y la severidad de la enfermedad. Las siguientes sugerencias de dosificación pueden utilizarse como referencia:

a) Sustitución de inmunoglobulinas en pacientes inmunodeficientes en quienes ha fracasado tratamiento con IgG estándar:

3 - 5 ml (0.15 - 0.25 g)/kg de peso corporal. Repetición a intervalos semanales, si es necesario.

Pentaglobin debería infundirse de manera intravenosa a las siguientes tasas:

En neonatos e infantes: 1.7 ml/kg de peso corporal/hora mediante bomba de infusión
En niños y adultos: 0.4 ml/kg de peso corporal/hora

Acta No. 10 de 2023 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

De forma alternativa: Los primeros 100 ml a 0.4 ml/kg de peso corporal/hora luego 0.2 ml/kg de peso corporal/hora continuamente hasta que se alcancen 15 ml/kg de peso corporal dentro de las siguientes 72 horas

<u>Ejemplos:</u>				
	Peso corporal	Dosis total, día 1	Tasa de infusión	Duración de la infusión
Neonato	3 kg	15 ml	5 ml/h	3 h
Niño	20 kg	100 ml	8 ml/h	12.5 h
Adulto	70 kg	350 ml	28 ml/h De forma alternativa: 28 ml/h 14 ml/h	12.5 h 3.5 h inicialmente, luego durante 68 h de forma continua

Deterioro hepático

No hay evidencia de que se requiera un ajuste de dosis a menos que se justifique clínicamente.

Deterioro renal

Ningún ajuste de dosis a menos que se justifique clínicamente.

Ancianos

Ningún ajuste de dosis a menos que se justifique clínicamente.

Método de administración Uso intravenoso.

Pentaglobin debería llevar e a temperatura ambiente o corporal antes de su uso.

Nuevas precauciones y advertencias

Trazabilidad

Con el fin de mejorar la trazabilidad de medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del producto administrado deberían registrarse claramente.

Precauciones de uso

Complica potenciales pueden frecuentemente evitarse garantizando que los pacientes:

No sean sensibles a la inmunoglobulina humana normal administrando inicialmente el producto de forma lenta (0.4 ml/kg de peso corporal/hora).

Se monitoreen cuidadosamente en busca de cualquier síntoma durante todo el período de infusión.

En particular, pacientes no expuestos previamente a inmunoglobulina humana normal, pacientes que cambiaron de un producto IVIg alternativo o cuando se ha presentado un intervalo largo desde la infusión previa, deberían monitorearse en el hospital durante la primera infusión y durante la primera hora después de la primera infusión, con el fin de detectar potenciales signos adversos. Todos los otros pacientes deberían ser observados durante por lo menos 20 minutos después de la administración.

En todos los pacientes, la administración de IVIg requiere

- Hidratación adecuada previa al inicio de la infusión de IVIg,
- Monitoreo de salida de orina,
- Monitoreo de niveles séricos de creatinina,
- Evitar el uso concomitante de diuréticos de asa.

En caso de reacción adversa, se debe bien sea reducir la tasa de administración o detener la infusión. El tratamiento requerido depende de la naturaleza y severidad de la reacción adversa.

Reacción a la infusión

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

Y la información de seguridad se encuentra aprobada en el Acta No. 14 de 2022 SEMNNIMB, numeral 3.5.1.

El inserto y la IPP deben ajustarse al presente concepto

3.6. MODIFICACIONES POR CAMBIOS NORMATIVOS EN MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

3.6.1 GAMMARAAS 5%

Expediente : 19963035
Radicado : 20231135781
Fecha : 24/05/2023
Interesado : LABORATORIOS DELTA S.A.S

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Composición:

Cada vial de 100 mL contiene: 5 g de inmunoglobulina humana

Forma farmacéutica: Solución Inyectable**Indicaciones:**

Terapia de reemplazo: inmunodeficiencia primaria humoral
Inmunodeficiencia secundaria trasplante alogénico de médula ósea
Inmunomodulación púrpura trombocitopénica idiopática
Síndrome de Guillan Barré
Enfermedad de Kawasaki

Contraindicaciones:

Pacientes con antecedentes de respuestas anafilácticas o de hipersensibilidad severa a la inmunoglobulina (humana).
Pacientes con deficiencia de IgA ($< 0,05\text{g/l}$).
Intolerancia a inmunoglobulinas humanas especialmente en pacientes con anticuerpos anti IgA

Precauciones y advertencias:

En raras ocasiones, la inmunoglobulina normal humana puede inducir una reacción anafiláctica acompañada de una disminución de la presión sanguínea, incluso en pacientes que anteriormente hayan tolerado el tratamiento con inmunoglobulina normal humana.

Los pacientes con anticuerpos a IgA o con deficiencias de IgA que formen parte de una enfermedad de inmunodeficiencia primaria subyacente para la cual se indique el tratamiento con IGIV pueden estar en mayor riesgo de desarrollar una reacción anafiláctica.

Debido a que se elabora a partir de plasma humano, su uso puede implicar el riesgo de transmisión de agentes infecciosos, tales como virus, el agente de la variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob y, teóricamente, el agente de la enfermedad clásica- de Creutzfeldt-Jakob.

Lo mismo sucede en el caso de virus desconocidos o emergentes y otros patógenos.

No se han confirmado casos de transmisión viral ni de la variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob que hayan estado asociados al uso de inmunoglobulina humana.

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

Acta No. 10 de 2023 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

A pesar de estas medidas, cuando se administran medicamentos elaborados a partir de sangre o plasma humano, no se puede descartar totalmente la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos.

Lo mismo sucede en el caso de virus desconocidos o emergentes y otros patógenos. Se considera que las medidas que se han tomado son efectivas contra virus encapsulados como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis b (VHB) y el virus de la hepatitis C (VHC) así como contra los virus no encapsulados de la hepatitis a (VHA) y el parvovirus b19.

Se cuenta con experiencia clínica reconfortante con respecto a la ausencia de transmisión de hepatitis a o del parvovirus b19 a través de las inmunoglobulinas.

Además, se asume que el contenido de anticuerpos realiza un aporte significativo a la seguridad viral.

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

Interacciones:

Se debe administrar por vía intravenosa separada, no debe administrarse con otros medicamentos.

Vacunas con virus vivos atenuados:

La administración de inmunoglobulina puede disminuir durante un periodo de como mínimo 6 semanas hasta 3 meses la eficacia de vacunas con virus vivos atenuados tales como: sarampión, rubéola, paperas y varicela.

Después de la administración de este producto, se debe dejar transcurrir un periodo de 3 meses antes de administrar vacunas de virus vivos atenuados.

En el caso del sarampión, esta disminución puede persistir hasta 1 año. Por lo tanto, se deben controlar los niveles de anticuerpos en pacientes que vayan a recibir la vacuna del sarampión.

Interferencias con pruebas serológicas:

Tras la inyección de inmunoglobulinas pueden aparecer falsos resultados positivos en pruebas serológicas, debido al incremento transitorio de varios anticuerpos transmitidos pasivamente a la sangre del paciente.

Acta No. 10 de 2023 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

La transmisión pasiva de anticuerpos frente a antígenos eritrocitarios, como A, B, D puede interferir con algunas pruebas serológicas para los anticuerpos de glóbulos rojos (ej. test de Coombs), recuento de reticulocitos y haptoglobina.

Reacciones adversas:

En general la incidencia de reacciones adversas es rara.

Los síntomas reportados incluyen dolor de cabeza, palpitación y náuseas.

Estas reacciones a menudo se relacionan con la tasa de infusión y las diferencias individuales. Las reacciones a menudo son leves y ocurren una hora después de la infusión, de modo que se recomienda se monitoreen periódicamente las condiciones generales y signos vitales del paciente durante el curso de la infusión; la infusión debe reducirse o suspenderse si es necesario.

Los pacientes por lo general pueden recuperarse por sí mismos sin tratamientos específicos. Pocos pacientes pueden tener las reacciones adversas indicadas después de la infusión y por lo general también pueden recuperarse por sí mismos en 24 horas.

Vía de administración: Infusión Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Dosis y grupo de edad

La dosis de Gammaraas debe ser prescrita por el médico. La dosis recomendada es:

- Inmunodeficiencia primaria: primera dosis 400mg/Kg (peso corporal), dosis de mantenimiento: 200 – 400 mg/Kg (peso corporal, el intervalo de tiempo de la administración depende de la condición del paciente y el nivel de IgG sérico, se recomienda una vez al mes).
- Púrpura trombocitopenia idiopática (ITP): 400mg /Kg (peso corporal) como una sola infusión, el intervalo de tiempo de la administración depende de la condición del paciente y el recuento plaquetario, se recomienda una vez por semana.
- Infecciones Severas: 200 – 400 mg / Kg (peso corporal) / día por 2 a 3 días.
- Síndrome de Kawasaki: en 10 días del curso del síndrome de Kawasaki, 2.0 g/Kg (peso corporal) que se pueden administrar como una sola infusión.
- Inmunodeficiencia secundaria: La misma está condicionada por la pérdida excesiva de anticuerpos, pérdida de células del sistema inmune (efectos tóxicos por terapia, etc.), infecciones del sistema inmune y otras. Los criterios de laboratorio serían: menos de 400 mg/dl de Igs o IgG por debajo de 200 mg/dl, ausencia o bajos niveles de anticuerpos

Acta No. 10 de 2023 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

naturales, ausencia o pobre respuesta a antígenos frecuentes como tétanos y candidina, falta de respuesta de anticuerpos a microorganismos infectantes.

- **Trasplante alogénico de médula ósea:** Se usa para prevenir la sepsis, principalmente las complicaciones de infección por citomegalovirus (CMV) a una dosis de 500 mg/kg/dosis semanal por 90 días y después mensualmente por 1 año, con disminución evidente de septicemia, neumonía intersticial, GVHD, enfermedad fatal por CMV. La eficacia de la IgIV está demostrada en el alotransplante pero no en el autotransplante. En la sepsis por CMV establecida suele ser más eficaz la combinación de Ganciclovir más IGIV, que cualquiera de ellas solas.

- **Síndrome de Guillain Barre:** En los primeros estadios dosis de 2 g/kg/ 2 días o 0,4 g/kg/ 5 días, se puede asociar el uso de la metilprednisolona intravenosa en casos de no respuesta.

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 del Registro Sanitario para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto Versión 02 allegado mediante radicado 20231135781

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita evaluación farmacológica con fines de renovación de registro sanitario y aprobación de información de inserto/IPP (Resumen de las características del producto) versión 02 de julio 2022 allegado mediante radicado 20231135781, para el producto GAMMARAAS 5%, principio activo inmunoglobulina humana, en las indicaciones: *“Terapia de reemplazo: inmunodeficiencia primaria humoral, Inmunodeficiencia secundaria, trasplante alogénico de médula ósea; Inmunomodulación: púrpura trombocitopénica idiopática, síndrome de Guillain Barré y enfermedad de Kawasaki”*.

La Sala encuentra que la información propuesta por el interesado se ajusta a lo aprobado para el medicamento y recomienda dar respuesta a los asuntos de calidad que serán detallados en el Acto administrativo.

La Sala considera que la información del formato de presentación y la IPP en los apartados correspondientes debe ser idéntica, y en este sentido recomienda al

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

interesado que en el formato de presentación en la respuesta al auto incluya la siguiente información:

Precauciones y advertencias

Precauciones especiales: se han reportado eventos trombóticos y tromboembólicos relacionados con el tratamiento con IGIV, incluidos los siguientes:

- Infarto al miocardio.
- Accidente cardiovascular.
- Trombosis venosa profunda.
- Embolia pulmonar.

Entre los pacientes con mayor riesgo de desarrollar eventos tromboembólicos se encuentran los pacientes que presenten:

- Antecedentes de aterosclerosis.
- Múltiples factores de riesgo cardiovascular.
- Edad avanzada.
- Disminución en el gasto cardíaco.
- Hiperviscosidad presunta o confirmada, por ej. Deshidratación o paraproteínas.
- Trastornos de hipercoagulación, períodos prolongados de inmovilización.
- Obesidad.
- Diabetes mellitus.
- Trastorno trombofílico adquirido o congénito.
- Antecedentes de enfermedad vascular.
- Antecedentes de eventos trombóticos o tromboembólicos.
- Estrógenos. Se han reportado casos de reacciones renales adversas severas en pacientes en tratamiento con IGIV, especialmente con productos que contienen sacarosa estas reacciones incluyen las siguientes:
 - Necrosis tubular aguda.
 - Nefropatía tubular proximal.
 - Nefrosis osmótica. Entre los factores que incrementan el riesgo de complicaciones renales se cuentan los siguientes:
 - Insuficiencia renal pre• existente.
 - Diabetes mellitus,
 - Hipovolemia,
 - Medicamentos nefrotóxicos concomitantes.
 - Pacientes mayores de 65 años.
 - Sepsia.
 - Paraproteinemia.

Se han presentado informes de casos de edema pulmonar no cardiogénico (lesión pulmonar aguda relacionada con transfusión) en pacientes a los que se ha administrado IGIV.

Acta No. 10 de 2023 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Se ha presentado un informe de un caso de síndrome de meningitis aséptica (SMA), el cual se presentó con relación al tratamiento con IGIV. La suspensión del tratamiento con IGIV dio como resultado la remisión del SMA durante el transcurso de varios días sin que se presentaran secuelas. El síndrome normalmente inicia dentro de varias horas hasta 2 días después del tratamiento con IGIV. A menudo los estudios de líquido cefalorraquídeo arrojan resultados positivos indicando pleocitosis hasta en varios miles de células por mm³, predominantemente a partir de la serie granulocítica, así como elevados niveles de proteína de hasta varios cientos de mg/dl. El síndrome de meningitis aséptica se puede presentar con mayor frecuencia cuando está asociado al tratamiento con IGIV a altas dosis (2 g/kg). Se puede desarrollar anemia hemolítica después del tratamiento con IGIV. Los productos de IGIV pueden contener anticuerpos a grupos sanguíneos que pueden actuar como hemolisinas e inducir el recubrimiento in vivo de glóbulos rojos con inmunoglobulina, ocasionando una reacción antiglobulínica directa positiva y, en raras ocasiones, hemólisis. La mayoría de las reacciones adversas están relacionadas con la velocidad de infusión. El paciente requiere monitoreo continuo, y vigilancia de los signos y síntomas durante y después de la perfusión. Se debe realizar una prueba de sensibilidad (con 0,5 ml/kg de peso corporal/h) y observar al paciente durante y después de la administración de la prueba. El paciente debe encontrarse adecuadamente hidratado previo al tratamiento. Antes y durante debe monitorizarse el gasto urinario, creatinina sérica, signos y síntomas de trombosis. En caso de evidenciarse reacciones adversas debe disminuirse velocidad de infusión o suspender tratamiento. Se debe evitar el uso concomitante con diuréticos de asa. En los pacientes con diabetes mellitus se requerirá una dilución mayor o incluso el uso de dextrosa al 5 %. Embarazo y lactancia: no se cuenta con información suficiente en mujeres en embarazo o en madres lactantes. Se ha comprobado que los productos de IGIV administrados a las madres atraviesan la placenta, en mayor grado durante las últimas doce semanas de gestación. El personal médico debe prestar atención a los posibles riesgos y beneficios para cada paciente de manera individual. Existe riesgo de la caída de la presión arterial, reacción alérgica o shock anafiláctico. En el caso de presentarse debe suspenderse el tratamiento e iniciar tratamiento establecido. Población pediátrica. No existen riesgos pediátricos específicos relacionados con ninguno de los anteriores efectos adversos. Los pacientes pediátricos pueden ser más susceptibles a la sobrecarga de volumen. Interferencia con exámenes de laboratorio: después de la infusión de inmunoglobulina, el aumento transitorio de los diferentes anticuerpos transferidos pasivamente a la sangre del paciente puede ocasionar resultados positivos engañosos en exámenes serológicos, por ej. Hepatitis a, hepatitis b, sarampión y varicela. La transmisión pasiva de anticuerpos a antígenos eritrocíticos, por ej. a, b, d, puede interferir con algunos exámenes serológicos para la determinación de anticuerpos de glóbulos rojos, como por ej. El test de antiglobulina (test de coombs). Se pueden presentar

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

hiperproteinemia e incremento en la viscosidad del suero en pacientes que estén recibiendo tratamiento con IGIV. Además, se puede presentar hiponatremia relacionada con productos de IGIV. Clínicamente es supremamente importante distinguir la hiponatremia verdadera de una pseudohiponatremia que esté asociada con la disminución concomitante de osmolalidad sérica calculada o brecha osmolar elevada, debido a que el tratamiento enfocado en la reducción de suero sin agua en pacientes con pseudohiponatremia puede dar como resultado el agotamiento del volumen, un mayor aumento en la viscosidad sérica y una posible predisposición a eventos tromboembólicos. Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción la presencia de anticuerpos en las preparaciones de inmunoglobulina puede interferir con las respuestas de los pacientes a vacunas vivas como las vacunas contra sarampión, paperas, rubéola y varicela. Efectos en la capacidad de conducir un vehículo y manejar máquinas en la actualidad no se cuenta con información sobre los efectos de la administración de inmunoglobulina humana iv en la capacidad de conducir o manejar automóviles o maquinaria pesada.

Reacciones adversas

1. Datos de ensayos clínicos en el extranjero

Las siguientes reacciones adversas comunes se observaron en más del 5% de los sujetos del ensayo clínico después de usar el mismo tipo de productos autorizados en el extranjero: dolor de cabeza, escalofríos, fiebre, dolor, fatiga, dolor de espalda, náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea, infusión reacción en el sitio, erupción cutánea, prurito, urticaria, hipertensión, hipotensión, taquicardia, etc.

2. Vigilancia posterior a la comercialización en China

Se han detectado las siguientes reacciones/eventos adversos en este producto y en el mismo tipo de productos autorizados en China. Estas reacciones/eventos adversos se deben a informes espontáneos, las frecuencias de ocurrencia no se pueden evaluar con precisión debido a la base de población total indeterminada:

- (1) Daño sistémico: escalofríos, hiperpirexia, dolor torácico, malestar, palidez, fatiga, edema periorbitario, edema, dolor corporal, etc.
- (2) Daño a la piel y sus accesorios: maculopápula, erupción eritematosa, reacción cutánea localizada, epidermólisis, lesiones eritematosas múltiples, dermatitis (como dermatitis ampollosa), aumento de la sudoración, etc.
- (3) Infección y disfunción inmunitaria: anafilaxia, reacciones alérgicas, reacción relacionada con la infusión, shock anafiláctico, etc.
- (4) Daño al sistema cardiovascular: cianosis, palpitaciones, hipertensión, arritmia, etc.
- (5) Daño al sistema nervioso: mareos, coma, pérdida del conocimiento, temblor, contracción muscular involuntaria, hipoestesia, etc.

Acta No. 10 de 2023 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

(6) Daño al sistema respiratorio: disnea, taquipnea, apnea, jadeo, edema laríngeo, insuficiencia respiratoria, lesión pulmonar aguda relacionada con transfusiones, hipoxemia, etc.

(7) Lesión vascular, sangrado y disfunción de la coagulación: enrojecimiento, flebitis, etc.

(8) Trastorno mental: agitación, psicosis, letargo, etc.

(9) Daño al sistema sanguíneo: leucopenia, neutropenia, granulocitopenia, etc.

3. Vigilancia posterior a la comercialización en el exterior

También se detectaron las siguientes reacciones/eventos adversos en productos del mismo tipo que están autorizados en el extranjero. Estas reacciones/eventos adversos se deben a informes espontáneos, las frecuencias de ocurrencia no se pueden evaluar con precisión debido a la base de población total indeterminada:

(1) Daños en la piel y sus accesorios: síndrome de Stevens - Johnson, etc.

(2) Daño al sistema nervioso: convulsiones, meningitis aséptica, etc.

(3) Daño al sistema respiratorio: síndrome de dificultad respiratoria aguda, edema pulmonar, broncoespasmo, etc.

(4) Lesión vascular, sangrado y disfunción de la coagulación: trombosis, etc.

(5) Daño al sistema sanguíneo: aumento de la viscosidad del plasma, reacción hemolítica, etc.

(6) Daño al sistema urinario: daño a la función renal.

Esta nota es para referencia de médicos, farmacéuticos y pacientes.

Dosificación y Grupo etario

GAMMARAAS® debe administrarse por vía intravenosa o infundirse después de diluirlo 1 o 2 veces con una inyección de glucosa al 5 %. Para la perfusión de **GAMMARAAS**, la velocidad inicial debe ser de 1,0 ml/minuto (aproximadamente 20 gotas/minuto). Si se tolera bien durante los primeros 15 minutos, la velocidad de infusión puede aumentarse gradualmente hasta una velocidad máxima de 3,0 ml/min (aproximadamente 60 gotas/min).

Embarazo, lactancia, fertilidad y Efectos sobre la conducción de vehículos / maquinarias

Embarazo:

La seguridad de este medicamento durante el embarazo no se ha establecido en ensayos Clínicos controlados y, por tanto, debe administrarse con precaución en mujeres embarazadas y madres en periodo de lactancia. Se ha demostrado que los productos con IgIV atraviesan la placenta, de manera más intensa durante el tercer trimestre. La experiencia clínica con inmunoglobulinas indica que no es de esperar efectos perjudiciales durante el embarazo, en el feto o en el recién nacido.

Acta No. 10 de 2023 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Lactancia:

Las inmunoglobulinas se excretan en la leche materna y pueden contribuir a proteger al neonato frente a patógenos que acceden al organismo a través de las mucosas.

Fertilidad:

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

Efectos sobre la conducción de vehículos / maquinarias:

No se han descrito

3.6.2 INTRATECT® X 50 mL

Expediente : 19972381
Radicado : 20231213971
Fecha : 11/08/2023
Interesado : BIOTEST PHARMA GMBH

Composición:

Cada ampolla por 50 mL contiene 2,5 g de proteínas de plasma humano que contiene no menos de 96% de inmunoglobulinas (contenido de inmunoglobulina a menor o igual a 900 mcg/mL, distribución de la subclase IGG: IGG1 aprox. 57%, IGG2 aprox. 37%, IGG3 aprox. 3%, IGG4 aprox. 3%)

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:

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

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

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

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

Acta No. 10 de 2023 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

Contraindicaciones:

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

Precauciones y advertencias:

Rastreabilidad:

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

Precauciones de uso:

Complicaciones potenciales pueden frecuentemente evitarse garantizando que los pacientes:

- No sean sensibles a la inmunoglobulina humana normal inyectando inicialmente el producto de forma lenta (1.4 ml/kg/h correspondiente a 0.023 ml/kg/min),
- Se monitoreen cuidadosamente en busca de cualquier síntoma durante todo el período de infusión. En particular, pacientes no expuestos previamente a inmunoglobulina humana normal, pacientes que cambiaron de un producto IVIg alternativo o cuando se ha presentado un intervalo largo desde la infusión previa, deberían monitorearse en el hospital durante la primera infusión y durante la primera hora después de la primera infusión, con el fin de detectar potenciales signos adversos. Todos los otros pacientes deberían ser observados durante por lo menos 20 minutos después de la administración.

En todos los pacientes, la administración de IVIg requiere:

- Hidratación adecuada previa al inicio de la infusión de IVIg
- Monitoreo de salida de orina
- Monitoreo de niveles séricos de creatinina
- Evitar el uso concomitante de diuréticos de asa

En caso de reacción adversa, se debe bien sea reducir la tasa de administración o detener la infusión. El tratamiento requerido depende de la naturaleza y severidad de la reacción adversa.

Acta No. 10 de 2023 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Reacción a la infusión:

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

Reacciones adversas pueden ocurrir de forma más frecuente:

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

Hipersensibilidad:

Las reacciones de hipersensibilidad son raras.

Se puede desarrollar anafilaxis en pacientes

- con IgA no detectable quienes presentan anticuerpos anti IgA
- quienes han tolerado tratamiento previo con inmunoglobulina humana normal

En caso de shock, debería implementarse el tratamiento médico estándar para shock.

Tromboembolia:

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

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

Insuficiencia renal aguda:

Casos de insuficiencia renal aguda se han reportado en pacientes que reciben terapia con IVIg.

Acta No. 10 de 2023 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

En la mayoría de los casos, se han identificado factores de riesgo, tales como insuficiencia renal preexistente, diabetes mellitus, hipovolemia, sobrepeso, medicamentos nefrotóxicos concomitantes o edad superior a 65 años.

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

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

Síndrome de meningitis aséptica (AMS):

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

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

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

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

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

Anemia hemolítica:

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

con IVIg debido a aumento en secuestro de eritrocitos (RBC). Los receptores de IVIg deberían monitorearse en busca de signos y síntomas clínicos de hemólisis.

Neutropenia / Leucopenia:

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

Daño pulmonar agudo relacionado con la transfusión (TRALI):

En pacientes que reciben IVIg, se han presentado algunos informes de edema pulmonar agudo no cardiogénico [Daño pulmonar agudo relacionado con la transfusión (TRALI)]. TRALI se caracteriza por hipoxia severa, disnea, taquipnea, cianosis, fiebre e hipotensión. Los síntomas de TRALI se desarrollan típicamente durante una transfusión o dentro de las siguientes 6 horas, frecuentemente dentro de las siguientes 1 - 2 horas.

Por lo tanto, los receptores de IVIg deben monitorearse y la infusión de IVIg debe detenerse de forma inmediata en caso de reacciones pulmonares adversas. TRALI es una condición potencialmente fatal que requiere un manejo inmediato en la unidad de cuidados intensivos.

Interferencia con los ensayos de serología:

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

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

Agentes transmisibles:

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

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

Acta No. 10 de 2023 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

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

Población pediátrica:

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

Interacciones:

Vacunas con virus vivos atenuados

La administración de inmunoglobulina puede impedir durante un período de por lo menos 6 semanas y de hasta 3 meses la eficacia de vacunas con virus vivos atenuados tales como sarampión, rubéola, paperas y varicela.

Después de la administración de este medicamento, debería transcurrir un intervalo de 3 meses antes de la vacunación con vacunas de virus vivos atenuados. En el caso de sarampión, este impedimento puede persistir hasta por 1 año. Por lo tanto, a los pacientes que reciben vacuna para sarampión se les debería verificar el estatus de anticuerpos.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Las frecuencias descritas a continuación se han calculado generalmente con base en el número de pacientes tratados si no se especifica de otra forma, por ejemplo por número de infusiones.

Reacciones de hipersensibilidad inespecíficas tales como escalofríos, dolor de cabeza, mareo, fiebre, vómito, reacciones alérgicas, náusea, artralgia, baja presión sanguínea y dolor lumbar moderado pueden ocurrir ocasionalmente. De forma rara las inmunoglobulinas humanas normales pueden causar una súbita caída en la presión sanguínea y, en casos aislados, shock anafiláctico, incluso cuando el paciente no ha mostrado ninguna hipersensibilidad a la administración previa.

Casos de meningitis aséptica reversible y raros casos de reacciones cutáneas transitorias han sido observados con inmunoglobulina humana normal.

Reacciones hemolíticas reversibles se han observado en pacientes, especialmente aquellos con grupos sanguíneos A, B, y AB. De forma rara, se puede desarrollar anemia

Acta No. 10 de 2023 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

hemolítica que requiere transfusión después de tratamiento con altas dosis de IVlg. incremento en el nivel de creatinina sérica y/o insuficiencia renal aguda han sido observados.

Muy raramente: Reacciones tromboembólicas tales como infarto de miocardio, apoplejía, embolia pulmonar, trombosis venosa profunda.

Lista tabulada de reacciones adversas.

Sospecha de reacciones adversas al medicamento reportada en ensayos clínicos concluidos:

Tres estudios clínicos se han llevado a cabo con Intratect (50 g/L): dos en pacientes con inmunodeficiencia primaria (PID) y uno en pacientes con púrpura trombocitopénica inmune (ITP). En los dos estudios de PID en general 68 pacientes fueron tratados con Intratect (50 g/L) y evaluados en cuanto a seguridad. El periodo de tratamiento fue de 6 y 12 meses respectivamente. El estudio de ITP fue llevado a cabo en 24 pacientes.

Estos 92 pacientes recibieron un total de 830 infusiones de Intratect (50 g/L), donde se registró un total de 51 Reacciones adversas al medicamento (ADRs).

Con Intratect 100 g/L un estudio clínico se ha llevado a cabo en pacientes con PID. 30 pacientes fueron tratados con Intratect 100 g/L durante 3 a 6 meses y evaluados en cuanto a seguridad. Estos 30 pacientes recibieron un total de 165 infusiones de Intratect 100 g/L, de las cuales un total de 19 infusiones (11.5 %) estaban asociadas con Reacciones adversas al medicamento (ADRs).

La mayoría de estas ADRs fue leve a moderada y auto limitante. Ninguna ADR grave fue observada durante los estudios.

La tabla presentada a continuación está de acuerdo con la Clasificación órgano sistema (SOC y nivel de término preferido) de MedDRA.

Las frecuencias se han evaluado de acuerdo a la siguiente convención: muy común ($\geq 1/10$); común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); no común ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$); muy rara ($< 1/10,000$); no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Frecuencia de Reacciones adversas al medicamento (ADRs) en estudios clínicos con Intratect (50 g/l), indicaciones PID e ITP (las frecuencias se calculan según las infusiones administradas (n = 830) y los pacientes tratados (n = 92) respectivamente).

Sistema órgano clase (SOC) de MedDRA	Reacción adversa (Término preferido (PT) de MedDRA)	Frecuencia Basada en infusiones administradas (n = 830)	Frecuencia Basada en pacientes tratados (n = 92)
Trastornos del sistema sanguíneo y linfático	Hemólisis (leve)	No común	Común
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	Común	Muy común
	Disgeusia	No común	Común
Trastornos vasculares	Hipertensión, tromboflebitis superficial	No común	Común
Trastornos gastrointestinales	Náuseas, vómito, dolor gastrointestinal	No común	Común
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Comezón de las pápulas	No común	Común
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Pirexia	Común	Muy común
	Escalofríos, sentirse caliente	No común	Común
Investigaciones	Incremento en la temperatura corporal, ensayo de Coombs positivo (directo e indirecto)	No común	Común

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

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

En terapia de sustitución la dosis puede tener que individualizarse para cada paciente dependiendo de la respuesta farmacocinética y clínica.

El siguiente régimen de dosis se suministra como una guía.

Terapia de sustitución en síndromes de inmunodeficiencia primaria

El régimen de dosis debería alcanzar un nivel valle de IgG (medido antes de la siguiente infusión) de por lo menos 5 a 6 g/L. Se requieren de 3 a 6 meses después del inicio de la terapia para que ocurra el equilibrio.

La dosis inicial recomendada es de 8 - 16 ml (0.4 - 0.8 g)/kg suministrados una vez, seguidos de por lo menos 4 ml (0.2 g)/kg suministrado cada 3 a 4 semanas.

La dosis requerida para alcanzar un nivel valle de 5 - 6 g/l es del orden de 4 - 16 ml (0.2 - 0.8 g)/kg/mes.

El intervalo de dosificación cuando se ha alcanzado el estado estable varía de 3 - 4 semanas. Los niveles valle deberían medirse y valorarse en conjunto con la incidencia de infección.

Para reducir la tasa de infección, puede ser necesario incrementar la dosificación y buscar niveles valle más altos.

Acta No. 10 de 2023 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Hipogammaglobulinemia e infecciones bacterianas recurrentes en pacientes con leucemia linfocítica crónica, en quienes han fallado los antibióticos profilácticos; Hipogammaglobulinemia e infecciones bacterianas recurrentes en la fase de meseta de pacientes con mieloma múltiple quienes han fallado en responder a la inmunización con neumococos; SIDA congénito con infecciones bacterianas recurrentes La dosis recomendada es de 4 - 8 mi (0.2 - 0.4 g)/kg cada 3 a 4 semanas.

Hipogammaglobulinemia en pacientes después de trasplante de células madre hematopoyéticas alogénicas

La dosis recomendada es de 4 - 8 mi (0.2 - 0.4 g)/kg cada 3 a 4 semanas. Los niveles valle deberían mantenerse por encima de 5 g/L.

Púrpura trombocitopénica idiopática:

Existen dos programaciones de tratamiento alternativas:

- 16 - 20 mi (0.8 - 1 g)/kg suministradas en el día 1, esta dosis puede ser repetida una vez durante los 3 días siguientes
- 8 mi (0.4 g)/kg suministrado diariamente de 2 a 5 días.

El tratamiento puede repetirse si ocurre una recaída.

Síndrome de Guillain Barré

8 mi (0.4 g)/kg/día durante 5 días.

Enfermedad de Kawasaki

32 - 40 mi (1.6 - 2.0 g)/kg debería administrarse en dosis divididas durante 2 a 5 días o 40 mi (2.0 g)/kg como una dosis única. Los pacientes deberían recibir tratamiento concomitante con ácido acetilsalicílico.

Trasplante alogénico de médula ósea:

El tratamiento con inmunoglobulina humana normal puede usarse como parte del régimen de acondicionamiento y tras el trasplante. Para el tratamiento de infecciones y profilaxis de la reacción del injerto contra el huésped, la dosificación debe individualizarse. La dosis inicial suele ser 10 mi (0,5 g)/kg p.c./semana, empezando siete días antes del trasplante y hasta 3 meses después del mismo. En caso de falta persistente de producción de anticuerpos, se recomienda una dosis de 10 mi (0,5 g)/kg p.c./mes hasta que el nivel de anticuerpos se normalice.

Poliradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIPO)

La dosis recomendada para Poliradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP) es la siguiente:

Dosis inicial: 2 g/kg divididos a lo largo de 2 -5 días consecutivos y dosis de mantenimiento: 1 g/kg durante 1 - 2 días consecutivos cada 3 semanas.

Neuropatía Motora Multifocal (NMM)

Para Neuropatía Motora Multifocal (NMM), la dosis recomendada es la siguiente:

Dosis inicial: 2 g/kg dados durante 2-5 días consecutivos y dosis de mantenimiento: 1 g/kg cada 2 a 4 semanas o 2 g/kg cada 4 a 8 semanas.

Las recomendaciones de dosificación se resumen en la siguiente tabla:

Indicación	Dosis	Frecuencia de las infusiones
Terapia de sustitución en inmunodeficiencia primaria	dosis inicial: 0.4 - 0.8 g/kg A continuación: 0.2 - 0.8 g/kg	cada 3 - 4 semanas para obtener niveles valle de IgG de por lo menos 5 - 6 g/l
Terapia de sustitución en inmunodeficiencia secundaria	0.2 - 0.4 g/kg	cada 3 - 4 semanas para obtener niveles valle de IgG de por lo menos 5 - 6 g/l
SIDA congénito	0.2 - 0.4 g/kg	cada 3 - 4 semanas
Hipo gamma globulinemia (< 4 g/l) en pacientes después de trasplante de células madre hematopoyéticas	0.2 - 0.4 g/kg	cada 3 - 4 semanas para obtener niveles valle de IgG por encima de 5 g/l
Trasplante alogénico de médula ósea	dosis inicial: 0.5 g/kg	7 días antes y hasta 3 meses después del trasplante
Poliinductiva neuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIPD).	Dosis inicial: 2 g/kg Dosis de mantenimiento: 1 g/kg	Divididos a lo largo de 2 - 6 días consecutivos Durante 1 - 2 días consecutivos cada 3 semanas.
Neuropatía Motora Multifocal (NMM)	Dosis inicial: 2 g/kg Dosis de	durante 2-5 días consecutivos. Cada 2 a 4

	mantenimiento: 1 g/kg	semanas o 2 g/kg cada 4 a 8 semanas.
Immunomodulación: Purpura Trombocitopénica Idiopática	0.8 - 1 g/kg o 0.4 g/kg/d	En el día 1, posiblemente repetido una vez dentro de los 3 días por 2 - 5 días
Síndrome de Guillain Barre Enfermedad de Kawasaki	0.4 g/kg/d 1.5 - 2 g/kg o 2 g/kg	por 5 días En dosis divididas durante 2 - 5 días en asociación con ácido acetilsalicílico En una dosis en asociación con ácido acetilsalicílico

Población pediátrica

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

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 4 En trámite de modificación Número de Radicado: 20231200813 allegado mediante radicado 20231213971
- IPP Versión NO APLICA allegado mediante radicado 20231213971

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos (SEMNNIMB) de la Comisión Revisora encuentra que mediante radicado 20231213971 se solicita evaluación farmacológica por modificación de cambios normativos de medicamentos biológicos para 2,5 g de proteínas de plasma humano que contiene no menos de 96% de inmunoglobulinas (intratect®) solución inyectable ampolla por 50 mL. Así mismo, solicita aprobación de inserto Versión 4 En trámite de modificación Número de Radicado: 20231200813 allegado mediante radicado 20231213971 y ipp allegado mediante radicado 20231213971

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

Adicionalmente, presenta reporte periódico de actualización de seguridad (PSUR) de Agosto 2020, refiere un amplio uso desde su comercialización, sin que hayan surgido nuevas señales de seguridad.

La Sala encuentra que la información propuesta por el interesado se ajusta a lo aprobado para el medicamento y recomienda dar respuesta a los asuntos de calidad que serán detallados en el Acto administrativo

3.6.3. INTRATECT® X 100 mL

Expediente : 19972378
Radicado : 20231130560
Fecha : 17/05/2023
Interesado : BIOTEST PHARMA GMBH

Composición:

Cada ampolla por 100 mL, contiene 5,0g proteínas de plasma humano que contiene no menos de 96% de inmunoglobulinas. (contenido de inmunoglobulina a menor o igual a 2 mg, distribución de la subclase IGG: IGG 1 aprox 57%, IGG 2 aprox 37%, IGG 3 aprox 3%, IGG 4 aprox 3%).

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:

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

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

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

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

Acta No. 10 de 2023 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

Contraindicaciones:

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

Precauciones y advertencias:

Rastreabilidad:

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

Precauciones de uso:

Complicaciones potenciales pueden frecuentemente evitarse garantizando que los pacientes:

- No sean sensibles a la inmunoglobulina humana normal inyectando inicialmente el producto de forma lenta (1.4 ml/kg/h correspondiente a 0.023 ml/kg/min),
- Se monitoreen cuidadosamente en busca de cualquier síntoma durante todo el período de infusión. En particular, pacientes no expuestos previamente a inmunoglobulina humana normal, pacientes que cambiaron de un producto IVIg alternativo o cuando se ha presentado un intervalo largo desde la infusión previa, deberían monitorearse en el hospital durante la primera infusión y durante la primera hora después de la primera infusión, con el fin de detectar potenciales signos adversos. Todos los otros pacientes deberían ser observados durante por lo menos 20 minutos después de la administración.

En todos los pacientes, la administración de IVIg requiere:

- Hidratación adecuada previa al inicio de la infusión de IVIg
- Monitoreo de salida de orina
- Monitoreo de niveles séricos de creatinina
- Evitar el uso concomitante de diuréticos de asa

Acta No. 10 de 2023 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

En caso de reacción adversa, se debe bien sea reducir la tasa de administración o detener la infusión. El tratamiento requerido depende de la naturaleza y severidad de la reacción adversa.

Reacción a la infusión:

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

Reacciones adversas pueden ocurrir de forma más frecuente:

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

Hipersensibilidad:

Las reacciones de hipersensibilidad son raras.

Se puede desarrollar anafilaxis en pacientes

- con IgA no detectable quienes presentan anticuerpos anti IgA
- quienes han tolerado tratamiento previo con inmunoglobulina humana normal

En caso de shock, debería implementarse el tratamiento médico estándar para shock.

Tromboembolia:

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

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

Insuficiencia renal aguda:

Acta No. 10 de 2023 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Casos de insuficiencia renal aguda se han reportado en pacientes que reciben terapia con IVIg.

En la mayoría de los casos, se han identificado factores de riesgo, tales como insuficiencia renal preexistente, diabetes mellitus, hipovolemia, sobrepeso, medicamentos nefrotóxicos concomitantes o edad superior a 65 años.

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

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

Síndrome de meningitis aséptica (AMS):

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

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

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

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

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

Anemia hemolítica:

Los productos de IVIg pueden contener anticuerpos al grupo sanguíneo, los cuales pueden actuar como hemolisinas e inducir un recubrimiento in vivo de eritrocitos con inmunoglobulina, causando una reacción antiglobulina positiva directa (ensayo de Coombs)

Acta No. 10 de 2023 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

y, de forma rara, hemólisis. Puede desarrollarse anemia hemolítica subsiguiente a la terapia con IVIg debido a aumento en secuestro de eritrocitos (RBC). Los receptores de IVIg deberían monitorearse en busca de signos y síntomas clínicos de hemólisis.

Neutropenia / Leucopenia:

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

Daño pulmonar agudo relacionado con la transfusión (TRALI):

En pacientes que reciben IVIg, se han presentado algunos informes de edema pulmonar agudo no cardiogénico [Daño pulmonar agudo relacionado con la transfusión (TRALI)]. TRALI se caracteriza por hipoxia severa, disnea, taquiapnea, cianosis, fiebre e hipotensión. Los síntomas de TRALI se desarrollan típicamente durante una transfusión o dentro de las siguientes 6 horas, frecuentemente dentro de las siguientes 1 - 2 horas.

Por lo tanto, los receptores de IVIg deben monitorearse y la infusión de IVIg debe detenerse de forma inmediata en caso de reacciones pulmonares adversas. TRALI es una condición potencialmente fatal que requiere un manejo inmediato en la unidad de cuidados intensivos.

Interferencia con los ensayos de serología:

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

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

Agentes transmisibles:

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

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

Acta No. 10 de 2023 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

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

Población pediátrica:

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

Interacciones:

Vacunas con virus vivos atenuados

La administración de inmunoglobulina puede impedir durante un período de por lo menos 6 semanas y de hasta 3 meses la eficacia de vacunas con virus vivos atenuados tales como sarampión, rubéola, paperas y varicela.

Después de la administración de este medicamento, debería transcurrir un intervalo de 3 meses antes de la vacunación con vacunas de virus vivos atenuados. En el caso de sarampión, este impedimento puede persistir hasta por 1 año. Por lo tanto, a los pacientes que reciben vacuna para sarampión se les debería verificar el estatus de anticuerpos.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Las frecuencias descritas a continuación se han calculado generalmente con base en el número de pacientes tratados si no se especifica de otra forma, por ejemplo por número de infusiones.

Reacciones de hipersensibilidad inespecíficas tales como escalofríos, dolor de cabeza, mareo, fiebre, vómito, reacciones alérgicas, náusea, artralgia, baja presión sanguínea y dolor lumbar moderado pueden ocurrir ocasionalmente. De forma rara las inmunoglobulinas humanas normales pueden causar una súbita caída en la presión sanguínea y, en casos aislados, shock anafiláctico, incluso cuando el paciente no ha mostrado ninguna hipersensibilidad a la administración previa.

Casos de meningitis aséptica reversible y raros casos de reacciones cutáneas transitorias han sido observados con inmunoglobulina humana normal.

Reacciones hemolíticas reversibles se han observado en pacientes, especialmente aquellos con grupos sanguíneos A, B, y AB. De forma rara, se puede desarrollar anemia

Acta No. 10 de 2023 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

hemolítica que requiere transfusión después de tratamiento con altas dosis de IVlg. incremento en el nivel de creatinina sérica y/o insuficiencia renal aguda han sido observados.

Muy raramente: Reacciones tromboembólicas tales como infarto de miocardio, apoplejía, embolia pulmonar, trombosis venosa profunda.

Lista tabulada de reacciones adversas.

Sospecha de reacciones adversas al medicamento reportada en ensayos clínicos concluidos:

Tres estudios clínicos se han llevado a cabo con Intratect (50 g/1): dos en pacientes con inmunodeficiencia primaria (PID) y uno en pacientes con púrpura trombocitopénica inmune (ITP). En los dos estudios de PID en general 68 pacientes fueron tratados con Intratect (50 g/L) y evaluados en cuanto a seguridad. El periodo de tratamiento fue de 6 y 12 meses respectivamente. El estudio de ITP fue llevado a cabo en 24 pacientes.

Estos 92 pacientes recibieron un total de 830 infusiones de Intratect (50 g/L), donde se registró un total de 51 Reacciones adversas al medicamento (ADRs).

Con Intratect 100 g/L un estudio clínico se ha llevado a cabo en pacientes con PID. 30 pacientes fueron tratados con Intratect 100 g/L durante 3 a 6 meses y evaluados en cuanto a seguridad. Estos 30 pacientes recibieron un total de 165 infusiones de Intratect 100 g/L, de las cuales un total de 19 infusiones (11.5 %) estaban asociadas con Reacciones adversas al medicamento (ADRs).

La mayoría de estas ADRs fue leve a moderada y auto limitante. Ninguna ADR grave fue observada durante los estudios.

La tabla presentada a continuación está de acuerdo con la Clasificación órgano sistema (SOC y nivel de término preferido) de MedDRA.

Las frecuencias se han evaluado de acuerdo a la siguiente convención: muy común ($\geq 1/10$); común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); no común ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$); muy rara ($< 1/10,000$); no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

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

Acta No. 10 de 2023 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

En terapia de sustitución la dosis puede tener que individualizarse para cada paciente dependiendo de la respuesta farmacocinética y clínica.
El siguiente régimen de dosis se suministra como una guía.

Terapia de sustitución en síndromes de inmunodeficiencia primaria

El régimen de dosis debería alcanzar un nivel valle de IgG (medido antes de la siguiente infusión) de por lo menos 5 a 6 g/l. Se requieren de 3 a 6 meses después del inicio de la terapia para que ocurra el equilibrio.

La dosis inicial recomendada es de 8 - 16 ml (0.4 - 0.8 g)/kg suministrados una vez, seguidos de por lo menos 4 ml (0.2 g)/kg suministrado cada 3 a 4 semanas.

La dosis requerida para alcanzar un nivel valle de 5 - 6 g/l es del orden de 4 - 16 ml (0.2 - 0.8 g)/kg/mes.

El intervalo de dosificación cuando se ha alcanzado el estado estable varía de 3 - 4 semanas. Los niveles valle deberían medirse y valorarse en conjunto con la incidencia de infección.

Para reducir la tasa de infección, puede ser necesario incrementar la dosificación y buscar niveles valle más altos.

Hipogammaglobulinemia e infecciones bacterianas recurrentes en pacientes con leucemia linfocítica crónica, en quienes han fallado los antibióticos profilácticos; Hipogammaglobulinemia e infecciones bacterianas recurrentes en la fase de meseta de pacientes con mieloma múltiple quienes han fallado en responder a la inmunización con neumococos; SIDA congénito con infecciones bacterianas recurrentes La dosis recomendada es de 4 - 8 ml (0.2 - 0.4 g)/kg cada 3 a 4 semanas.

Hipogammaglobulinemia en pacientes después de trasplante de células madre hematopoyéticas alogénicas

La dosis recomendada es de 4 - 8 ml (0.2 - 0.4 g)/kg cada 3 a 4 semanas. Los niveles valle deberían mantenerse por encima de 5 g/L.

Púrpura trombocitopénica idiopática:

Existen dos programaciones de tratamiento alternativas:

- 16 - 20 ml (0.8 - 1 g)/kg suministradas en el día 1, esta dosis puede ser repetida una vez durante los 3 días siguientes

- 8 ml (0.4 g)/kg suministrado diariamente de 2 a 5 días.

El tratamiento puede repetirse si ocurre una recaída.

Síndrome de Guillain Barré

8 ml (0.4 g)/kg/día durante 5 días.

Enfermedad de Kawasaki

32 - 40 ml (1.6 - 2.0 g)/kg debería administrarse en dosis divididas durante 2 a 5 días o 40 ml (2.0 g)/kg como una dosis única. Los pacientes deberían recibir tratamiento concomitante con ácido acetilsalicílico.

Trasplante alogénico de médula ósea:

El tratamiento con inmunoglobulina humana normal puede usarse como parte del régimen de acondicionamiento y tras el trasplante. Para el tratamiento de infecciones y profilaxis de la reacción del injerto contra el huésped, la dosificación debe individualizarse. La dosis inicial suele ser 10 ml (0,5 g)/kg p.c./semana, empezando siete días antes del trasplante y hasta 3 meses después del mismo. En caso de falta persistente de producción de anticuerpos, se recomienda una dosis de 10 ml (0,5 g)/kg p.c./mes hasta que el nivel de anticuerpos se normalice.

Poliradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIPO)

La dosis recomendada para Poliradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP) es la siguiente:

Dosis inicial: 2 g/kg divididos a lo largo de 2 -5 días consecutivos y dosis de mantenimiento: 1 g/kg durante 1 - 2 días consecutivos cada 3 semanas.

Neuropatía Motora Multifocal (NMM)

Para Neuropatía Motora Multifocal (NMM), la dosis recomendada es la siguiente:

Dosis inicial: 2 g/kg dados durante 2-5 días consecutivos y dosis de mantenimiento: 1 g/kg cada 2 a 4 semanas o 2 g/kg cada 4 a 8 semanas.

Las recomendaciones de dosificación se resumen en la siguiente tabla:

Indicación	Dosis	Frecuencia de las infusiones
Terapia de sustitución en inmunodeficiencia primaria	dosis inicial: 0.4 - 0.8 g/kg A continuación: 0.2 - 0.8 g/kg	cada 3 - 4 semanas para obtener niveles valle de IgG de por lo menos 5 - 6 g/l
Terapia de sustitución en inmunodeficiencia secundaria	0.2 - 0.4 g/kg	cada 3 - 4 semanas para obtener niveles valle de IgG de por lo menos 5 - 6 g/l
SIDA congénito	0.2 - 0.4 g/kg	cada 3 - 4 semanas
Hipo gamma globulinemia (< 4 g/l) en pacientes después de trasplante de células madre hematopoyéticas	0.2 - 0.4 g/kg	cada 3 - 4 semanas para obtener niveles valle de IgG por encima de 5 g/l
Trasplante alogénico de médula ósea	dosis inicial: 0.5 g/kg	7 días antes y hasta 3 meses después del trasplante

Poliinducción neuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIPD).	Dosis inicial: 2 g/kg	Divididos a lo largo de 2 - 6 días consecutivos
	Dosis de mantenimiento: 1 g/kg	Durante 1 - 2 días consecutivos cada 3 semanas.
Neuropatía Motora Multifocal (NMM)	Dosis inicial: 2 g/kg	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.
Immunomodulación: Púrpura Trombocitopénica Idiopática	0.8 - 1 g/kg	En el día 1, posiblemente repetido una vez dentro de los 3 días
	o 0.4 g/kg/d	por 2 - 5 días
Síndrome de Guillain Baré	0.4 g/kg/d	por 5 días
Enfermedad de Kawasaki	1.6 - 2 g/kg o	En dosis divididas durante 2 - 5 días en asociación con ácido acetilsalicílico
	2 g/kg	En una dosis en asociación con ácido acetilsalicílico

Población pediátrica

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

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 3 (Resolución No. 2022011319 de 10 de Mayo de 2022) allegado mediante radicado 20231130560.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos (SEMNNIMB) de la Comisión Revisora encuentra que mediante radicado 20231130560 se solicita evaluación farmacológica por modificación de cambios normativos de medicamentos biológicos para 5,0 g de proteínas de plasma humano que contiene

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

no menos de 96% de inmunoglobulinas (intratect®) solución inyectable ampolla por 100 mL. Así mismo, solicita aprobación de Inserto Versión 3 (Resolución No. 2022011319 de 10 de Mayo de 2022) allegado mediante radicado 20231130560.

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

Adicionalmente, presenta reporte periódico de actualización de seguridad (PSUR) de Agosto 2020, refiere un amplio uso desde su comercialización, sin que hayan surgido nuevas señales de seguridad.

La Sala encuentra que la información propuesta por el interesado se ajusta a lo aprobado para el medicamento y recomienda dar respuesta a los asuntos de calidad que serán detallados en el Acto administrativo

3.6.4 BLAUBIMAX® 20%

Expediente : 20121742
Radicado : 20231241939
Fecha : 12/09/2023
Interesado : Blau Farmacéutica Colombia S.A.S.

Composición: Albúmina Humana 200 mg/mL.

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:

Shock hipovolémico: la albúmina se indica en el tratamiento del shock hipovolémico asociado con la pérdida de sangre, el trauma y los procedimientos quirúrgicos. Las soluciones de albúmina son una forma aceptada de resucitación, cuando la terapia con cristaloides no sea efectiva. hipoproteinemia: la albúmina se indica en el tratamiento de la hipoproteinemia causada por una pérdida de proteínas plasmáticas. la pérdida de proteínas plasmáticas puede ocurrir por la absorción disminuida en los desórdenes gastrointestinales, por la síntesis inadecuada en las enfermedades crónicas del hígado o por el catabolismo urinario excesivo en las enfermedades crónicas hepáticas.

Contraindicaciones:

Pacientes con anemia severa o insuficiencia cardiaca en presencia de un volumen intravascular normal o aumentado como por ejemplo hipertensión, várices, edema

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

pulmonar, diabetes hemorrágica, anemia severa entre otras; en pacientes con antecedentes de reacciones alérgicas a los preparados de albúmina.

Precauciones y advertencias:

Si existe sospecha de alergia o reacciones anafilácticas requieren discontinuar la inyección. en caso de shock debe implementarse el tratamiento médico estándar. la albúmina debe ser usada con precaución con precaución en condiciones donde la hipervolemia y sus consecuencias o hemodilución pueden representar un riesgo para el paciente (ej: edema pulmonar, hipertensión, anemia severa anuria renal o post-renal). el efecto coloide-osmótico de la albúmina humana 200g/L es aproximadamente cuatro veces la del plasma. por lo tanto, cuando se administre albúmina concentrada, debe cuidarse minuciosamente el estado de hidratación del paciente para evitar la sobrecarga circulatoria e hiperhidratación.

Las soluciones de albúmina no deben ser diluidas con agua para inyecciones esto puede causar hemólisis en el recipiente. Si comparativamente grandes volúmenes de albúmina son remplazados deben realizarse controles de coagulación y hematocrito. puede ocurrir hipervolemia si la dosis o la velocidad de infusión no se ajustan a la situación circulatoria del paciente. ante el primer signo clínico de sobrecarga cardiovascular (dolor de cabeza, disnea, congestión de la vena yugular) o incremento de la presión sanguínea, aumento de la presión venosa o edema pulmonar, la infusión debe detenerse inmediatamente.

Este producto contiene 100mmol/L de sodio, esto debe considerarse en pacientes con dieta controlada de sodio. embarazo y lactancia: la seguridad de la albúmina no se ha establecido mediante estudios clínicos controlados. sin embargo, la experiencia clínica sugiere que la albúmina no causa efectos dañinos en el periodo de embarazo sobre el feto o el neonato.

No se han realizado estudios de reproducción en animales de experimentación, los estudios disponibles son insuficientes para asegurar la seguridad con respecto a la reproducción, desarrollo del embrión o el feto, el curso de la gestación y el desarrollo peri y post natal. sin embargo, debe considerarse que la albúmina es un constituyente normal del plasma humano.

Interacciones:

Medicamentos que pueden aumentar el riesgo de hiponatremia.

Los fármacos que pueden reducir el sodio sérico pueden aumentar el riesgo de hiponatremia adquirida después del tratamiento con líquidos intravenosos que no están adecuadamente equilibrados según las necesidades del paciente en términos de volumen de líquido y contenido de sodio. Se trata de fármacos que aumentan el efecto de la vasopresina.

Acta No. 10 de 2023 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- Los medicamentos que estimulan la liberación de vasopresina incluyen: clorpropamida, clofibrato, carbamazepina, vincristina, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, 3,4-metilendiona-N-metanfetamina, ifosfamida, antipsicóticos, narcóticos.
- Los medicamentos que potencian la acción de la vasopresina incluyen: clorpropamida, AINE, ciclofosfamida.
- Los análogos de la vasopresina incluyen: desmopresina, oxitocina, vasopresina, terlipresina.

Otros medicamentos que aumentan el riesgo de hiponatremia también incluyen los diuréticos en general y los antiepilépticos como la oxcarbazepina.

Reacciones adversas:

Como todos los medicamentos, la albúmina humana solución para infusión puede causar efectos adversos, aunque no se manifiesten en todos los pacientes.

Reacciones adversas raras, pueden ocurrir en 1-10 de cada 10.000 pacientes tratados: Enrojecimiento, urticaria, fiebre y náuseas. Estas reacciones normalmente desaparecen rápidamente cuando se disminuye la velocidad de infusión o se detiene la infusión.

Reacciones adversas muy raras, pueden ocurrir en 1 de cada 10.000 pacientes tratados: Reacciones anafilácticas como shock. En estos casos, la infusión debe detenerse y debe aplicarse un tratamiento adecuado para compensar al paciente. Si observa cualquier otra reacción no descrita en este inserto, consulte con su médico o farmacéutico.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

La dosificación de albúmina humana se basa en las características individuales del paciente, como el peso, la gravedad del traumatismo y/o la enfermedad y el grado de pérdida de proteínas y líquidos.

Según la literatura y la práctica clínica, se estima que el tratamiento con albúmina 40 g/L oscila entre aproximadamente 20 ml (recién nacidos) y aproximadamente 1400 ml (adultos) por paciente y día, equivalente a 0,8 a 56 g por paciente y día. Para BLAUBIMAX 200 g/L, la dosis puede variar desde aproximadamente 5 mL hasta un máximo de 700 mL, equivalente a 1,0-140 g por paciente y día.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Acta No. 10 de 2023 SEMNIMB
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 01 allegado mediante radicado 20231241939
- IPP Versión 01 allegado mediante radicado 20231241939

CONCEPTO: Revisada la información presentada en el radicado 20231241939 para el producto BLAUBIMAX® 20%, principio activo albúmina Humana 200 mg/mL, en la que solicita aprobación de evaluación farmacológica, inserto Versión 01 e información para prescribir (IPP) Versión 01 allegados mediante radicado 20231241939, con el fin de continuar con el proceso de modificación de Registro Sanitario para el producto de la referencia, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado justifica que por tratarse la albúmina humana un constituyente normal del plasma humano, que las pruebas de toxicidad en animales con dosis únicas son poco relevantes y que hasta la fecha no se ha notificado que la albúmina humana esté asociada a toxicidad embriofetal o a potencial oncogénico o mutagénico, no se desarrollaron adicionales estudios preclínicos.

Con respecto a estudios clínicos indica que la información fue extraída de la extensa data bibliográfica sobre la albúmina en enfermedades críticas, por diferentes autores, y que no se han desarrollados estudios clínicos con el producto Albuman®. La información farmacológica descrita en el inserto e IPP en la que no se identifica claramente las indicaciones, contraindicaciones, advertencias y precauciones.

Adicionalmente presenta PSUR del producto ALBUMAN® 40g/l y 200g/l del periodo 02 de julio de 2014 al 01 de julio de 2019 en la que no se detectaron problemas de seguridad diferentes a los conocidos.

Por lo anterior, la Sala requiere:

Que el interesado certifique que el producto ALBUMAN® 40g/l corresponde al producto BLAUBIMAX® 20%

Diligenciar inserto e información para prescribir de acuerdo con el numeral 6. Lineamientos para la elaboración y armonización de Insertos/IPP de la “GUIA PARA LA PRESENTACIÓN DE MODIFICACIONES AL REGISTRO SANITARIO PARA LA DIRECCIÓN DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS”- Código: ASS-RSA-GU044.en la que quede expresamente determinado las indicaciones, contraindicaciones, advertencias y precauciones y los demás ítems correspondientes.

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Ajustar la indicación a la aprobada en el registro sanitario

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

Una vez revisado el PGR versión 2.1 allegado se requiere: Aclarar que información es la que aplica al producto, en el formulario se describen una serie de riesgos sin embargo en el PGR allegado versión 2,1 en el cuadro de riesgos indica no aplica.

3.8. ACLARACIONES

3.8.1 OMNITROPE SOLUCIÓN INYECTABLE EN CARTUCHO DE 15 mg /1.5 mL

Expediente : 20062121
Radicado : 20191177760 / 20201219410 / 20211138378 / 20241011289
Fecha : 19/01/2024
Interesado : Pharmalab Phl Laboratorios S.A.S.,

Composición: Cada mL contiene 10 mg de Somatropina Recombinante

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Lactantes, niños y adolescentes:

Trastorno del crecimiento debido a secreción insuficiente de la hormona del crecimiento (GH).

Trastorno del crecimiento asociado al síndrome de Turner.

Trastorno del crecimiento asociado a insuficiencia renal crónica.

Trastorno del crecimiento (puntuación de la desviación estándar actual de la talla (SDS) <- 2,5 y SDS <-1 ajustada para los padres) en niños y adolescentes nacidos con baja talla para su edad gestacional (PEG), con un peso al nacer y/o longitud por debajo de -2 desviaciones estándar (DE), que no alcanzaron el estirón de crecimiento (velocidad de crecimiento (VC) SDS <0 durante el último año) a los cuatro años de edad o más. El síndrome de Prader – Willi (SPW) para la mejoría del crecimiento y composición corporal. El diagnóstico de SPW debe ser conformado por pruebas genéticas apropiadas.

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Adultos:

Terapia de sustitución en los adultos con deficiencia pronunciada de la hormona de crecimiento. Se define como pacientes con deficiencia grave de la hormona de crecimiento en la edad adulta, a los pacientes con patología pituitaria hipotalámica conocida y con, por lo menos, una deficiencia hormonal de pituitaria conocida que no sea prolactina. Estos pacientes deben someterse a una prueba dinámica única, para así diagnosticar o excluir una deficiencia de la hormona del crecimiento. En los pacientes con un comienzo de deficiencia GH aislada en la niñez (sin pruebas de enfermedad hipotálamo-hipofisaria o de la irradiación craneal), se recomiendan dos pruebas dinámicas, excepto en aquellos que presenten concentraciones bajas de IGI-I (SDS <-2) que pueden ser considerados para recibir una sola prueba. El punto de corte de la prueba dinámica debe ser escrito.

Contraindicaciones:

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la somatropina o a alguno de los excipientes. La somatropina no debe usarse cuando existan indicios de actividad tumoral, debiendo completarse el tratamiento antitumoral antes de iniciar el tratamiento con somatropina. La somatropina no debe usarse en la promoción del crecimiento en los pacientes con hepátisis cerradas. Los pacientes con enfermedad crítica aguda que presenten complicaciones después de cirugía cardíaca, abdominal, traumatismos múltiples por accidente, insuficiencia respiratoria aguda o enfermedades similares, no deben ser tratados con somatropina.

Precauciones y advertencias:

Precauciones: solo debe recibir este medicamento de un médico que tenga experiencia con la hormona de crecimiento y que haya confirmado su diagnóstico. Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños. No utilice Omnitrope® después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta y en el cartón después de cad. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica. O conservar y transportar refrigerado (entre 2 °C y 8 °C). O no congelar. O conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz. O después de la administración de la primera inyección, el cartucho debe permanecer en el inyector de pluma y debe conservarse en una nevera, a una temperatura de 2 a 8 °C, y solo debe usarse durante un máximo de 28 días.

No usar Omnitrope® si se observa que la solución está turbia. Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

Advertencias: sensibilidad a la insulina. Omnitrope® puede inducir un estado de resistencia a la insulina, y en algunos pacientes hiperglucemia. Por consiguiente, los pacientes deben ser observados para evidencias de intolerancia a la glucosa. En casos raros, se pueden cumplir los criterios de diagnóstico para diabetes mellitus de tipo II como resultado de la

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

terapia de somatropina, pero los factores de riesgo como la obesidad (incluyendo pacientes obesos PWS), historia clínica de la familia, tratamiento con esteroides, o deterioro preexistente de la tolerancia a la glucosa han estado presentes en la mayoría de los casos donde se presentó esta situación. En pacientes con diabetes mellitus ya manifestada, la terapia antidiabética podría requerir un ajuste cuando se instituye la somatropina. Hipertensión intracraneal benigna en caso de dolor de cabeza severo o recurrente, problemas visuales, náusea y/o vómito, se recomienda una fundoscopia para edema de papila.

Si se confirma el edema de papila, se debe considerar un diagnóstico de hipertensión craneal benigna y, si es apropiado, el tratamiento con la hormona de crecimiento debe ser discontinuado. En el momento actual, las evidencias son insuficientes para hacer recomendaciones específicas sobre la continuación del tratamiento de hormonas de crecimiento en pacientes con hipotensión intracraneal resuelta. Sin embargo, la experiencia clínica ha mostrado que la re-institución de la terapia es frecuentemente posible sin recurrencia de la hipertensión intracraneal. Si se retoma el tratamiento con hormona de crecimiento, se debe proceder al monitoreo cuidadoso de la hipertensión intracraneal. Función tiroidea durante el tratamiento con Omnitrope®, se ha observado una conversión mejorada de T4 a T3 que puede resultar en una reducción en la concentración de T4 sérica y un aumento en la concentración de T3 sérica. En general, los niveles de hormona tiroidea periférica han permanecido dentro de los rangos de referencia para sujetos sanos. Los efectos de Omnitrope® en los niveles de hormona tiroidea pueden tener relevancia clínica en pacientes con hipotiroidismo subclínico central en quienes el hipotiroidismo teóricamente se pueda desarrollar.

En contraste, en pacientes que reciben terapia de remplazo con tiroxina, se puede presentar hipertiroidismo leve. Es, por este motivo, particularmente recomendable hacer pruebas de función tiroidea tras el inicio del tratamiento con Omnitrope® y tras los ajustes de dosis. Según algunos reportes, Omnitrope® reduce los niveles de cortisol sérico, posiblemente por afectar las proteínas transportadoras o por aumentar la depuración hepática. La relevancia clínica de estos hallazgos puede ser limitada. Sin embargo, la terapia de remplazo de corticosteroides debe ser optimizada antes de iniciar la terapia de Omnitrope® en la deficiencia de la hormona de crecimiento, secundaria al tratamiento de una enfermedad maligna, se recomienda dar atención a los signos de relapso de la malignidad. En pacientes con perturbaciones endocrinas, incluyendo la deficiencia de hormona de crecimiento, puede presentarse deslizamiento de la epífisis de la cadera más frecuentemente que en la población general. Los pacientes que presenten cojera durante el tratamiento con somatropina deben ser examinados clínicamente.

Reacciones adversas:

Los pacientes con deficiencia de la hormona de crecimiento se caracterizan por el déficit de volumen extracelular. Cuando se inicia el tratamiento con somatropina, este déficit es rápidamente corregido. En pacientes adultos, las reacciones adversas relacionadas con la

Acta No. 10 de 2023 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

retención de líquidos, como sean el edema periférico, rigidez musculoesquelética, artralgia, mialgia y parestesia son comunes. En general estos eventos adversos son leves a moderados, presentándose en los primeros meses de tratamiento y desapareciendo espontáneamente o con la reducción de la dosis.

La incidencia de estos efectos adversos está relacionada con la dosis administrada, la edad de los pacientes, y posiblemente inversamente relacionada con la edad del paciente en el inicio de la deficiencia de hormona de crecimiento. Estos efectos adversos son poco comunes en los niños.

Somatropina ha dado origen a la formación de anticuerpos en aproximadamente el 1% de los pacientes. La capacidad de unión de estos anticuerpos ha sido baja y no se han observado cambios clínicos asociados con su formación.

Los efectos no deseados han sido observados y reportados durante el tratamiento con somatropina con las frecuencias a continuación:

Muy común ($\geq 1/10$);
común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$);
poco común ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$);
rara ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$);
muy rara ($< 1/10,000$),
no conocido (no puede ser estimado de la data disponible)

Ensayos clínicos en niños con déficit de hormona de crecimiento

Tratamiento a largo término de niños con problemas de crecimiento debido a insuficiente secreción de hormona de crecimiento

Neoplasmas benignos, malignos y no especificados (incluyendo quistes y pólipos) Poco común: Leucemia [†]

Desordenes del metabolismo y la nutrición No conocido: diabetes mellitus Tipo 2

Perturbaciones del sistema nervioso

No conocido: Parestesia*, hipertensión benigna intracraneal

Perturbaciones músculo esqueléticas y del tejido conectivo Poco comunes: Artralgia*

No conocidas: Mialgia*, rigidez musculoesquelética*

Perturbaciones generales y condiciones en el sitio de administración

Muy comunes: Reacción en el sitio de inyección[§]

No conocidas: Edema periférico* Investigaciones

No conocidas: Decrecimiento de cortisol sanguíneo [‡]

Acta No. 10 de 2023 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

* En general, estos efectos adversos son leves a moderados, surgen en los primeros meses de tratamiento, y disminuyen espontáneamente o con reducción de dosis. La incidencia de estos eventos adversos se relaciona con la dosis administrada, la edad de los pacientes, y está posiblemente relacionado de manera inversa a la edad de los pacientes en el inicio de la deficiencia de la hormona de crecimiento.

\$ Han sido reportados reacciones transitorias en niños en el lugar de la inyección

‡ Significancia Clínica no conocida.

† Reportados en niños con deficiencia de hormona de crecimiento tratados con somatropina, pero a incidencia parece ser similar en niños sin deficiencia de hormona de crecimiento.

Ensayos clínicos en niños con síndrome de Turner

Tratamiento a largo plazo en niños con alteraciones del crecimiento debido al síndrome de Turner

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)

No conocidas: Leucemia[†]

Trastornos del metabolismo y la nutrición No conocidas: Diabetes mellitus tipo 2 Trastornos del sistema nervioso

No conocidas: Parestesia*, hipertensión intracraneal benigna Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo y trastornos óseos Muy comunes: Artralgia*

No conocidas: Mialgia*, rigidez musculoesquelética* Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración

No conocidas: Edema periférico*, reacciones en el lugar de inyección^{\$} Investigaciones complementarias

No conocidas: Disminución de cortisol en sangre [‡]

* En general, estos efectos adversos son leves a moderados, surgen en los primeros meses de tratamiento y remiten en forma espontánea o con la reducción de la dosis. La incidencia de estos efectos adversos está relacionada con la dosis administrada, la edad de los pacientes, y posiblemente inversamente relacionados con la edad de los pacientes al inicio de la deficiencia de la hormona del crecimiento.

\$ Se informaron reacciones transitorias en el lugar de inyección.

‡ Se desconoce la significación clínica.

† Informado en niños con déficit de la hormona del crecimiento tratados con somatropina, pero la incidencia parece similar a la observada en niños sin déficit de la hormona del crecimiento.

Ensayos clínicos en niños con insuficiencia renal crónica

Acta No. 10 de 2023 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Tratamiento a largo termino de niños con deficiencia de crecimiento debida a insuficiencia renal crónica

Neoplasmas benignos, malignos y no especificados (incluyendo quistes y pólipos) No conocido: Leucemia [†]

Desordenes del metabolismo y la nutrición No conocido: diabetes mellitus Tipo 2

Perturbaciones del sistema nervioso

No conocido: Parestesia*, hipertensión benigna intracraneal

Perturbaciones músculo esqueléticas y del tejido conectivo

No conocidas: Artralgia*, Mialgia*, rigidez musculo esquelética*

Perturbaciones generales y condiciones en el sitio de administración Comunes: Reacción en el sitio de inyección^{\$}

No conocidas: Edema periférico*

Investigaciones

No conocidas: Decrecimiento de cortisol sanguíneo [‡]

* En general, estos efectos adversos son leves a moderados, surgen en los primeros meses de tratamiento, y disminuyen espontáneamente o con reducción de dosis. La incidencia de estos eventos adversos se relaciona con la dosis administrada, la edad de los pacientes, y está posiblemente relacionado de manera inversa a la edad de los pacientes en el inicio de la deficiencia de la hormona de crecimiento.

\$ Han sido reportados reacciones transitorias en niños en el lugar de la inyección

‡ Significancia Clínica no conocida.

† Reportados en niños con deficiencia de hormona de crecimiento tratados con somatropina, pero a incidencia parece ser similar en niños sin deficiencia de hormona de crecimiento.

Ensayos clínicos en niños con SGA

Tratamiento a largo termino de niños con perturbaciones del crecimiento debidas a nacidos pequeños para la edad gestacional

Neoplasmas benignos, malignos y no especificados (incluyendo quistes y pólipos) No conocido: Leucemia [†]

Desordenes del metabolismo y la nutrición No conocido: diabetes mellitus Tipo 2

Perturbaciones del sistema nervioso

Acta No. 10 de 2023 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

No conocido: Parestesia*, hipertensión benigna intracraneal

Perturbaciones músculo esqueléticas y del tejido conectivo Poco común: Artralgia*

No conocidas: Mialgia*, rigidez musculo esquelética*

Perturbaciones generales y condiciones en el sitio de administración Comunes: Reacción en el sitio de inyección^{\$}

No conocidas: Edema periférico*

Investigaciones

No conocidas: Decrecimiento de cortisol sanguíneo [‡]

* En general, estos efectos adversos son leves a moderados, surgen en los primeros meses de tratamiento, y disminuyen espontáneamente o con reducción de dosis. La incidencia de estos eventos adversos se relaciona con la dosis administrada, la edad de los pacientes, y está posiblemente relacionado de manera inversa a la edad de los pacientes en el inicio de la deficiencia de la hormona de crecimiento.

^{\$} Han sido reportados reacciones transitorias en niños en el lugar de la inyección

[‡] Significancia Clínica no conocida.

[†] Reportados en niños con deficiencia de hormona de crecimiento tratados con somatropina, pero a incidencia parece ser similar en niños sin deficiencia de hormona de crecimiento.

Ensayos clínicos en PWS

Tratamiento a largo término y mejora de la postura corporal de niños con perturbación de crecimiento debida a síndrome de Prader-Willi

Neoplasmas benignos, malignos y no especificados (incluyendo quistes y pólipos) No conocido: Leucemia [†]

Desordenes del metabolismo y la nutrición No conocido: diabetes mellitus Tipo 2

Perturbaciones del sistema nervioso

Común: Parestesia*, hipertensión benigna intracraneal

Perturbaciones músculo esqueléticas y del tejido conectivo

Común: Artralgia*, Mialgia*,

No conocidas: rigidez musculo esquelética*

Perturbaciones generales y condiciones en el sitio de administración

Comunes: Edema periférico*

Acta No. 10 de 2023 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

No conocidas: Reacción en el sitio de inyección^{\$}

Investigaciones

No conocidas: Decrecimiento de cortisol sanguíneo [‡]

* En general, estos efectos adversos son leves a moderados, surgen en los primeros meses de tratamiento, y disminuyen espontáneamente o con reducción de dosis. La incidencia de estos eventos adversos se relaciona con la dosis administrada, la edad de los pacientes, y está posiblemente relacionado de manera inversa a la edad de los pacientes en el inicio de la deficiencia de la hormona de crecimiento.

\$ Han sido reportados reacciones transitorias en niños en el lugar de la inyección

‡ Significancia Clínica no conocida.

† Reportados en niños con deficiencia de hormona de crecimiento tratados con somatotropina, pero a incidencia parece ser similar en niños sin deficiencia de hormona de crecimiento.

Ensayos clínicos en adultos con GHD

Terapia de reemplazo en adultos con deficiencia de hormona de crecimiento Desordenes del metabolismo y la nutrición

No conocido: diabetes mellitus Tipo 2

Perturbaciones del sistema nervioso

Común: Parestesia*, síndrome del túnel carpal

No conocidas: hipertensión craneal benigna

Perturbaciones músculo esqueléticas y del tejido conectivo

Muy Común: Artralgia*,

Común: Mialgia*, rigidez musculo esquelética*

Perturbaciones generales y condiciones en el sitio de administración

Muy Comunes: Edema periférico*

No conocidas: Reacción en el sitio de inyección^{\$}

Investigaciones

No conocidas: Decrecimiento de cortisol sanguíneo [‡]

* En general, estos efectos adversos son leves a moderados, surgen en los primeros meses de tratamiento, y disminuyen espontáneamente o con reducción de dosis. La incidencia de estos eventos adversos se relaciona con la dosis administrada, la edad de los pacientes, y está posiblemente relacionado de manera inversa a la edad de los pacientes en el inicio de la deficiencia de la hormona de crecimiento.

Acta No. 10 de 2023 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

\$ Han sido reportados reacciones transitorias en niños en el lugar de la inyección

‡ Significancia Clínica no conocida.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas Reducción de niveles de cortisol sérico

Se ha reportado que Somatropina reduce los niveles de cortisol sérico, posiblemente por afectar las proteínas transportadoras o por afectar el clearance hepático. La relevancia clínica de estos hallazgos puede ser limitada. No obstante, el reemplazo de la terapia de corticosteroides debe ser optimizada antes del inicio de la terapia con somatropina.

Síndrome de Prader-Willi

En la experiencia de post-mercadeo se han reportado casos raros de muerte súbita en pacientes afectados por el síndrome de Prader-Willi tratados con somatropina, aunque no ha sido demostrada una relación causal.

Leucemia

Casos de leucemia (raros o muy raros) han sido reportados en niños con deficiencia de hormona de crecimiento tratados con somatropina e incluidos en la experiencia post-mercadeo. No obstante, no hay evidencia de un riesgo incrementado de leucemia sin factores de predisposición, tales como radiación al cerebro o a la cabeza.

Deslizamiento de la epífisis capital femoral y la enfermedad de Legg-Calvé-Perthes

Deslizamiento de la epífisis capital femoral y la enfermedad de Legg-Calvé-Perthes han sido reportados en niños tratados con hormona de crecimiento.

Deslizamiento de la epífisis capital femoral ocurre más frecuentemente en casos de desórdenes endocrinos y Legg-Calvé-Perthes es más frecuente en casos de estatura corta.

Pero se desconoce si estas dos patologías, son más frecuentes o no cuando hay tratamiento con somatropina. El diagnóstico debe ser considerado en un niño con falta de confort o dolor en cadera o rodilla.

Otras reacciones adversas:

Otras reacciones adversas pueden ser consideradas como efectos de clase de somatropina, tales como posible hiperglicemia causada por sensibilidad disminuida a la insulina, decrecimiento de los niveles de tiroxina libre e hipertensión craneal benigna.

Interacciones:

El tratamiento concomitante con glucocorticoides inhibe los efectos promotores de crecimiento de la somatropina. Los pacientes con deficiencia de corticotropina (ACTH) deben ajustar cuidadosamente su terapia de reemplazo de glucocorticoides para evitar cualquier efecto inhibitorio sobre el crecimiento.

Acta No. 10 de 2023 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

La hormona del crecimiento disminuye la conversión de cortisona a cortisol y puede desenmascarar hipoadrenalismo central no detectado previamente o volver inefectiva la dosis baja de reemplazo de glucocorticoides.

En mujeres tratadas con reemplazo estrogénico oral, puede requerirse una dosis más alta de hormona del crecimiento para alcanzar la meta del tratamiento.

Los datos de un estudio de interacción realizado con pacientes con deficiencia de hormona de crecimiento sugieren que la administración de somatropina puede aumentar la depuración de compuestos que se sabe son metabolizados por las isoenzimas de citocromo P450. La depuración de compuestos metabolizados por el citocromo P 450 3A4 (por ejemplo, esteroides sexuales, corticoesteroides, anticonvulsivantes y ciclosporina) puede aumentar especialmente, conllevando a menores niveles plasmáticos de estos compuestos. El significado clínico de este hecho no es conocido.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Es posible que las mujeres requieran dosis más altas que los hombres, si bien con el tiempo los hombres muestran una sensibilidad creciente a IGF-I. Esto significa que existe un riesgo que las mujeres, en especial las que reciben terapia estrogénica oral, estén infratratadas, mientras que los hombres estén sobretratados.

Sólo debe recibir este medicamento de un médico que tenga experiencia con la hormona de crecimiento y que haya confirmado su diagnóstico.

Dosificación recomendada

La dosis depende de su tamaño, de la afección para la que recibe tratamiento y de lo bien que funcione la hormona de crecimiento en usted. Todas las personas son diferentes. El médico le aconsejará acerca de su dosis individualizada de Omnitrope® 15 mg/1.5 ml en miligramos (mg) a partir de su peso corporal en kilogramos (kg) o por su superficie corporal, calculada a partir de su estatura y peso en metros cuadrados (m²), así como su pauta de tratamiento. No cambie la dosificación y la pauta de tratamiento sin consultarle al médico.

Niños con deficiencia de la hormona de crecimiento:

0,025 a 0,035 mg/kg de peso corporal al día o 0,7 a 1,0 mg/m² de superficie corporal al día. Pueden utilizarse dosis más altas. Cuando la deficiencia de hormona de crecimiento continúa durante la adolescencia, Omnitrope® 15 mg/1.5 ml debe continuarse hasta finalizar el desarrollo físico.

Niñas con síndrome de Turner:

0,045 a 0,050 mg/kg de peso corporal al día o 1,4 mg/m² de superficie corporal al día.

Acta No. 10 de 2023 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Niños con insuficiencia renal crónica:

0,045 a 0,050 mg/kg de peso corporal al día o 1,4 mg/m² de superficie corporal al día). Pueden ser necesarias dosis más altas si la velocidad de crecimiento es demasiado baja. Puede ser necesario un ajuste de la dosis después de seis meses de tratamiento.

Niños con síndrome de Prader-Willi:

0,035 mg/kg de peso corporal al día o 1,0 mg/m² de superficie corporal al día. La dosificación diaria no debe ser superior a 2,7 mg. El tratamiento no debe utilizarse en los niños que casi han dejado de crecer después de la pubertad.

Niños nacidos más pequeños o más ligeros que lo esperado y con un trastorno del crecimiento:

0,035 mg/kg de peso corporal al día o 1,0 mg/m² de superficie corporal al día. Es importante continuar el tratamiento hasta que se alcance la estatura final. El tratamiento debe suspenderse después del primer año si no responde, o si ha alcanzado la estatura final y dejado de crecer.

Adultos con deficiencia de la hormona de crecimiento:

Si la deficiencia de la hormona de crecimiento comienza durante la vida adulta, debe comenzar con 0,15 a 0,3 mg al día. Esta dosificación debe aumentarse gradualmente según los resultados de los análisis de sangre, así como la respuesta clínica y los efectos secundarios. La dosis de mantenimiento diaria rara vez es superior a 1,0 mg diarios. Las mujeres pueden necesitar dosis más altas que los hombres. La dosificación debe vigilarse cada seis meses. Debe utilizarse la dosis mínima eficaz. Siga las instrucciones que le haya dado el médico.

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 solicitud de corrección de la Resolución 2023034135 del 26 de Julio de 2023, "Por la cual se Aprueba una Evaluación Farmacológica", y del Acta No. 03 del 2023 Segunda parte, numeral 3.6.2, ya que se evidencia que ambos documentos carecen de la inclusión de la Norma Farmacológica y de la aprobación del Plan de gestión de Riesgos.

Esta corrección es de vital importancia para nosotros, ya que es un requisito recibido para dar respuesta al Auto No. 2023012598 del producto OMNITROPE SOLUCIÓN INYECTABLE EN CARTUCHO DE 15 mg /1.5 mL. Siendo así, solicitamos el amable favor de que nos brinden su pronto y valioso soporte frente a esta solicitud, a fin de poder renovar adecuadamente la vigencia de nuestro producto que es de gran importancia para los pacientes, por favor. Se anexa el Auto, la Resolución y el Acta para su revisión, validación y corrección.

Acta No. 10 de 2023 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

CONCEPTO: La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora complementa el concepto del Acta No. 03 de 2023 SEMNNIMB Segunda parte, numeral 3.6.2., en el sentido de indicar:

Norma farmacológica: 9.1.9.0.N10

Composición: Cada mL contiene 10 mg de Somatropina Recombinante

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Aprobar el PGR versión 11.0 del producto omnitrope. Se solicita informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

Siendo las 16:00 del 21 de Marzo de 2024, se da por terminada la sesión

Se firma por los que en ella intervinieron:

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ
Miembro SEMNNIMB

MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO
Miembro SEMNNIMB

MARIO FRANCISCO GUERRERO
Miembro SEMNNIMB

FABIO ANCIZAR ARISTIZÁBAL
Miembro SEMNNIMB

JOSÉ GILBERTO OROZCO DÍAZ
Miembro SEMNNIMB

KERVIS ASID RODRÍGUEZ V.
Miembro SEMNNIMB

JENNY PATRICIA CLAVIJO ROJAS
Miembro SEMNNIMB

JOSÉ JULIÁN LÓPEZ GUTIÉRREZ
Miembro SEMNNIMB

MANUEL JAVIER TORRES SÁNCHEZ
Miembro SEMNNIMB

MARÍA TERESA TRIANA TRIANA
Miembro SEMNNIMB (E)

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

JUDY HASLEIDY MARTÍNEZ MARTÍNEZ
Miembro SEMNNIMB

WILLIAM SAZA LONDOÑO
Miembro SEMNNIMB

GLORIA CECILIA PEÑUELA SÁNCHEZ
Miembro SEMNNIMB

GICEL KARINA LÓPEZ GONZÁLEZ
Secretaria SEMNNIMB

LIGIA LORENA RODRÍGUEZ MUÑOZ
Directora Técnica de Medicamentos y
Productos Biológicos
Presidente SEMNNIMB (E)

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16