RESOLUCIÓN No. 2023047863 DE 10 de Octubre de 2023
Por la cual se concede un Registro Sanitario

El Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA, delegado mediante Resolución No. 2012030820 del 19 de Octubre de 2012, en ejercicio de las facultades legales conferidas en el Decreto 2078 de 2012, el Decreto Reglamentario 677 de 1995, Decreto 1782 de 2014, Decreto 2106 de 2019 y la Ley 1437 de 2011.

ANTECEDENTES

Que mediante escrito No. 20211070231 del 13/04/2021, el Doctor KARL MUTTER, actuando en calidad de apoderado de la sociedad LES LABORATOIRES SERVIER con domicilio en FRANCIA, presentó solicitud de concesión del Registro sanitario nuevo para el producto ONCASPAR® POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE, a favor de LES LABORATOIRES SERVIER con domicilio en FRANCIA, de acuerdo con lo establecido en el artículo 94 del Decreto 2106 de 2019:

- 35 17 Evaluación Farmacológica, farmacéutica y legal
- 35 17 Inserto, IPP y Resumen de Características del Producto versión 11-2020

Que mediante Auto No. 2022001323 del 25/03/2021, la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del INVIMA solicitó el cumplimiento de siguientes requerimientos relacionados con el módulo de calidad sección principio activo y producto terminado y módulo legal y administrativo.

Que mediante radicado No. 20221103872 del 02/06/2022, el Doctor KARL MUTTER, actuando en calidad de apoderado de la sociedad LES LABORATOIRES SERVIER, allegó respuesta al auto de requerimiento.

Que mediante radicado No. 20221170194 del 02/08/2022, el Doctor KARL MUTTER, actuando en calidad de apoderado de la sociedad LES LABORATOIRES SERVIER, allega como anexo al expediente información complementaria.

Que mediante radicado No. 20231200851 del 28/07/2023, el Doctor KARL MUTTER, actuando en calidad de apoderado de la sociedad LES LABORATOIRES SERVIER, allegó como anexo al expediente Certificado de Producto Farmacéutico vigente expedido por la autoridad competente de la Unión Europea.

Que mediante radicado No. 20231240354 del 11/09/2023, el Doctor KARL MUTTER, actuando en calidad de apoderado de la sociedad LES LABORATOIRES SERVIER, allegó como anexo al expediente Certificado de Producto Farmacéutico vigente expedido por la autoridad competente de Estados Unidos de América.

Que mediante radicado No. 20231240712 del 11/09/2023, el Doctor KARL MUTTER, actuando en calidad de apoderado de la sociedad LES LABORATOIRES SERVIER, allega como anexo al expediente inserto versión 04.2022.

CONSIDERACIONES DEL DESPACHO

Frente a los documentos técnicos/legales allegados por el interesado con radicado inicial No. 20211070231 del 13/04/2021, respuesta auto No. 20221103872 del 02/06/2022, y los anexos, este Despacho se permite hacer las siguientes consideraciones:

Que el Decreto Ley 2106 del 22 de noviembre de 2019 "*Por el cual se dictan normas para simplificar, suprimir y reformar trámites, procesos y procedimientos innecesarios existentes en la administración pública",* contempló en su artículo 94, la unificación de los trámites de evaluación farmacológica, farmacéutica y legal en aras de minimizar los tiempos de estudio y evaluar simultáneamente los aspectos de seguridad, eficacia, calidad y legal de los medicamentos.

Que la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora en el Acta 05 de 2023 numeral 3.3.2.1, recomendó aprobar la Evaluación farmacológica e

RESOLUCIÓN No. 2023047863 DE 10 de Octubre de 2023
Por la cual se concede un Registro Sanitario

El Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA, delegado mediante Resolución No. 2012030820 del 19 de Octubre de 2012, en ejercicio de las facultades legales conferidas en el Decreto 2078 de 2012, el Decreto Reglamentario 677 de 1995, Decreto 1782 de 2014, Decreto 2106 de 2019 y la Ley 1437 de 2011.

inclusión en normas farmacológicas 6.0.0.0.N10, así como también el Resumen de Características del producto - RCP, para el producto de la referencia.

Que el certificado de Buenas Prácticas de Manufactura No. GMP-CH-1001775 expedido por la autoridad competente de Suiza (Swissmedic), avala que el establecimiento LONZA AG ubicado en Lonzastrasse 3930, Visp, Suiza, se encuentra autorizado para fabricar principios activos biológicos, documento vigente hasta el 11/09/2023. En este sitio se realiza la fabricación de L-asparaginasa. No obstante, de conformidad con la comunicación emitida por la EMA, las certificaciones de BPM emitidas por los países que hacen parte de la EMA, se extiende su vigencia automáticamente hasta el 31/12/2023, debido a las restricciones causadas por la pandemia del COVID-19.

Que el Certificado de Producto Farmacéutico- CPP No. EMYT-AMS3 expedido por la autoridad competente de Estados Unidos de América (Food and Drug Administration), avala que el establecimiento EXELEAD, INC ubicado en 6925 Guion Road, Indianápolis, IN46268, Estados Unidos de América, se encuentra autorizado para la fabricación del producto, documento vigente hasta el 28/11/2023**.** En este sitio se realiza la fabricación del granel de Pegaspargasa.

Que el Certificado de Producto Farmacéutico No. 01/23/005753 expedido por la autoridad competente de la Unión Europea (European Medicines Agency), avala que el establecimiento LYOPHILIZATION SERVICES OF NEW ENGLAND, INC ubicado en 25 Commerce Drive, Bedford, New Hampshire, NH 03110, Estados Unidos de América, se encuentra autorizado para fabricar el producto terminado Oncaspar®, documento vigente hasta el 25/05/2024.

Que el Certificado de Producto Farmacéutico No. 01/23/005753 expedido por la autoridad competente de la Unión Europea (European Medicines Agency), avala que el establecimiento EXELEAD, INC ubicado en 6925 Guion Road, Indianápolis, IN46268, Estados Unidos de América, se encuentra autorizado para el acondicionamiento secundario del producto, documento vigente hasta el 25/05/2024**.**

Que mediante Resolución No. 2022600608 del 18/10/2022, el Invima otorgó la certificación en Buenas Prácticas de Manufactura para el establecimiento PHAREX S.A., ubicado en Calle 12 No. 79 A -25, Bodegas 8 y 9 Agrupación Industrial Parque Alsacia, Bogotá D.C., para el acondicionamiento secundario de productos incluyendo biológicos que requieren cadena de frío. Documento vigente hasta el 24/11/2025.

Que el interesado allegó certificado expedido por la Superintendencia de Industria y Comercio de la marca ONCASPAR®, cuyo titular es la sociedad SERVIER IP UK LIMITED, esta marca se encuentra clasificada en la distinción de productos clase 5 con vigencia hasta 30/05/2024.

Que los artes de material de envase (etiqueta del vial) y empaque (caja plegadiza y sticker) allegados mediante radicado No. 20221103872 del 02/06/2022 (folios 523-527) cumplen con lo establecido en los Artículos 72 y 74 del Decreto 677 de 1995.

Que una vez revisado el Inserto versión 04.2022 allegado mediante radicado No. 20231240712 del 11/09/2023 (folio 46). corresponde con la información farmacológica aprobada en el Acta No. 05 de 2023 numeral 3.3.2.1, que aprobó la Evaluación Farmacológica del producto ONCASPAR® POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE, Además, la información técnica que en este se consigna se encuentra soportada y ajustada a los requerimientos de la administración.

Que a la fecha se cuenta con la asignación del código IUM asociado a la presentación comercial solicitada y podrá ser revisado en la base de datos de consulta de la página web de la entidad.

RESOLUCIÓN No. 2023047863 DE 10 de Octubre de 2023
Por la cual se concede un Registro Sanitario

El Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA, delegado mediante Resolución No. 2012030820 del 19 de Octubre de 2012, en ejercicio de las facultades legales conferidas en el Decreto 2078 de 2012, el Decreto Reglamentario 677 de 1995, Decreto 1782 de 2014, Decreto 2106 de 2019 y la Ley 1437 de 2011.

Que este medicamento fue evaluado mediante el Decreto 1782 del 2014 por la ruta de estudio de Expediente Completo.

La Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos, previo estudio técnico y legal de la documentación allegada por el interesado, con base en el Decreto 677 de 1995, Decreto 1782 de 2014, Decreto Ley 2106 de 2019 y demás normas que los modifican;

RESUELVE

ARTICULO PRIMERO. APROBAR LA EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA para el producto ONCASPAR® POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE, a favor de la sociedad LES LABORATOIRES SERVIER con domicilio en FRANCIA, conforme al concepto emitido por la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de Comisión Revisora, en el Acta No. 05 de 2023 numeral 3.3.2.1.

ARTÍCULO SEGUNDO:	Conceder REGISTRO SANITARIO por el término de CINCO (5) años al
PRODUCTO:	ONCASPAR® POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE**,**
REGISTRO SANITARIO No.:	**INVIMA 2023MB-0000086**
RUTA DE ESTUDIO:	Expediente Completo
MODALIDAD:	IMPORTAR Y VENDER
TITULAR:	LES LABORATOIRES SERVIER con domicilio en 50, Rue Carnot 92284, Suresnes Cedex, FRANCIA
IMPORTADOR:	LABORATORIOS SERVIER DE COLOMBIA S.A.S. con domicilio en Carrera 14A No. 101-47/63, BOGOTA - D.C.
FABRICANTE SUSTANCIA ACTIVA:	LONZA AG con domicilio en Lonzastrasse 3930, Visp SUIZA (Fabricante de L-asparaginasa); EXELEAD, INC. con domicilio en 6925 Guion Road, Indianápolis, IN 46268, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA (Fabricante del granel de Pegaspargasa)
FABRICANTE PRODUCTO TERMINADO:	LYOPHILIZATION SERVICES OF NEW ENGLAND, INC con domicilio en 25 Commerce Drive, Bedford, New Hampshire, NH 03110, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA
ACONDICIONADOR:	EXELEAD, INC. con domicilio en 6925 Guion Road, Indianápolis, IN 46268, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA PHAREX S.A. con domicilio en Calle 12 No. 79 A -25, Bodegas 8 y 9 Agrupación Industrial Parque Alsacia, BOGOTA - D.C.
PRINCIPIOS ACTIVOS:	Cada mL contiene PEGASPARGASA 750 U
CONDICIÓN DE VENTA:	Con fórmula médica
FORMA FARMACEUTICA:	Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable
VIA ADMINISTRACIÓN:	Intramuscular / Intravenosa
PRESENTACIÓN COMERCIAL:	Caja por un vial de vidrio tipo I transparente con sello de aluminio y tapa flip-off, que contiene 3750 U de Pegaspargasa (750U/mL tras la reconstitución)

INDICACIONES:
Oncaspar® está indicado como parte del tratamiento antineoplásico combinado de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) en pacientes pediátricos desde recién nacidos hasta adolescentes de 18 años de edad, así como en pacientes adultos.

CONTRAINDICACIONES:
Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
Insuficiencia hepática grave (bilirrubina > 3 veces el límite superior de la normalidad [LSN]; transaminasas > 10 veces el LSN).
Antecedentes de trombosis grave con un tratamiento anterior con L-asparaginasa.
Antecedentes de pancreatitis, incluida pancreatitis relacionada con un tratamiento anterior con Lasparaginasa. Antecedentes de acontecimientos hemorrágicos graves con un tratamiento anterior con L-asparaginasa.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:
Osteonecrosis
En presencia de glucocorticoides, la osteonecrosis (necrosis avascular) es una posible complicación de hipercoagulabilidad observada en niños y adolescentes, con mayor incidencia en niñas. En consecuencia, se recomienda un seguimiento estrecho en pacientes pediátricos y adolescentes con el fin de detectar cualquier signo o síntoma clínico de osteonecrosis. El juicio clínico del médico prescriptor debe guiar la estrategia terapéutica de cada paciente en base a la evaluación individualizada del beneficio/riesgo, y según las guías estandarizadas del tratamiento de LLA y los principios de cuidados de apoyo.

Trazabilidad
Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Anticuerpos contra la asparaginasa
Los anticuerpos antiasparaginasa se pueden asociar a niveles bajos de actividad de asparaginasa debido a la potencial actividad neutralizante de estos anticuerpos. En estos casos se debe plantear el cambio a una preparación distinta de asparaginasa.

Se puede medir la actividad de la asparaginasa en suero o plasma con el fin de descartar una reducción acelerada de la actividad de la asparaginasa.

Hipersensibilidad
Durante el tratamiento pueden aparecer reacciones de hipersensibilidad a la pegaspargasa, incluida la anafilaxia que puede poner en riesgo la vida, incluso en pacientes con hipersensibilidad conocida a formulaciones de asparaginasa derivadas de E. coli. Otras reacciones de hipersensibilidad pueden incluir angioedema, hinchazón labial, hinchazón ocular, eritema, presión arterial disminuida, broncoespasmo, disnea, prurito y erupción cutánea.

Como medida de precaución habitual se debe supervisar al paciente durante una hora después de la administración y disponer del equipo de reanimación cardiopulmonar y otras medidas adecuadas para hacer frente a la anafilaxia (epinefrina, oxígeno, corticosteroides por vía intravenosa, etc.). Se debe interrumpir el tratamiento con Oncaspar® en pacientes con reacciones de hipersensibilidad graves. En función de la intensidad de los síntomas, puede estar indicado como contramedida el uso de antihistamínicos, corticosteroides y vasopresores.

Efectos pancreáticos
Se han notificado casos de pancreatitis, incluida pancreatitis hemorrágica o necrotizante con consecuencias mortales, en pacientes que han recibido Oncaspar®.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá
www.invima.gov.co
@Invimacolombia

RESOLUCIÓN No. 2023047863 DE 10 de Octubre de 2023
Por la cual se concede un Registro Sanitario

El Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA, delegado mediante Resolución No. 2012030820 del 19 de Octubre de 2012, en ejercicio de las facultades legales conferidas en el Decreto 2078 de 2012, el Decreto Reglamentario 677 de 1995, Decreto 1782 de 2014, Decreto 2106 de 2019 y la Ley 1437 de 2011.

Se debe informar a los pacientes sobre los signos y síntomas característicos de la pancreatitis que, si no se trata, puede resultar mortal.
Si se tiene sospecha de pancreatitis, se debe interrumpir el tratamiento con Oncaspar®; si se confirma que existe pancreatitis, no podrá retomarse el tratamiento con Oncaspar®.

Se debe realizar un seguimiento frecuente de los niveles de amilasa o lipasa en suero para detectar signos iniciales de inflamación del páncreas. Dado que puede producirse alteración de la tolerancia a la glucosa con el uso concomitante de Oncaspar® con prednisona, debe realizarse un seguimiento de los niveles de glucosa en sangre.

Coagulopatía
En pacientes a los que se administre pegaspargasa pueden aparecer episodios graves de trombosis, como trombosis del seno sagital superior. Se debe interrumpir el tratamiento con Oncaspar® en pacientes con episodios graves de trombosis.

En pacientes en tratamiento con pegaspargasa puede producirse un aumento del tiempo de protrombina (TP), aumento del tiempo parcial de tromboplastina (TPT) e hipofibrinogenemia. Se deben vigilar los parámetros de coagulación al inicio y de manera periódica durante y después del tratamiento, en especial si se están usando de forma simultánea otros medicamentos con efectos anticoagulantes, como el ácido acetilsalicílico y fármacos antiinflamatorios no esteroideos, o si se administra de forma concomitante un régimen de quimioterapia que incluye metotrexato, daunorrubicina y corticosteroides. Cuando haya un descenso significativo del fibrinógeno o deficiencia de antitrombina III (ATIII), se valorará el tratamiento de sustitución adecuado.

Efectos hepáticos
El tratamiento combinado con Oncaspar® y otros fármacos hepatotóxicos puede provocar hepatotoxicidad grave.

Se debe proceder con cautela cuando se administre Oncaspar® combinado con medicamentos hepatotóxicos, especialmente si hay una insuficiencia hepática preexistente. Se debe supervisar a los pacientes para detectar cualquier cambio en los parámetros de la función hepática.

Puede existir un mayor riesgo de hepatotoxicidad en pacientes con cromosoma Filadelfia positivo en los que el tratamiento con inhibidores de la tirosina-cinasa (p. ej., imatinib) se combina con el tratamiento con L-asparaginasa. Esto se debe tener en cuenta a la hora de considerar el uso de Oncaspar® en estas poblaciones de pacientes.

Debido al riesgo de hiperbilirrubinemia, se recomienda realizar un seguimiento de los niveles de bilirrubina antes de iniciar el tratamiento y antes de cada dosis.

Efectos en el sistema nervioso central
El tratamiento combinado con Oncaspar® puede provocar toxicidad del sistema nervioso central. Se han notificado casos de encefalopatía (incluido síndrome de leucoencefalopatía reversible posterior).

El tratamiento con Oncaspar® puede provocar signos y síntomas en el sistema nervioso central que se manifiestan como somnolencia, confusión y convulsiones. Se debe realizar un seguimiento exhaustivo de los pacientes para detectar estos síntomas cuando Oncaspar® se utiliza junto con medicamentos neurotóxicos, como vincristina y metotrexato.

Mielosupresión

El Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA, delegado mediante Resolución No. 2012030820 del 19 de Octubre de 2012, en ejercicio de las facultades legales conferidas en el Decreto 2078 de 2012, el Decreto Reglamentario 677 de 1995, Decreto 1782 de 2014, Decreto 2106 de 2019 y la Ley 1437 de 2011.

La pegaspargasa puede causar mielosupresión, de forma directa o indirecta (alterando los efectos mielosupresores de otros agentes, como metotrexato o 6-mercaptopurina). En consecuencia, el uso de Oncaspar® podría aumentar el riesgo de contraer infecciones.
La disminución en el número de linfoblastos circulantes a veces es bastante acusada, y los recuentos de leucocitos normales o muy bajos son frecuentes en los primeros días desde el inicio del tratamiento.

Esto puede ir asociado a un aumento significativo del nivel del ácido úrico en suero. Puede aparecer nefropatía por ácido úrico. Para hacer seguimiento del efecto terapéutico, se deben monitorizar atentamente el recuento en sangre periférica y la médula ósea en el paciente.

Hiperamonemia
La asparaginasa facilita la conversión rápida de asparagina y glutamina a ácido aspártico y ácido glutámico, con amoniaco como producto derivado compartido de ambas reacciones.

Por lo tanto, la administración intravenosa de asparaginasa puede hacer que los niveles de amoníaco en suero aumenten de forma considerable tras la administración.

Los síntomas de hiperamonemia suelen ser de carácter transitorio y pueden incluir: náuseas, vómitos, cefalea, mareos y erupción cutánea. En los casos graves, puede desarrollarse encefalopatía con o sin insuficiencia hepática, especialmente en los adultos mayores, que puede poner en riesgo la vida o causar la muerte. En caso de síntomas de hiperamonemia, deben supervisarse rigurosamente los niveles de amoniaco.

Método anticonceptivo
Se debe utilizar un método anticonceptivo no oral eficaz durante el tratamiento con Oncaspar® y, como mínimo, en los 6 meses siguientes a la finalización del tratamiento con Oncaspar®. Debido a que no puede descartarse una interacción indirecta entre los anticonceptivos orales y la pegaspargasa, el uso de anticonceptivos orales no se considera un método de anticoncepción aceptable.

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

REACCIONES ADVERSAS:

Resumen del perfil de seguridad
Las reacciones adversas que se indican en esta sección proceden de datos de ensayos clínicos y de la experiencia poscomercialización con Oncaspar® en pacientes con LLA. El perfil de seguridad se basa en estudios aleatorizados, controlados, prospectivos, sin enmascaramiento y multicéntricos (estudios DFCI 11-001 y AALL07P4). También se han tenido en cuenta estudios en los que se administró Oncaspar® por vía intramuscular (estudios CCG-1962 y CCG-1991) para determinar el perfil de seguridad.

Las reacciones adversas más comunes con Oncaspar® (observadas en al menos 2 estudios con una frecuencia de > 10%) incluyeron, entre otras: alanina aminotransferasa elevada, aspartato aminotransferasa elevada, bilirrubina en sangre elevada, tiempo de tromboplastina parcial activada prolongado, hipertrigliceridemia, hiperglucemia y neutropenia febril.

Las reacciones adversas graves más comunes con Oncaspar® (de grado 3 o 4) observadas en los estudios DFCI 11-001 y AALL07P4 con una frecuencia de > 5 % incluyeron, entre otras: alanina aminotransferasa elevada, aspartato aminotransferasa elevada, bilirrubina en sangre elevada, neutropenia febril, hiperglucemia, lipasa elevada y pancreatitis.

RESOLUCIÓN No. 2023047863 DE 10 de Octubre de 2023
Por la cual se concede un Registro Sanitario

El Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA, delegado mediante Resolución No. 2012030820 del 19 de Octubre de 2012, en ejercicio de las facultades legales conferidas en el Decreto 2078 de 2012, el Decreto Reglamentario 677 de 1995, Decreto 1782 de 2014, Decreto 2106 de 2019 y la Ley 1437 de 2011.

Tabla de reacciones adversas
Las reacciones adversas y sus frecuencias se indican en la Tabla 1. Las frecuencias se definen según el convenio siguiente: muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100 a <1/10), poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100), raras (≥1/10.000 a <1/1.000), muy raras (<1/10.000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 1: Reacciones adversas notificadas con el tratamiento con Oncaspar®

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	**Reacción adversa**
Trastornos de la sangre y el sistema linfático	Muy frecuentes: neutropenia febril Frecuentes: anemia, coagulopatía Frecuencia no conocida: insuficiencia de médula ósea
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes: pancreatitis, diarrea, dolor abdominal, náuseas Frecuentes: vómitos, estomatitis, ascitis Raras: pancreatitis necrosante, pancreatitis hemorrágica Frecuencia no conocida: pseudoquiste pancreático, parotiditis*
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuencia no conocida: pirexia
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes: hepatotoxicidad, hígado graso Raras: necrosis hepática, ictericia, colestasis, insuficiencia hepática
Trastornos del sistema inmunológico	Muy frecuentes: hipersensibilidad, urticaria, reacción anafiláctica Frecuencia no conocida: shock anafiláctico
Infecciones e infestaciones	Frecuentes: infecciones, sepsis
Exploraciones complementarias	Muy frecuente: peso disminuido, hipoalbuminemia, alanina aminotransferasa elevada, aspartato aminotransferasa elevada, hipertrigliceridemia, fribrinógeno en sangre disminuido, lipasa elevada, amilasa elevada, tiempo de tromboplastina parcial activada prolongado, bilirrubina en sangre elevada Frecuentes: tiempo de protrombina prolongado, razón normalizada internacional aumentada, hipopotasemia, colesterol en sangre aumentado, hipofribrinogenemia, gamma-glutamil transferasa elevada Frecuencia no conocida: urea elevada en sangre, anticuerpos antipegaspargasa, recuento de neutrófilos disminuido, recuento de plaquetas disminuido, hiperamonemia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes: apetito disminuido, hiperglucemia Frecuentes: hiperlipidemia, hipercolesterolemia Frecuencia no conocida: cetoacidosis diabética, hipoglucemia
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes: dolor en las extremidades
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes: crisis convulsivas, neuropatía periférica motora, síncope Raras: síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible Frecuencia no conocida: somnolencia, temblor*

RESOLUCIÓN No. 2023047863 DE 10 de Octubre de 2023
Por la cual se concede un Registro Sanitario

El Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA, delegado mediante Resolución No. 2012030820 del 19 de Octubre de 2012, en ejercicio de las facultades legales conferidas en el Decreto 2078 de 2012, el Decreto Reglamentario 677 de 1995, Decreto 1782 de 2014, Decreto 2106 de 2019 y la Ley 1437 de 2011.

Trastornos psiquiátricos	Frecuencia no conocida: estado de confusión
Trastornos renales y urinarios	Frecuencia no conocida: insuficiencia renal aguda*
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes: hipoxia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes: sarpullido Frecuencia no conocida: necrólisis epidérmica tóxica*
Trastornos vasculares	Muy frecuente: embolia** Frecuentes: trombosis*** Frecuencia no conocida: accidente cerebrovascular, hemorragia, trombosis del seno sagital superior

* Reacciones adversas observadas con otras asparaginasas de la misma clase
** Se observaron casos de embolia pulmonar, trombosis venosa, trombosis venosa en extremidades y tromboflebitis superficial en DFCI 11-001
*** Leyenda: Trombosis del SNC

Descripción de reacciones adversas seleccionadas
Se han observado las siguientes reacciones adversas en asociación con el tratamiento con pegaspargasa. Aunque no se han asociado específicamente con el uso de pegaspargasa, se pueden producir con el uso de Oncaspar®.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático
Oncaspar® puede provocar mielosupresión leve o moderada y esto puede afectar a las tres líneas celulares sanguíneas.
Aproximadamente la mitad de todas las hemorragias y trombosis graves afectan a los vasos sanguíneos cerebrales y pueden dar lugar a apoplejía, crisis, cefaleas o pérdida de la conciencia.

Trastornos del sistema nervioso
Oncaspar® puede provocar disfunciones del sistema nervioso central que se manifiestan como convulsiones y, con menor frecuencia, como estado de confusión o somnolencia (leve trastorno de la conciencia).

En casos raros puede aparecer síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR).

En casos muy raros se ha notificado temblor leve en los dedos de la mano.

Trastornos gastrointestinales
Aproximadamente la mitad de los pacientes manifiesta reacciones gastrointestinales leves o moderadas como inapetencia, náuseas, vómitos, calambres abdominales, diarrea y pérdida de peso.

Con frecuencia puede aparecer pancreatitis aguda. Se ha notificado de manera aislada la formación de pseudoquistes (hasta cuatro meses después del último tratamiento).

La pancreatitis hemorrágica o necrotizante se da de forma muy rara. Se ha descrito un solo caso de pancreatitis acompañado de parotiditis aguda con el tratamiento con L-asparaginasa. En casos aislados, se ha notificado pancreatitis hemorrágica o necrotizante con desenlace mortal.

El nivel de amilasa sérica puede elevarse durante y también después de terminarse el tratamiento con Oncaspar®.

RESOLUCIÓN No. 2023047863 DE 10 de Octubre de 2023
Por la cual se concede un Registro Sanitario

El Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA, delegado mediante Resolución No. 2012030820 del 19 de Octubre de 2012, en ejercicio de las facultades legales conferidas en el Decreto 2078 de 2012, el Decreto Reglamentario 677 de 1995, Decreto 1782 de 2014, Decreto 2106 de 2019 y la Ley 1437 de 2011.

Trastornos renales y urinarios
En casos raros, puede manifestarse insuficiencia renal aguda durante el tratamiento con pautas que incluyan L-asparaginasa.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Puede haber reacciones alérgicas cutáneas. Se ha descrito un caso de necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell) asociado a la L-asparaginasa.

Trastornos endocrinos
Son frecuentes las alteraciones en la función endocrina del páncreas y estas se presentan principalmente como anomalías en el metabolismo de la glucosa. Se ha descrito tanto cetoacidosis diabética como hiperglucemia hiperosmótica que, generalmente, reaccionan a la administración de insulina.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición
Se observó una alteración en los niveles de lípidos en suero y son muy frecuentes los cambios en los valores lipídicos séricos, en la mayoría de los casos sin síntomas clínicos.

Con frecuencia aparece un aumento de la urea en sangre, independiente de la dosis y que casi siempre indica un desajuste metabólico prerrenal.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración
Puede aparecer pirexia tras la inyección, lo que normalmente remite de manera espontánea.

Trastornos del sistema inmunológico
Se han detectado anticuerpos específicos frente a pegaspargasa; de manera poco frecuente, dichos anticuerpos iban asociados a reacciones de hipersensibilidad. También se registraron anticuerpos neutralizantes con capacidad de reducir la eficacia clínica.

Durante el tratamiento pueden aparecer reacciones de hipersensibilidad a Oncaspar®, que incluyen anafilaxia potencialmente mortal, angioedema, hinchazón de los labios, hinchazón de los ojos, eritema, presión arterial disminuida, broncoespasmo, disnea, prurito y erupción cutánea.

Trastornos hepatobiliares
Es frecuente la alteración de los parámetros hepáticos. Se observa un aumento independiente de la dosis en los niveles de transaminasas séricas y de bilirrubina sérica.

Con mucha frecuencia puede aparecer esteatosis hepática. Se han notificado casos raros de colestasis, ictericia, necrosis hepatocítica e insuficiencia hepática con desenlace mortal.

La alteración de la síntesis proteica puede derivar en un descenso de las proteínas séricas. En la mayoría de los pacientes se produce un descenso independiente de la dosis en la albúmina sérica durante el tratamiento.

El tipo de reacciones adversas de Oncaspar® es similar al de la L-asparaginasa no pegilada (por ejemplo, la asparaginasa natural de E. coli).

Notificación de sospechas de reacciones adversas
Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V.

RESOLUCIÓN No. 2023047863 DE 10 de Octubre de 2023
Por la cual se concede un Registro Sanitario

El Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA, delegado mediante Resolución No. 2012030820 del 19 de Octubre de 2012, en ejercicio de las facultades legales conferidas en el Decreto 2078 de 2012, el Decreto Reglamentario 677 de 1995, Decreto 1782 de 2014, Decreto 2106 de 2019 y la Ley 1437 de 2011.

INTERACCIONES:
Glucocorticoides, cuando se toman al mismo tiempo como parte del tratamiento recomendado para la leucemia, Oncaspar® puede aumentar el riesgo de osteonecrosis inducida por esteroides (daño en el hueso) en niños y adolescentes, con una mayor incidencia observada en niñas. Por tanto, si sufre cualquier dolor nuevo de hueso (es decir dolor de cadera, rodilla o espalda) por favor informe a su médico lo antes posible.

El descenso de las proteínas séricas provocado por la pegaspargasa puede aumentar la toxicidad de otros medicamentos que se unen a proteínas.

Además, al inhibir la síntesis proteica y la división celular, la pegaspargasa puede afectar al mecanismo de acción de otras sustancias que requieren la división celular para producir su efecto, por ejemplo el metotrexato.

El metotrexato y la citarabina pueden interactuar de manera distinta con Oncaspar®: la administración previa de estos fármacos puede aumentar el efecto de la pegaspargasa de manera sinérgica. Si se administran después de la pegaspargasa, el efecto de esta puede debilitarse de manera antagónica.

La pegaspargasa puede interferir en el metabolismo y la eliminación de otros medicamentos debido a sus efectos en la síntesis proteica y la función hepática, así como a su uso combinado con otros medicamentos quimioterapéuticos que interactúan con las enzimas CYP.
El uso de Oncaspar® puede producir fluctuación en los factores de coagulación. Esto puede favorecer una tendencia a la hemorragia y/o la trombosis. Por tanto, se debe proceder con cautela a la hora de administrar de manera conjunta anticoagulantes como cumarina, heparina, dipiridamol, ácido acetilsalicílico o medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, o cuando se administra un régimen de quimioterapia concomitante que incluye metotrexato, daunorrubicina y corticosteroides.

Cuando se administren glucocorticoides (por ejemplo, prednisona) y pegaspargasa de manera simultánea, pueden intensificarse las alteraciones en los parámetros de coagulación (por ejemplo, disminución del fibrinógeno y deficiencia de antitrombina III [ATIII]).

El tratamiento inmediatamente anterior o simultáneo con vincristina puede aumentar la toxicidad de la pegaspargasa. La administración de Oncaspar® antes de vincristina puede aumentar la neurotoxicidad de vincristina. Por tanto, vincristina se debe administrar al menos 12 horas antes de la administración de Oncaspar® a fin de disminuir la toxicidad.

No se puede descartar que exista una interacción indirecta entre la pegaspargasa y los anticonceptivos orales, ya que la hepatotoxicidad de la pegaspargasa puede perjudicar el aclaramiento hepático de los anticonceptivos orales. Por lo tanto, no se recomienda el uso concomitante de Oncaspar® con anticonceptivos orales. En mujeres en edad fértil se debe utilizar otro método que no sea un anticonceptivo oral.

La vacunación simultánea con vacunas elaboradas con microorganismos vivos puede elevar el riesgo de contraer infecciones graves a causa de la actividad inmunosupresora de la pegaspargasa, la presencia de la enfermedad subyacente y la quimioterapia combinada. Por consiguiente, se debe dejar un intervalo no inferior a 3 meses desde que se termine el tratamiento antileucémico completo antes de administrar una vacuna elaborada con microorganismos vivos.

DOSIFICACION Y GRUPO ETAREO:
Oncaspar® debe ser prescrito y administrado por médicos y/o personal sanitario con experiencia en el uso de medicamentos antineoplásicos. Solamente se debe administrar en un entorno hospitalario donde se disponga

del equipo de reanimación cardiopulmonar adecuado. Se debe realizar un seguimiento exhaustivo y cuidadoso de los pacientes para detectar si muestran reacciones adversas durante el periodo de administración.
Posología
Oncaspar® se administra normalmente como parte de protocolos de quimioterapia combinada junto a otros medicamentos antineoplásicos.

Pacientes pediátricos y adultos ≤ 21 años de edad
La dosis recomendada en pacientes con una superficie corporal (SC) ≥ 0,6 m2 y ≤ 21 años de edad es de 2.500 U de pegaspargasa (lo que equivale a 3,3 ml de Oncaspar®) / m² de superficie corporal cada 14 días.

Los niños con una superficie corporal < 0,6 m² deben recibir 82,5 U de pegaspargasa (lo que equivale a 0,1 ml de Oncaspar®) / kg de peso cada 14 días.

Adultos > 21 años de edad
A no ser que se prescriba de otra manera, la posología recomendada en adultos > 21 años de edad es de 2.000 U/m2 de pegaspargasa (equivalente a 2,67 ml de Oncaspar®) / m2 de superficie corporal cada 14 días.

El tratamiento debe ser monitorizado en función de la actividad asparaginasa en suero, medida antes de la siguiente administración de pegaspargasa. Si la actividad asparaginasa no alcanza los niveles deseados, se podrá plantear el cambio a una preparación distinta de asparaginasa.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal
Dado que la pegaspargasa es una proteína de alto peso molecular, no se excreta por vía renal y no es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática
No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

Pacientes de edad avanzada
Se dispone de pocos datos en el caso de pacientes mayores de 65 años de edad.

Forma de administración
Oncaspar® se puede administrar mediante inyección intramuscular (IM) o perfusión intravenosa (IV).

Para cantidades más pequeñas, la vía preferente de administración es la vía intramuscular. Cuando Oncaspar® se administre mediante inyección intramuscular, el volumen inyectado en un mismo punto no debe superar los 2 ml en niños y adolescentes, ni los 3 ml en adultos.

Si se inyecta un volumen mayor, la dosis se repartirá entre varios puntos de inyección.

La perfusión de Oncaspar® normalmente se administrará a lo largo de un periodo de 1 a 2 horas en una solución inyectable de 100 ml de cloruro sódico a concentración de 9 mg/ml (0,9 %) o una solución de glucosa al 5 %.

La solución diluida se puede administrar junto con una perfusión intravenosa ya en curso, bien de cloruro sódico a una concentración de 9 mg/ml, bien de glucosa al 5 %. No perfundir ningún otro medicamento a través de la misma vía intravenosa durante la administración de Oncaspar®.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá
www.invima.gov.co
@Invimacolombia

RESOLUCIÓN No. 2023047863 DE 10 de Octubre de 2023
Por la cual se concede un Registro Sanitario

El Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA, delegado mediante Resolución No. 2012030820 del 19 de Octubre de 2012, en ejercicio de las facultades legales conferidas en el Decreto 2078 de 2012, el Decreto Reglamentario 677 de 1995, Decreto 1782 de 2014, Decreto 2106 de 2019 y la Ley 1437 de 2011.

NORMA FARMACOLOGICA:	6.0.0.0.N10.
NOTA DE FARMACOVIGILANCIA:	Los reportes de eventos adversos se deben presentar a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos - Grupo de Farmacovigilancia mediante el mecanismo establecido por el Invima para tal fin y en los tiempos establecidos en la normatividad sanitaria vigente aplicable; así mismo el interesado deberá disponer de un informe periódico de seguridad actualizado para presentar a requerimiento del Invima. Por último, se debe informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.
OBSERVACIONES:	Las contraindicaciones, precauciones, advertencias, la fecha de vencimiento y número de lote deben aparecer en las etiquetas y empaques. El titular y fabricante autorizado en el Registro sanitario adquieren la obligación de mantener durante la vigencia del mismo las Buenas Prácticas de Manufactura, y actualizar las especificaciones de producto terminado y materias primas de acuerdo a la última versión de las farmacopeas oficiales en Colombia, en dado caso no se encuentre en éstas, se debe ajustar como mínimo a las especificaciones actualizadas del Fabricante y lo requerido para la forma farmacéutica. Lo anterior será objeto de vigilancia por parte de este Instituto durante la vigencia del Registro sanitario. Toda información científica, promocional o publicitaria sobre los medicamentos deberá ser realizada con arreglo a las condiciones del Registro sanitario y las normas técnicas y legales previstas. Las presentaciones comerciales aprobadas en el registro sanitario podrán ser empleadas como presentaciones institucionales, siempre y cuando en las etiquetas y empaques de los productos fabricados con destino a las entidades de previsión, asistencia o seguridad social y similares, se encuentren marcadas con una leyenda que especifique tal condición o exclusividad, de modo que no oculte la información aprobada en los artes.
VIDA UTIL:	36 meses a partir de la fecha de fabricación
CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO:	Conservar a en refrigeración a temperatura entre 2°C y 8°C en su envase y empaque original. No congelar. La solución diluida en NaCl 0.9% o glucosa 5% puede almacenarse entre 2°C y 8°C por un periodo de hasta 48 horas.
EXPEDIENTE No.:	20200646
RADICACIÓN No.:	20211070231

ARTÍCULO TERCERO: APROBAR como únicos artes de material de envase (etiqueta del vial) y empaque (caja plegadiza y sticker) allegados mediante radicado No. 20221103872 del 02/06/2022 (folios 523-527), en los cuales debe incluir el número del Registro Sanitario otorgado en el presente acto administrativo.

ARTÍCULO CUARTO: APROBAR el Inserto versión 04.2022 allegado mediante radicado No. 20231240712 del 11/09/2023 (folio 46).

RESOLUCIÓN No. 2023047863 DE 10 de Octubre de 2023
Por la cual se concede un Registro Sanitario

El Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA, delegado mediante Resolución No. 2012030820 del 19 de Octubre de 2012, en ejercicio de las facultades legales conferidas en el Decreto 2078 de 2012, el Decreto Reglamentario 677 de 1995, Decreto 1782 de 2014, Decreto 2106 de 2019 y la Ley 1437 de 2011.

ARTÍCULO QUINTO: El tiempo de vida útil asignado para el medicamento amparado en la presente resolución, se demostró con estudios de estabilidad naturales y acelerados del producto en el material de envase vial de vidrio tipo I almacenado a 2°C-8°C de los lotes comerciales soportando 36 meses. El titular adquiere el compromiso de implementar los estudios On-going y tenerlos disponibles cuando se requiera, como evidencia de un programa permanente de aseguramiento de estabilidad, de conformidad con lo definido en el numeral 16.19 del informe 32 de la OMS acogido mediante Resolución No. 3183 de 1995 y la Resolución 3690 de 2016 por la cual se expidió la guía de estabilidad de medicamentos Biológicos.

ARTÍCULO SEXTO: APROBAR El plan gestión de riesgo (PGR) versión 5 y fecha de corte 14/07/2018, allegado mediante radicado No. 20211070231 del 13/04/2021 (folios 3621-370). Deberá informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercializan del producto.

ARTÍCULO SÉPTIMO: NOTIFICAR por medios electrónicos, de conformidad con lo previsto en el Artículo 56 de la Ley 1437 del 2011 al Representante Legal o Apoderado del titular, el contenido de la presente Resolución, advirtiéndole que contra ella procede el recurso de reposición, que podrá interponerse dentro de los Diez (10) días hábiles siguientes, contados a partir de la notificación de la presente Resolución ante el Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos del INVIMA, de conformidad con lo establecido en el Artículo 76 del Código de Procedimiento Administrativo y de lo Contencioso Administrativo, Ley 1437 del 2011. La notificación quedará surtida a partir de la fecha y hora en que el administrado reciba el acto administrativo.

ARTÍCULO OCTAVO: La presente Resolución rige a partir de la fecha de su ejecutoria.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá, D.C. a los 10 de Octubre de 2023.

Este espacio, hasta la firma se considera en blanco.

LUIS GUILLERMO RESTREPO VELEZ
DIRECTOR TECNICO DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS
Proyectó: Legal: dbelalcazarj, Técnico: mtrianat Revisó: aforeroe

Signature Not Verified
Firmado digitalmente por LUIS GUILLERMO RESTREPO VELEZ
Fecha: 2023/10/10 11:54:53 COT
Razón: Invima
Locación: BOGOTA D.C., Colombia